



INAMI-RIZIV

Réunion de consensus – 12 mai 2022

**L'usage rationnel des antipsychotiques
en dehors des troubles psychiatriques sévères**



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

.be

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères

Revue de la littérature :
document de synthèse

Réunion de consensus

12 mai 2022

Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)
Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par le CBIP sous la supervision d'un comité de lecture.

Chercheurs

Chercheur principal :

Abdelbari Baitar, MSc PhD (BCFI/CBIP)

Autres chercheurs :

Griet Goesaert, MD (BCFI/CBIP)

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Barbara Bosier, Pharm PhD (BCFI/CBIP)

Comité de lecture

Hilde Baeyens, MD (AZ Alma)

Gilles Henrard, MD PhD student (ULiège)

Beryl Koener, MD PhD (UCL)

Filip Van Den Eede, MD PhD (UA)

Traduction

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

Table des matières

Table des matières

Table des matières	I
1 Abréviations.....	1
2 Méthodologie	3
2.1 Introduction.....	3
2.2 Questions posées au jury	3
2.3 Missions du groupe de recherche bibliographique.....	4
2.3.1 Guides de pratique clinique.....	6
2.3.2 Types d'études.....	7
2.3.3 Critères de recherches spécifiques.....	8
2.4 Stratégie de recherche	13
2.4.1 Principes de la recherche systématique.....	13
2.4.2 Documents sources	14
2.4.3 Détails de la stratégie de recherche.....	15
2.5 Procédure de sélection.....	15
2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles	15
2.7 Résumé des résultats des études	19
3 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique.....	20
3.1 Portée de la revue	20
3.2 Guides de pratique clinique	21
3.3 Symptômes comportementaux et psychologiques dans la démence (SCPD).....	21
3.3.1 Efficacité	21
3.3.2 Sécurité.....	23
3.3.3 Déprescription des antipsychotiques.....	24
3.3.4 Commentaires supplémentaires du comité de lecture	25
3.4 Insomnie	25
3.5 Délire	25
3.6 Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes.....	27
4 Informations générales sur les guides de pratique clinique sélectionnés	30
4.1 Guides de pratique clinique sélectionnés	30
4.2 Niveaux de recommandation	31
4.3 Score Agree II.....	31
4.4 Populations incluses – interventions – principaux critères de jugement	33

4.5	Membres du groupe de développement – public cible	34
5	Informations /Recommandations des guides de pratique.....	35
5.1	Antipsychotiques et SCPD	35
5.1.1	Résumé	35
5.2	Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour les SCPD	39
5.2.1	Résumé	39
5.3	Antipsychotiques et délire.....	41
5.3.1	Résumé	41
5.4	Antipsychotiques et insomnie	43
5.4.1	Résumé	43
5.5	Réduction progressive/arrêt des médicaments antipsychotiques pour l'insomnie	44
5.5.1	Résumé	44
5.6	Suivi et monitoring durant le traitement antipsychotique	45
5.6.1	Résumé	45
5.7	Approche des patients à domicile versus centre de soins résidentiels.....	47
5.7.1	Résumé	47
6	Antipsychotiques pour les SCPD : résumé et conclusions de la revue de littérature	50
6.1	Efficacité	50
6.1.1	SGA versus placebo pour les SCPD	50
6.1.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	55
6.1.3	SGA versus SGA pour les SCPD	57
6.2	Sécurité : accidents vasculaires cérébraux.....	59
6.2.1	SGA versus placebo pour les SCPD	59
6.2.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	62
6.2.3	SGA versus SGA pour les SCPD	63
6.3	Sécurité : mortalité.....	64
6.3.1	SGA versus placebo pour les SCPD	64
6.3.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	68
6.3.3	SGA versus SGA pour les SCPD	68
6.4	Sécurité : symptômes extrapyramidaux.....	70
6.4.1	SGA versus placebo pour les SCPD	70
6.4.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	74
6.4.3	SGA versus SGA pour les SCPD	74
6.5	Sécurité : Chutes.....	75
6.5.1	SGA versus placebo pour les SCPD	75
6.5.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	78

6.5.3	SGA versus SGA pour les SCPD	78
6.6	Sécurité : effets indésirables endocriniens (diabète, hyperprolactinémie)	79
6.6.1	SGA versus placebo pour les SCPD	79
6.6.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	81
6.6.3	SGA versus SGA pour les SCPD	82
6.6.4	Études observationnelles : diabète induit par les antipsychotiques.....	83
6.7	Sécurité : infections des voies urinaires	83
6.7.1	SGA versus placebo pour les SCPD	83
6.7.2	SGA versus halopéridol pour les SCPD	86
6.7.3	SGA versus SGA pour les SCPD	87
6.8	Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec des SCPD	87
7	Antipsychotiques pour le traitement du délire : résumé et conclusions de la revue de littérature	92
7.1	Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo	92
7.2	SGA versus FGA	94
7.3	SGA versus SGA	96
8	Antipsychotiques pour l'insomnie : résumé et conclusions de la revue de littérature	97
8.1	Halopéridol versus placebo/comparateur actif	97
8.2	SGA versus placebo/comparateur actif pour l'insomnie.....	97
8.2.1	Olanzapine versus placebo/comparateur actif	97
8.2.2	Quétiapine versus placebo/comparateur actif	97
8.2.3	Risperidone versus placebo/comparateur actif	98
8.3	Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec une insomnie.....	98
9	Sécurité des antipsychotiques chez l'enfant : résumé et conclusions de la revue de littérature.	99
9.1	Antipsychotiques versus témoins.....	99
9.2	FGA versus SGA	100
9.3	FGA versus placebo	104
9.4	SGA versus placebo	104
9.5	SGA versus SGA	110
9.5.1	Aripiprazole versus olanzapine.....	110
9.5.2	Aripiprazole versus palipéridone.....	111
9.5.3	Aripiprazole versus quétiapine.....	113
9.5.4	Aripiprazole versus rispéridone.....	117
9.5.5	Clozapine versus olanzapine	121
9.5.6	Olanzapine versus quétiapine	122
9.5.7	Olanzapine versus rispéridone	124

9.5.8	Quétiapine versus rispéridone	129
10	Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources	134
10.1	Contre-indications	134
10.1.1	Contre-indications des antipsychotiques en général	134
10.1.2	Contre-indications des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine).....	134
10.1.3	Contre-indications des antipsychotiques de seconde génération	134
10.2	Effets indésirables	134
10.2.1	Effets indésirables des antipsychotiques en général	134
10.2.2	Effets indésirables des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine).....	136
10.2.3	Effets indésirables des butyrophénones (halopéridol)	136
10.2.4	Effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération	136
10.2.5	Effets indésirables liés au sevrage.....	137
10.3	Interactions.....	137
10.3.1	Interactions des antipsychotiques en général.....	137
10.3.2	Interactions des butyrophénones (halopéridol)	138
10.3.3	Interactions des antipsychotiques de seconde génération.....	138
10.4	Précautions et monitoring.....	139
10.4.1	Précautions des antipsychotiques en général.....	139
10.4.2	Précautions particulières des butyrophénones (halopéridol).....	139
10.4.3	Précautions particulières des antipsychotiques de seconde génération.....	139
10.5	Remarques concernant les formes parentérales	139
10.6	Chez les enfants.....	141
10.6.1	Remarques générales	141
10.6.2	Concernant les antipsychotiques de première génération	141
10.6.3	Concernant les antipsychotiques de deuxième génération	141
10.7	Chez la personne âgée.....	141
10.8	Grossesse et allaitement	142
11	Références.....	143

1 Abréviations

MA : Maladie d'Alzheimer

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

AP : antipsychotique(s)

BEHAVE-AD : Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale;

IMC : indice de masse corporelle

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

SCPD : Symptômes comportementaux et psychologiques dans les démences

BZ : benzodiazépine

BZRA : benzodiazepine receptor agonist

CBT-I : cognitive behavioral therapy for insomnia

IC : intervalle de confiance

CGI : Clinical Global Impression Scale

AVC : accident vasculaire cérébral

CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory

SEP : symptômes extrapyramidaux

FAST : Functional Assessment Staging scale

FGA : first generation antipsychotic(s)

GDG : guideline development group

HRQoL : health-related quality of life

USI : unité de soins intensifs

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ITT : analyse intention to treat

LTC : long-term care

MA : méta-analyse

DM : différence moyenne

MMSE : Mini Mental Status Exam

n : nombre de patients

N : nombre d'études

NHS : National Health Service

NMS (SMN) : neuroleptic malignant syndrome (syndrome malin des neuroleptiques)

NNH : number needed to harm

NNT : number needed to treat
NPI : neuropsychiatric inventory
NPI-NH : Neuropsychiatric Inventory, Nursing Home
NPS : neuropsychiatric symptoms
NR : not reported
NS : not statistically significant
PSS : personal social service
RCT : randomized controlled trial
ROB : Risk Of Bias
SGA : second generation antipsychotic(s)
SMD : standard mean difference
RCP : résumé des caractéristiques du produit
SS : statistiquement significatif

2 Méthodologie

2.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus “**L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères**”, qui aura lieu le 25 novembre 2021.

2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI, sont les suivantes :

1. Introduction générale aux antipsychotiques :

- 1) Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (première génération) et atypiques (deuxième génération) ?
- 2) Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?
- 3) Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?

2. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) :

- 1) Efficacité :
 - a. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?
 - b. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?
- 2) Sécurité :
 - a. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?
 - b. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?
- 3) Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?
- 4) En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement des SCPD ?

3. Délire et agitation :

- 1) Efficacité :
 - a. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?
 - b. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?
 - c. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?
 - d. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?
- 2) Sécurité :
 - a. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?
 - b. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?
 - c. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?
 - d. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?

- 3) En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration)
 - a. dans le traitement du délire ?
 - b. dans le traitement de l'agitation ?

4. Insomnie :

- 1) Efficacité :
 - a. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - b. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - c. Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?
 - d. Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?
- 2) Sécurité :
 - a. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - b. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?
- 3) Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?
- 4) En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) pour le traitement médicamenteux de l'insomnie ?

5. Sécurité des enfants et des jeunes :

- 1) Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?
- 2) Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?
- 3) Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?

6. Monitoring :

- 1) Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ?
 - a. Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'examen techniques (en laboratoire) ?
- 2) Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?
- 3) Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?

7. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ?

- 1) En cas de symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SCPD) ?
- 2) En cas de délire ?
- 3) En cas d'agitation ?
- 4) En cas d'insomnie ?

2.3 Missions du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission de recherche bibliographique :

- Discuter des **guides de pratique clinique sélectionnés**.
 - Voir 2.3.1 pour les critères d'inclusion des guides de pratique.
- Réaliser une revue de la littérature :
 - Rechercher et rapporter des **RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT** pertinentes afin d'apporter une réponse à certaines questions de recherche.
 - Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion par type d'étude et 2.3.3 pour les détails des recherches.
- Rechercher et signaler **des études observationnelles** pour des critères de jugement de sécurité sélectionnés.
 - Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion des études observationnelles et 2.3.3 pour les détails des recherches.
 - Discuter de l'information provenant de **sources supplémentaires** pour des informations sur la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et le monitoring.
 - Voir 2.3.2 pour l'information sur les sources supplémentaires.

Ce tableau résume la mission de recherche du groupe de recherche bibliographique par question posée au jury. Nous indiquons en outre dans quel chapitre se trouvent les résultats.

Question 1 - Introduction
<ul style="list-style-type: none"> • Un orateur expert répondra à cette question.
Question 2 - SCPD
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Les SCPD sont abordés dans le chapitre 5.1 et la déprescription des antipsychotiques dans le chapitre 5.2. • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 6.1 - 6.7. La déprescription est abordée au chapitre 6.8. • Le groupe de recherche bibliographique apportera des informations supplémentaires à partir d'études observationnelles pour la critère d'évaluation diabète (voir 2.3.3.1.4). Des sources supplémentaires (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 10. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 3 – Délire et agitation
<ul style="list-style-type: none"> • Un orateur expert répond aux questions sur l'agitation. La mission du groupe de recherche bibliographique est limitée au délire. • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.3. • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 7. • Des sources supplémentaires (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 10. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 4 - Insomnie
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.4.

<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 8. • Des sources supplémentaires (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 10. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 5 – Sécurité des antipsychotiques chez l’enfant
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT, synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT et des études observationnelles dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 9. • Des sources supplémentaires (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 10.6. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 6 - Monitoring
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.6. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 7 – Des patients à domicile versus centre de soins résidentiels
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.7. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.

2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : seuls les GPC à partir de 2014 sont sélectionnés.
- Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation (Levels of evidence / recommendation) sont sélectionnés.
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et une revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine "Rigueur d'élaboration" (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.

Le tableau ci-dessous résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described

11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être appliqué pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

2.3.2 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM ou SR), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).

Les études doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées (ou d'études observationnelles pour certaines questions de recherche)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

Si une méta-analyse ne satisfait pas à tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature en vue de notre Conférence de Consensus (elle peut par exemple inclure certaines études d'une durée plus courte, ou des études avec des médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si nous jugeons qu'elle est suffisamment pertinente. Auquel cas les divergences avec nos critères d'inclusion seront clairement discutées.

RCT

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Mise en aveugle : les études non-aveugles (ouvertes) ne sont pas incluses
- Nombre minimum de participants : 40 par groupe (bras) d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Pour les études évaluant la déprescription d'antipsychotiques, nous n'avons pas exclu les études dont la taille de l'échantillon était inférieure à 40 patients.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II).
- Les analyses (en sous-groupe) post hoc sont exclues.

Études observationnelles (de cohorte)

- Les études observationnelles ne seront recherchées que pour le critère de jugement diabète chez des patients avec des SCPD et pour les effets indésirables chez l'enfant.
- Études de cohorte prospectives ou rétrospectives avec un groupe témoin.
- Minimum 100 participants.

Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, sous-groupes spécifiques, précautions et monitoring

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) *Répertoire Commenté des Médicaments (1)*
- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale : The complete drug reference, 39th edition (2)

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

2.3.3 Critères de recherches spécifiques

2.3.3.1 Antipsychotiques et SCPD

2.3.3.1.1 Populations

Les populations suivantes seront étudiées :

- Patients avec des SCPD

Exclusions :

- Patients avec une schizophrénie ou des troubles bipolaires
- Patients avec la maladie de Parkinson

2.3.3.1.2 Interventions

Les médicaments suivants disponibles en Belgique seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT) :

FGA	halopéridol
SGA	aripiprazole
	asénapine
	clozapine
	olanzapine
	palipéridone
	quétiapine
	rispéridone
	sertindole
	cariprazine

Sont exclus de la revue de littérature :

- Formes pharmaceutiques non disponibles sur le marché belge.

2.3.3.1.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes seront étudiées :

- SGA versus placebo
- SGA versus halopéridol
- SGA versus SGA

L'arrêt des antipsychotiques a été étudié dans les comparaisons suivantes :

- Arrêt ou poursuite des antipsychotiques

2.3.3.1.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants seront rapportés à partir de RCT ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT :

Efficacité
Réponse Qualité de vie Succès de l'arrêt des antipsychotiques
Sécurité
Effets indésirables avec une attention particulière pour : <ul style="list-style-type: none">- Accidents vasculaires cérébraux- Mortalité- Symptômes extrapyramidaux- Chutes- Effets indésirables endocriniens (diabète, hyperprolactinémie)- Infections des voies urinaires

Les critères de jugement de sécurité suivants seront rapportés à partir de synthèses méthodiques d'études observationnelles ainsi que d'études de cohortes individuelles :

- Diabète

2.3.3.2 Antipsychotiques et traitement du délire

2.3.3.2.1 Populations

Les populations suivantes seront étudiées :

- Adultes avec un délire

Exclusions :

- Prévention du délire
- Malades critiquement atteints : par exemple en USI (soins intensifs), patients sous ventilation artificielle
- Patients en soins post-opératoires
- Patients avec la maladie de Parkinson
- Patients avec une schizophrénie, des troubles bipolaires, agités ou agressifs
- Délire lié à l'alcool ou à d'autres substances

2.3.3.2.2 Interventions

Les médicaments suivants disponibles en Belgique seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT) :

FGA	halopéridol
SGA	aripiprazole
	asénapine
	clozapine
	olanzapine
	palipéridone
	quétiapine
	rispéridone
	sertindole
	cariprazine

Exclusions :

- Formes pharmaceutiques non disponibles sur le marché belge.

2.3.3.2.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes seront étudiées :

- Antipsychotiques versus non-antipsychotiques / placebo
- SGA versus FGA
- SGA versus SGA

2.3.3.2.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants seront rapportés à partir de RCT ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT :

Efficacité
Réponse au traitement Durée d'hospitalisation Qualité de vie Emploi de contention physique
Sécurité
Effets indésirables cliniquement significatifs Sédation Symptômes extrapyramidaux Mortalité

2.3.3.3 Antipsychotiques et insomnie

2.3.3.3.1 Populations

Les populations suivantes seront étudiées :

- Adultes avec une insomnie

Exclusions :

- Patients avec une comorbidité psychiatrique
- Patients avec une schizophrénie ou des troubles bipolaires
- Patients abusant de substances
- Patients avec un trouble de stress post-traumatique

2.3.3.3.2 Interventions

Les médicaments suivants disponibles en Belgique seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT) :

FGA	Halopéridol
SGA	Quétiapine
	Olanzapine
	Rispéridone
	Cariprazine

Exclusions de la revue de la littérature :

- Formes pharmaceutiques non disponibles sur le marché belge.

2.3.3.3.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes seront étudiées :

- Halopéridol versus placebo/comparateur actif
- Quétiapine versus placebo/comparateur actif

- Olanzapine versus placebo/comparateur actif
- Risperidone versus placebo/comparateur actif

2.3.3.3.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants seront rapportés à partir de RCT ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT :

Efficacité
Paramètres du sommeil Succès de l'arrêt des antipsychotiques
Sécurité
Effets indésirables

2.3.3.4 Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes

La revue AHRQ 2017 (3) a été utilisée pour répondre aux questions de recherche sur les effets indésirables des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes. AHRQ 2017 a combiné les données de tous les concepts d'études, quelle qu'en soit l'indication. Les enfants et les jeunes (< 24 ans) ont été inclus. Notre propre recherche de nouvelles études publiées après la date de recherche d'AHRQ 2017 était cependant limitée à des RCT et des études prospectives de cohorte chez des enfants de < 18 ans. Les études en USI ont été exclues de cette recherche supplémentaire pour les enfants de moins de 18 ans. Les critères d'inclusion pour les RCT et les études observationnelles se trouvent dans la section "2.3.2 Types d'études".

2.3.3.4.1 Populations

Les populations suivantes seront étudiées :

- Enfants et jeunes
- Patients avec toute affection

Exclusions :

- Exposition prénatale aux antipsychotiques

2.3.3.4.2 Interventions

Les médicaments suivants disponibles en Belgique seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT) :

FGA	halopéridol
SGA	aripiprazole
	asénapine
	clozapine
	olanzapine
	palipéridone
	quétiapine
	rispéridone
	sertindole

Exclusions de la revue de la littérature :

- Formes pharmaceutiques non disponibles sur le marché belge.

2.3.3.4.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes seront étudiées :

- FGA versus placebo/pas de traitement
- SGA versus placebo/pas de traitement
- SGA versus FGA
- SGA versus SGA

2.3.3.4.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants seront rapportés à partir de RCT ou de synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT :

Efficacité
NA
Sécurité
Effets indésirables, avec une attention particulière pour : <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité (mort subite d'origine cardiaque) • Arythmies cardiaques • Troubles métaboliques (prise de poids, diabète, hyperprolactinémie, dyslipidémie, hypertension artérielle) • Symptômes extrapyramidaux • Sédation, somnolence • Intoxications (intentionnelles ou non)

2.4 Stratégie de recherche

2.4.1 Principes de la recherche systématique

Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.

- Initialement, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, synthèses méthodiques pour les guides de pratique inclus) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique dans la banque de données électronique Medline (PubMed) les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques (et parfois les études observationnelles), parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées.

Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines" disponibles sur le site Internet du CEBAM (www.cebam.be). Ceux-ci comportent des liens

vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les moteurs de recherche de guides de pratique comme la G-I-N.

2.4.2 Documents sources

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents sources et comme points de départ pour retrouver les publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Sujet	Document de base
Antipsychotiques et BPSD	Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, et al. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Mar 1;2(3):e190828.(4)
Antipsychotiques et délire	Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry 2016;87:767–74.(5)
Antipsychotiques et insomnie	Aucun document source sélectionné
Sécurité des antipsychotiques chez l'enfant	Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. Comparative Effectiveness Review No. 184.(3)

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au 20 décembre 2019 pour les SCPD, l'insomnie et le délire, et jusqu'au 24 janvier 2020 pour la sécurité chez les enfants et les jeunes. Si aucun document de base n'a pu être retrouvé, une recherche sans date initiale a été effectuée.

En raison de la pandémie COVID-19 et du report à une date ultérieure de la conférence de consensus, une recherche documentaire supplémentaire a été effectuée le 15 janvier 2021. Les études publiées après la date de la recherche originale ont été incluses. La cariprazine étant disponible sur le marché belge, ce qui n'était pas le cas lors de la première recherche, une recherche distincte a été effectuée avec la cariprazine pour chaque sujet. Aucune des études sur la cariprazine ne répondait à nos critères d'inclusion. De plus, une nouvelle recherche a abouti à l'identification et à l'ajout d'un guide de pratique clinique irlandais pour les patients atteints de démence.

En raison d'un deuxième report de la conférence de consensus, une recherche documentaire supplémentaire a été effectuée le 15 juillet 2021. Une étude observationnelle a été ajoutée à la suite de cette deuxième mise à jour dans le chapitre 9 Sécurité des antipsychotiques chez les enfants.

2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Tous les détails des stratégies de recherche se trouvent décrits au chapitre 21 du rapport complet.

2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

« 2.3.3 Critères de recherches spécifiques » mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents. La sélection des médicaments étudiés est basée sur des discussions avec les experts du comité d'organisation. Les antipsychotiques couramment utilisés et les antipsychotiques pour lesquels il pourrait y avoir des preuves ont été inclus dans la recherche.

La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve au chapitre 22 du document complet (en anglais).

2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des "niveaux de preuve", une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. En effet, la sommation ou non des résultats dans une méta-analyse ne change rien à la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design	+ 4	RCT	
	+ 2	Observational	
	+ 1	Expert opinion	
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
Consistency	- 1	Important inconsistency	
Directness	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data	
Publication bias	- 1	High probability of publication bias	
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)

	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table. Items assessed by the GRADE system

Le critère "biais de publication" n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

Concept de l'étude (Study design)

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent un score de qualité de preuve ÉLEVÉ (4 points), les études observationnelles un score de qualité de preuve FAIBLE (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un "risque important de biais".

Qualité de l'étude (Study quality)

Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

Randomisation : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?

Secret de l'attribution (allocation concealment) : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?

Mise en aveugle : Qui a été mis en aveugle (en insu) ? Participants / personnel / évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?

Données manquantes pour les critères de jugement : Suivi, description des exclusions et des abandons (drop-outs), ITT

Notification sélective des critères de jugement

La qualité des études incluses est évaluée lorsqu'une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée. L'évaluation GRADE ne tient pas compte de la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement de la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement "mortalité", mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera dès lors retiré pour le critère de jugement "douleur".

- Un taux de suivi faible en cas d'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

Concordance (Consistency)

Une bonne "concordance" signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme "NA" (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique

- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.

- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.

- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

Caractère direct (Directness)

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision (Imprecision)

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfices évaluables (par exemple RR avec un IC à 95% de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si une évaluation de tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE :

<http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Résumé des résultats des études

Le rapport complet comprend :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés.
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

3 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

3.1 Portée de la revue

Les indications des antipsychotiques incluent la schizophrénie et les troubles bipolaires, mais ils sont également utilisés pour un grand nombre d'indications off-label. D'une manière générale, l'objectif principal de ce rapport est l'usage en toute sécurité des antipsychotiques dans les soins de première ligne. Sauf notre étude de l'usage d'antipsychotiques chez l'enfant, les patients présentant des troubles psychiatriques sévères ont été exclus (p.ex. schizophrénie, troubles bipolaires). Nous avons été contraints de limiter les sujets étudiés pour permettre une recherche systématique de la littérature et une comparaison des guides de pratique clinique pour une pathologie spécifique.

L'usage d'antipsychotiques a été étudié dans les populations suivantes :

- patients avec des symptômes comportementaux et psychologiques de démence (SCPD)
- patients avec une insomnie sans comorbidité psychiatrique
- patients non critiquement malades avec un délire

Enfin, nous nous focalisons sur l'emploi d'antipsychotiques chez l'enfant pour de multiples indications (off-label). Dans cette population, le traitement au moyen d'antipsychotiques est habituellement instauré par des spécialistes, et les guides de pratique clinique ne sont, par conséquent, pas destinés aux généralistes. Nous n'avons dès lors pas effectué de recherche de guides de pratique clinique.

Étant donné le contexte de soins spécialisés, nous n'avons pas effectué de recherche de littérature en vue d'évaluer l'efficacité des antipsychotiques dans toutes les affections possibles chez l'enfant. Cependant, les généralistes soignent également ces patients et, après instauration par un spécialiste, prescrivent également des antipsychotiques pour cette population. Nous avons donc effectué une recherche de la littérature sur les effets indésirables des antipsychotiques chez les enfants, quelle que soit l'indication.

En général, nous avons recherché des études comparant les antipsychotiques de seconde génération (SGA) et placebo, SGA et halopéridol, et SGA et SGA. Nous renvoyons à la section de méthodologie pour les autres comparaisons incluses par indication et d'autres détails. La sélection des médicaments étudiés est basée sur des discussions avec les experts du comité d'organisation. Les antipsychotiques couramment utilisés et les antipsychotiques pour lesquels il pourrait y avoir des preuves ont été inclus dans la recherche. Les interventions non pharmacologiques n'ont pas été étudiées en vue du présent rapport.

Puisque nous nous sommes focalisés sur les risques des antipsychotiques, on pourrait se demander pourquoi nous n'avons pas étudié globalement tous les effets indésirables, indépendamment de la pathologie. Le risque d'effets indésirables lié aux antipsychotiques diffère selon la population. Ainsi, contrairement aux autres patients, le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité est accru chez les patients avec une démence. Des patients critiquement malades peuvent présenter un risque accru de certains dommages par rapport à d'autres populations. Les enfants semblent courir un risque plus élevé que les adultes de certains effets indésirables comme la prise de poids et les effets métaboliques. Au moins une distinction s'impose entre des populations plus homogènes. De telles évaluations avec des analyses séparées pour les SGA chez les enfants, les adultes et les personnes âgées, quelle que soit la pathologie, sont disponibles dans la littérature pour des

indications off-label.(6) Toutefois, certains autres facteurs qui peuvent varier selon la pathologie ou la population, comme le dosage, doivent être pris en compte.

Dans ce rapport, nous évaluons séparément les effets indésirables pour les enfants, indépendamment de la pathologie et pour les personnes âgées (c'est-à-dire des patients présentant des SCPD). Nous ne mentionnons pas d'évaluation globale séparée pour les adultes, étant donné que nous nous sommes focalisés sur les adultes avec une insomnie et des patients non critiquement malades avec un délire.

3.2 Guides de pratique clinique

Nous avons recherché des guides de pratique clinique publiés au cours des 5 dernières années pour le traitement des SCPD, de l'insomnie et du délire. Il importe de noter que nous n'avons sélectionné que des guides de pratique clinique faisant état de niveaux de preuves dans leurs recommandations et qui reposent sur une bonne recherche systématique et revue de la littérature.

Quatre guides de pratique clinique ont été sélectionnés pour information sur les antipsychotiques pour les SCPD(7),(8),(9), (10) et trois autres guides de pratique clinique pour l'insomnie(11),(12),(13). Un guide de pratique clinique supplémentaire qui avait été développé spécialement pour la déprescription des antipsychotiques dans les SCPD et l'insomnie a été choisi. Enfin, trois guides de pratique clinique ont été sélectionnés pour le traitement du délire chez des patients non critiquement malades.(14),(15),(16)

Les guides de pratique clinique sélectionnés ne donnent guère d'information concernant le monitoring des antipsychotiques. On pourrait s'y attendre vu que ces guides sont évoqués ici pour des indications off-label. Pour cette raison, nous avons décidé d'effectuer une recherche supplémentaire de guides de pratique clinique publiés il y a plus de 5 ans et qui se focalisent particulièrement sur le suivi et le monitoring de patients sous antipsychotiques. Une synthèse méthodique de De Hert et al. 2011 a évalué la qualité de 18 guides de pratique clinique pour le risque cardio-vasculaire de patients atteints de schizophrénie.(17) Les auteurs concluent que 4 guides de pratique clinique étaient de bonne qualité. Parmi ces 4 guides de pratique clinique, nous en avons sélectionné un de bonne qualité selon nos critères (par exemple recherche systématique, évaluation GRADE).(18) Bien que publié en 2011, ce guide de pratique clinique du monitoring de la sécurité des antipsychotiques de seconde génération (SGA) chez les enfants et les jeunes était le seul de notre recherche (non exhaustive) donnant des recommandations pour des tests de laboratoire avec des degrés de recommandation. Le manque de monitoring cardio-métabolique adéquat, susceptible de conduire à des maladies cardio-vasculaires, est un problème connu chez des enfants et des jeunes sous SGA.

3.3 Symptômes comportementaux et psychologiques dans la démence (SCPD)

3.3.1 Efficacité

Nous avons d'abord évalué les SGA par rapport au placebo pour les SCPD globaux, les psychoses, et l'agitation. Nous avons trouvé une qualité de preuve modérée pour un effet de l'aripiprazole et de l'olanzapine pour les SCPD globaux et l'agitation chez des patients présentant des SCPD mais pas pour les psychoses. Aucun effet significatif n'a été retrouvé pour la quétiapine pour aucun des critères de jugement étudiés (preuves de qualité modérée). Des preuves de qualité faible à modérée

ont été retrouvées pour un effet de la rispéridone pour les trois critères de jugement. Nous n'avons pas retrouvé de données pour les autres SGA étudiés.

Nous avons ensuite comparé l'efficacité des SGA à celle de l'halopéridol. Nous avons trouvé des qualités de preuve faibles à très faibles, ne montrant pas de différence entre les SGA en tant que groupe et l'halopéridol pour les SCPD globaux et l'agitation.

Enfin, nous avons comparé les SGA entre eux, sur base de résultats provenant d'essais face-à-face. La qualité des preuves était faible et ne montrait aucune différence entre la rispéridone et l'olanzapine ou la quétiapine pour aucun des critères de jugement étudiés.

La revue AHRQ 2011 (6) couvrant l'emploi off-label des antipsychotiques atypiques a été utilisée comme une de nos principales sources. Une des raisons de sélection de cette analyse détaillée chez les patients avec des SCPD était l'analyse séparée des SCPD globaux, des psychoses et de l'agitation. Un rapport de surveillance de mai 2016 par l'AHRQ a affirmé que le rapport est partiellement dépassé et que certaines conclusions ne sont peut-être pas à jour. Ceci n'est cependant pas valable pour l'analyse d'efficacité dans les SCPD. Le rapport de surveillance a mentionné une RCT supplémentaire retrouvée (19) chez des patients avec une maladie de Parkinson ou un parkinsonisme comme facteur de comorbidité supplémentaire, une population exclue de notre analyse.

Les échelles d'évaluation des SCPD dans les RCT évaluant les antipsychotiques sont fort différentes d'une étude à l'autre. Pour certaines analyses, une mise en commun a été effectuée entre différentes échelles pour lesquelles des différences moyennes standardisées (SMD) ont été calculées. Seuls des effets restreints ont été observés. Une SMD de 0,20 ou moins a été considérée comme faible, des différences de 0,50 et plus ont été considérées comme importantes, et les intermédiaires comme modérées.(6)

Comme signalé par les auteurs de la revue AHRQ 2011, les différences entre les études en matière de sévérité de la maladie, et la possibilité de traiter par des substances psychotropes au cours de l'étude restreignent l'interprétation des résultats. En outre, le nombre d'essais par comparaison était limité, la plupart des RCT inclus faisaient appel à des doses variables, de sorte que les patients prenaient une grande variété de doses, et des abandons importants ont été signalés.

Certaines publications récentes du même groupe soulèvent quelques questions au sujet de la qualité des RCT évaluant les antipsychotiques en cas de SCPD. Ce qui soulève de même la question de savoir si notre estimation de la qualité des preuves devrait encore être abaissée. Une étude a évalué les périodes d'inclusion de 35 essais contrôlés par placebo, dont certains étaient également inclus dans notre revue.(20) Les périodes d'inclusion sont mises à profit pour identifier les répondeurs au placebo et pour le washout. Cette étude a conclu que l'emploi de période d'inclusion dans les essais peut avoir entraîné une surestimation de l'efficacité, et en particulier une sous-estimation des risques d'effets indésirables des antipsychotiques comparés au placebo dans la démence. Une autre analyse de 23 essais contrôlés par placebo, dont certains étaient également inclus dans notre revue, montre des déséquilibres dans les valeurs initiales qui ont été associés à une efficacité plus grande et un risque réduit de symptômes extrapyramidaux pour les SGA.(21) La troisième étude s'attaque au problème des échelles subjectives utilisées dans les essais avec les antipsychotiques. Les auteurs

montrent que, selon des mesures objectives, les antipsychotiques ne réduisent pas efficacement les symptômes neuropsychiatriques dans la démence, et qu'ils augmentent le risque d'effets indésirables.(22) Ils ont inclus 38 essais contrôlés par placebo avec des SGA et des antipsychotiques conventionnels afin de comparer les échelles subjectives aux critères de jugement objectifs.

Les antipsychotiques de première génération (FGA) (comme l'halopéridol) sont associés à des effets indésirables significatifs (comme des symptômes extrapyramidaux). On estime que les SGA induisent moins d'effets indésirables neuro-moteurs, mais ils sont associés à un risque élevé d'effets indésirables cardio-métaboliques. En outre, l'ampleur des effets indésirables peut également varier d'un SGA à l'autre. Nous n'avons trouvé que peu d'études face-à-face et peu d'essais comparant les SGA à l'halopéridol chez les patients atteints de démence. Des méta-analyses en réseau, qui combinent des données de nombreuses études sur les SCPD, ont été publiées pour classer les antipsychotiques en matière d'efficacité et de sécurité. (4) Ces résultats doivent être considérés comme de nature exploratoire en raison de l'utilisation de comparaisons directes et indirectes, et du risque accru de biais dans les méta-analyses en réseau par rapport aux méta-analyses traditionnelles par paires. Les méta-analyses en réseau ont été exclues de notre recherche de littérature.

3.3.2 Sécurité

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) contenait une information plus détaillée dans leurs méta-analyses pour les effets indésirables que l'AHRQ 2011 et a été dès lors utilisée pour les essais contrôlés par placebo. Toutes les études incluses dans l'analyse d'effets indésirables de Ma 2014 ont été incluses dans AHRQ 2011.

Tout comme dans notre revue de l'efficacité, nous avons évalué les risques préalablement définis des antipsychotiques dans les études comparant les SGA au placebo, à l'halopéridol et aux SGA chez des patients avec des SCPD. Nous avons étudié les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la mortalité, les symptômes extrapyramidaux, les chutes, les effets indésirables endocriniens et les infections des voies urinaires. Nous référons à la section efficacité pour les limitations générales de la qualité des études incluses, étant donné que les mêmes RCT ont été utilisées.

La qualité de preuve pour le risque d'AVC des SGA était très faible à faible à travers les comparaisons. Dans les comparaisons individuelles, seule la rispéridone a montré un risque accru d'AVC par rapport au placebo. Cependant, les SGA présentaient également un risque accru en tant que classe. Nous n'avons pas retrouvé de comparaisons avec l'halopéridol et les rares données d'essais face-à-face ne montraient pas de différence.

La qualité de preuve pour la mortalité dans les essais contrôlés par placebo était faible pour l'aripiprazole et modérée pour les autres SGA. Les comparaisons individuelles avec les SGA n'ont pas montré de risque accru, mais les SGA sommés ensemble ont montré un risque accru de mortalité. Nous avons trouvé des preuves de très faible qualité montrant aucune différence de risque de mortalité entre l'olanzapine et l'halopéridol, et entre la rispéridone et l'olanzapine.

La qualité de preuve pour le risque de symptômes extrapyramidaux des SGA était de très faible à faible à travers les comparaisons. Nous n'avons pas retrouvé de risque accru pour l'aripiprazole et la

quétiapine et un risque accru avec l'olanzapine, la rispéridone et les SGA ensemble par rapport au placebo. Nous avons trouvé des preuves insuffisantes pour évaluer le risque des SGA par rapport à l'halopéridol ou d'autres SGA.

La qualité de preuve pour le risque de chutes avec les SGA était très faible à modérée pour l'ensemble des comparaisons. Nous n'avons observé de risque accru pour aucune des comparaisons entre les SGA et placebo, l'halopéridol, et parmi les SGA.

Nous avons trouvé peu de données sur le risque de diabète. Il y avait une très faible qualité de preuve d'aucune augmentation du risque pour la rispéridone par rapport au placebo et pour l'olanzapine par rapport à l'halopéridol. Nous avons effectué une recherche supplémentaire d'études observationnelles, mais aucune étude éligible n'a été identifiée.

Nous avons trouvé des preuves de qualité faible à modérée d'aucune augmentation du risque d'infections des voies urinaires à partir des études comparant les SGA individuels et le placebo. Nous avons observé un risque accru pour les SGA regroupés (qualité de preuve faible). Des preuves de faible qualité n'ont montré aucune différence de risque entre la quétiapine et l'halopéridol. Les preuves étaient insuffisantes pour la comparaison SGA contre SGA.

3.3.3 Déprescription des antipsychotiques

La Cochrane Review de Van Leeuwen 2018 a étudié l'arrêt des antipsychotiques à long terme chez des patients âgés avec démence. Leur critère de jugement primaire était le succès de l'arrêt, défini comme la capacité de terminer l'étude (de ne pas abandonner en raison de la détérioration des symptômes neuropsychiatriques (SNP) et de l'absence de reprise des médicaments antipsychotiques au cours de l'essai). Comme ceci n'était mentionné dans aucune des études incluses, les auteurs ont utilisé comme substitut la différence entre les groupes dans le nombre de personnes n'ayant pas terminé l'étude. Les données du critère de jugement primaire n'ont pas pu être sommées. Dès lors, une synthèse interprétative critique des données des études individuelles a été effectuée. Les données rapportées provenaient surtout d'études à risque de biais faible ou incertain.

Comme discuté par Van Leeuwen 2018 "Nous avons trouvé des preuves de faible qualité que l'usage à long terme d'antipsychotiques peut être arrêté avec succès et en toute sécurité chez la plupart des adultes de 65 ans et plus avec une démence et des SCPD sans impact important sur les symptômes comportementaux et psychologiques. Ceci est cohérent avec l'observation que la plupart des complications comportementales de la démence sont intermittentes et ne persistent souvent pas plus longtemps que 3 mois. Il se peut que certains adultes de 65 ans et plus avec des SCPD plus sévères (NPI >14) ou psychotiques, agressifs ou agités aient avantage à poursuivre la prise de médicaments antipsychotiques. Cependant, chez ces adultes plus âgés avec des SCPD graves, l'arrêt est toujours possible, mais les avantages potentiels de l'arrêt et les risques potentiels du traitement antipsychotique doivent être soigneusement mis en balance."

Nous avons inclus dans ce rapport un guide de pratique clinique canadien qui donne des conseils pour la déprescription d'antipsychotiques chez des patients présentant des SCPD.(24)

3.3.4 Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Les membres de la commission de lecture souhaitent également souligner les points suivants:

Dans la plupart des études, la durée de l'étude était trop courte pour détecter des différences pour certains critères d'évaluation à long terme, et parfois, les critères d'évaluation sélectionnés étaient inappropriés. Compte tenu des effets indésirables importants de l'utilisation à long terme d'antipsychotiques chez les patients plus âgés, les études avec des antipsychotiques devraient évaluer des critères d'évaluation tels que la sarcopénie, qui pourrait entraîner des chutes et des fractures. Le critère d'évaluation de la malnutrition résultant de la dysphagie doit également être évalué, compte tenu du risque accru de dysphagie (et de pneumonie par aspiration) avec l'utilisation d'antipsychotiques.

Dans la pratique clinique, les antipsychotiques sont souvent commencés dans des situations de crise et ne sont pas arrêtés par la suite. Avant d'envisager de commencer les antipsychotiques, il est important d'évaluer la cause sous-jacente du SCPD (maladie organique, infection, stimuli environnementaux, etc.). De préférence, cette évaluation devrait être effectuée par une équipe multidisciplinaire. Pour assurer la déprescription sécuritaire des antipsychotiques, une bonne collaboration entre les soins secondaires et primaires est nécessaire. Il convient également de souligner le besoin de soignants bien formés en maison de repos.

3.4 Insomnie

Les antipsychotiques sont parfois utilisés off-label en pratique clinique pour traiter l'insomnie. Comme le montre ce rapport, il n'y a pas de preuves provenant de RCT permettant de soutenir l'emploi d'antipsychotiques pour l'insomnie en l'absence de pathologies psychiatriques. En outre, de nombreux guides de pratique clinique ne recommandent pas l'usage d'antipsychotiques pour l'insomnie.

Nous n'avons pas trouvé d'études qui évaluent l'arrêt des antipsychotiques instaurés pour traiter l'insomnie. Nous avons néanmoins inclus dans ce rapport un guide de pratique clinique canadien qui donne des conseils pour la déprescription d'antipsychotiques chez des patients présentant des SCPD et de l'insomnie.(24)

3.5 Délire

La question posée au jury pour cette conférence de consensus concerne l'utilisation des antipsychotiques pour le délire et l'agitation. Cependant, la tâche du groupe de littérature était limitée au délire.

La majorité des études récentes s'est focalisée sur les patients critiquement malades et présentant un délire. Vu notre accent sur les soins de première ligne, nous avons limité notre recherche de la littérature au traitement du délire chez des patients non critiquement malades. Pour cette population nous avons trouvé insuffisamment de données et de pauvre qualité de surcroît.

La Cochrane Review de Burry 2018(25) a identifié un total de neuf essais chez des patients non en USI comparant les antipsychotiques aux non-antipsychotiques/placebo ou comparant l'halopéridol

aux SGA. Il y avait des problèmes dans la plupart de ces études de courte durée, entraînant une qualité de preuve faible à très faible. Des critères de jugement importants comme la durée du délire, la durée d'hospitalisation ou la qualité de vie, n'étaient pas mentionnés dans la littérature disponible. Sauf (26), aucune étude n'a pris en compte les stratégies de traitement non pharmacologiques qui avaient déjà fait la preuve de leur utilité dans cette population afin de clarifier si un antipsychotique modifie les critères de jugement du délire.(25) De même, des différences entre les études concernant les traitements « de sauvetage » pour l'agitation et qui n'ont pas été mentionnées de façon cohérente peuvent avoir introduit un biais.

Sur base des données de faible qualité disponibles, les antipsychotiques n'ont pas réduit la sévérité du délire, résolu les symptômes, ni modifié la mortalité par rapport aux non-antipsychotiques/placebo. Il n'y avait également pas de différence entre l'halopéridol et les SGA pour ces critères de jugement. Il n'y avait pas de différence en terme de fréquence des symptômes extrapyramidaux pour ces deux comparaisons.

Les déclarations d'événements indésirables étaient limitées, et mesurées avec des méthodes incohérentes. Aucune RCT, incluse dans Burry 2018, n'a mentionné l'allongement de l'intervalle QTc ou la mort cardiaque subite. Des données de bonne qualité à cet égard sont nécessaires étant donné que dans cette population, les patients présentent souvent déjà de multiples facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. Une recherche d'études observationnelles pour ce critère n'a pas été incluse dans notre recherche bibliographique.

Le délire est fréquent chez les patients plus âgés ainsi que chez les patients avec démence. Burry 2018 avait planifié des analyses en sous-groupe pour ces populations en vue de déterminer s'il existe des différences en terme d'effet ou de sécurité, mais de telles analyses n'ont pas été possibles en raison du manque de données.

Dans leur discussion, Burry 2018(25) comparent leurs résultats à ceux d'une revue de Kishi 2016(5) qui a inclus des populations en USI ou non. Dans une analyse en sous-groupe, Kishi 2016(5) a trouvé un effet supérieur des antipsychotiques par rapport au placebo ou aux non-antipsychotiques sur les taux de réponse chez les patients non en USI. Les antipsychotiques avaient également un effet modeste sur la sévérité du délire en comparaison aux non-antipsychotiques pour l'ensemble de l'échantillon.

Cependant, quatre parmi les études incluses n'étaient pas publiées ou seulement sous forme de résumé ; et elles ont été exclues par Burry 2018(25). En outre, Burry 2018(25) a inclus deux essais supplémentaires pour l'analyse de la sévérité du délire.

La littérature n'apporte pas de preuves pour soutenir l'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement du délire chez des patients non en USI. Bien que dépassant la portée de notre revue, nous notons également qu'une revue détaillée AHRQ par Neufeld 2019(27) n'a pas trouvé de preuve pour soutenir l'emploi d'antipsychotiques pour le traitement du délire dans n'importe quelle population.

Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions fermes sur l'efficacité des antipsychotiques dans le délire. Les populations étudiées concernées (âge, comorbidités), le contexte

clinique, les mesures et les critères d'évaluation sont également hétérogènes. Lorsque l'on a affaire à des données peu nombreuses et de mauvaise qualité, on ne peut pas affirmer avec une grande fiabilité qu'il n'y a aucune efficacité, quelle que soit la population ou l'état clinique. Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des résultats et de souligner la nécessité de recherches supplémentaires, comme le concluent également la plupart des méta-analyses et revues. Cependant, il n'y a pas d'initiatives de l'industrie concernant des recherches supplémentaires.

Malgré le manque de preuves, les antipsychotiques sont souvent prescrits dans la pratique clinique parce que le délire ne régresse pas immédiatement ou en raison d'un niveau de stress élevé (agitation, agression). Parmi les autres raisons, citons la charge de travail élevée des soignants, le peu d'alternatives et le fait que les autres options (telles que les interventions non médicamenteuses) ne sont souvent pas réalisables dans la pratique clinique (en particulier dans les premiers soins). En outre, les patients atteints de délire peuvent présenter des symptômes psychotiques importants, ainsi qu'une agitation, qui sont des indications pour les antipsychotiques.

Les membres du comité de lecture ont également souhaité ajouter quelques commentaires concernant le risque d'allongement de l'intervalle QTc :

-Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et la surveillance de ce risque sont des facteurs importants à prendre en considération lors de la prescription d'antipsychotiques. A côté des médicaments allongeant l'intervalle QTc, d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc doivent être pris en compte, notamment les comorbidités cardiaques, le déséquilibre électrolytique, l'âge, le sexe, etc.

-La distinction entre le FGA et le SGA mérite également un peu plus d'attention à cet égard. L'efficacité de l'halopéridol n'est pas supérieure à celle des SGA mais il présente potentiellement une incidence plus élevée de certains effets indésirables (tels que l'allongement de l'intervalle QTc et les symptômes extrapyramidaux). Ces derniers sont toutefois à relativiser compte tenu du faible dosage et de la courte durée du traitement pendant l'hospitalisation. De plus, il semble y avoir peu de différences entre FGA et SGA dans la revue de la littérature actuelle. Cependant, dans le cadre des soins primaires, il est plus difficile d'assurer un suivi et une surveillance, de sorte que ces aspects pourraient tout de même être pertinents. L'allongement de l'intervalle QTc peut survenir rapidement après l'administration et doit être suivi correctement. Il convient également de noter que les FGA (à l'exception de l'halopéridol) sont généralement moins bien étudiés et documentés que les SGA en termes de sécurité.

- Dans le cadre du délire, certains effets indésirables potentiels (tels que l'effet sur le QTc, la sédation, les symptômes extrapyramidaux) sont plus importants que d'autres rapportés dans ce rapport (tels que les effets indésirables métaboliques), car les antipsychotiques sont généralement prescrits pour une courte période et à une faible dose.

3.6 Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes

Il est difficile de tirer des conclusions sur les effets indésirables signalés dans les RCT, étant donné que ces études sont précisément conçues pour minimaliser les effets indésirables.

Certains effets indésirables se manifestent rarement. Moins ils sont fréquents, d'autant plus longues et/ou vastes doivent être les études permettant d'identifier une différence entre le groupe actif et le groupe placebo.

Nous avons inclus des études observationnelles (études de cohortes) afin d'évaluer les effets indésirables rares. Une étude observationnelle ne peut prouver un lien causal, elle peut tout au plus établir une corrélation entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de preuve

dans l'approche GRADE est faible par défaut pour les études observationnelles, bien qu'un "upgrade" ou "downgrade" soit possible selon certaines règles.

Les résultats d'études observationnelles sont fort sensibles aux biais cachés. Les résultats sont généralement ajustés statistiquement pour corriger des facteurs confondants, mais tous les facteurs confondants ne sont pas connus ni mesurés.

Pour les effets indésirables chez les enfants et les jeunes adultes, nous avons évoqué de nombreuses méta-analyses du rapport AHRQ 2017(3). Ces méta-analyses combinent des résultats de RCT et de concepts d'études de cohorte. Les auteurs du rapport AHRQ 2017 citent les raisons suivantes pour combiner ces concepts d'études :

1. *« des preuves empiriques n'ont pas montré de différences dans les estimations de dommages entre les méta-analyses de RCT et d'études conçues comme études de cohorte(28) »*
2. *« une contribution majeure au biais au sujet des dommages dans les études observationnelles est la confusion par indication (par exemple une prescription différenciée sur base de croyance / connaissance de facteurs liés au développement de dommages) dont nous n'avions pas l'impression que c'était une menace importante dans des études au sujet des dommages non anticipés chez des enfants (généralement) naïfs de traitement »*
3. *« des études de cohortes sont communément reconnues comme contribuant à des preuves valables, de qualité relativement élevée, dans le contexte du monde réel. »*

Nous mentionnons ici certains des résultats principalement basés sur l'analyse de l'AHRQ 2017. La plupart des preuves sont de faible qualité. Des informations sur des critères d'évaluation non mentionnés ici et des résultats plus détaillés peuvent être trouvés dans "9. Sécurité des antipsychotiques chez les enfants".

Les antipsychotiques en général sont associés à une augmentation de la mortalité et des décès inattendus par rapport aux médicaments de contrôle (médicaments contre le TDAH, antidépresseurs et stabilisateurs d'humeur). Les SGA sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires, de diabète, de mesures pondérales (poids, IMC, augmentation de poids >7%), de cholestérol total, de triglycérides, de symptômes extrapyramidaux, d'akathisie (à long terme), de sédation et de somnolence (à court terme) par rapport au placebo. Les FGA sont associés à une prise de poids moindre que les SGA.

La quétiapine a été associée à un QTc plus long que l'aripiprazole.

L'aripiprazole a été associé à une moindre prise de poids et à un risque plus faible pour (certaines) autres mesures de poids par rapport à l'olanzapine, la palipéridone et la quétiapine. L'olanzapine était associée à une augmentation de certaines mesures de poids par rapport à la quétiapine et à la rispéridone.

L'aripiprazole a été associé à moins de patients souffrant d'hyperprolactinémie que la palipéridone, à une moindre augmentation de la pression artérielle, du cholestérol total et des triglycérides que la quétiapine.

La quétiapine a été associée à moins de symptômes extrapyramidaux que la rispéridone.

L'aripiprazole a été associé à moins de patients présentant une akathisie, mais à plus de sédation que la quétiapine.

Au chapitre 10 "Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources", nous mentionnons l'information des sources du CBIP et du Martindale (39^{ème} édition) comme supplément à l'information rapportée par les études observationnelles incluses dans notre revue.

Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Comme ce rapport comprend des essais incluant des enfants et des jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans, la large tranche d'âge pourrait avoir masqué certains effets ou des effets secondaires des antipsychotiques. On peut se demander si les effets endocriniens (prolactine, diabète, syndrome métabolique) sont les mêmes pour une population de 2-6 ans et une population de 12-16 ans. En outre, le regroupement de tous les SGA pourrait fausser les résultats concernant l'hyperprolactinémie. Aucune différence n'a été trouvée entre les SGA et le placebo pour ce critère d'évaluation malgré quelques différences pertinentes dans le profil pharmacologique des SGA. Une analyse avec les médicaments séparés pourrait conduire à d'autres résultats. L'hyperprolactinémie est attendue pour certains SGA (par exemple la rispéridone, la palipéridone) mais pas pour d'autres (l'aripiprazole, la cariprazine).

4 Informations générales sur les guides de pratique clinique sélectionnés

4.1 Guides de pratique clinique sélectionnés

Les tableaux ci-dessous montrent les guides de pratique clinique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans le présent rapport.

Antipsychotiques pour les SCPD

Abbreviation	Guideline
APA 2016	Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al.; The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia.(7)
AUS 2016	Guideline Adaptation Committee; Clinical; Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia.(8)
NICE 2018	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers; NICE guideline NG97.(9)
IRE 2019	Department of Health; Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). (10)

Table 1a: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

Antipsychotiques pour le traitement du délire

Abbreviation	Guideline
SIGN 2019	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk reduction and management of delirium; SIGN publication no. 157.(14)
NICE 2010/upd 2019	DELIRIUM: diagnosis, prevention and management; NICE guideline CG103.(15)
NHG 2014	Eizenga WH, Dautzenberg PLJ, Eekhof JAH et al.; NHG-Standaard Delier.(16)

Table 2b: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

Antipsychotiques et insomnie

Abbreviation	Guideline
EUR 2017	Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al.; European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.(11)
WOREL 2018	Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J et Van Gaste A ; Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne.(12)

USA 2016	Qaseem A, Kansagara, Forcica MA, Cooke M, and Denberg TD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians.(13)
-----------------	--

Table 3c: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

Déprescription des antipsychotiques

Abbreviation	Guideline
Canada 2018	Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al.; Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia.(24)

Table 4d: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

Monitoring des antipsychotiques

Abbreviation	Guideline
CAMESA 2011	Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J for the CAMESA guideline group. Evidence-Based Recommendations for Monitoring Safety of Second Generation Antipsychotics in Children and Youth.(18)

Table 5e: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

4.2 Niveaux de recommandation

Les niveaux de recommandation (grades of recommendation) et les niveaux de preuve (levels of evidence), tels que définis dans chaque guide de pratique, se retrouvent dans le chapitre 4.2 du document complet (en anglais).

4.3 Score Agree II

Les informations sur le score Agree II se trouvent dans le chapitre "Méthodologie".

Une synthèse de l'évaluation des items individuels du score de domaine pour chaque guide de pratique par le groupe de recherche bibliographique se retrouve dans le tableau ci-dessous. Le score total du domaine est également repris dans ce tableau.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
APA 2016	6	6	6	7	7	5	5	3	45	80,4
AUS 2016	6	7	7	5	5	6	5	5	46	82,1
NICE 2018	7	7	7	4	7	7	5	5	49	87.5

IRE 2019	7	7	4	6	6	7	6	6	49	87.5
SIGN 2019	7	6	6	6	5	6	7	6	49	87.5
NICE 2010/upd 2019	7	7	7	4	7	7	5	5	49	87.5
NHG 2014	7	4	4	5	6	7	6	3	42	75.0
EUR 2019	5	5	5	6	5	4	5	1	36	64.3
WOREL 2018	3	3	5	4	6	6	5	5	37	66.1
USA 2016	7	7	7	4	6	7	5	1	44	78.6
Canada 2018	2	2	5	4	7	6	6	2	34	60.7
CAMESA 2011	3	5	6	7	4	3	4	2	34	60.7

Table: AGREE score of selected guidelines on item "Rigour of development", see methodology for a description of the items.

4.4 Populations incluses – interventions – principaux critères de jugement

Les populations considérées, les interventions et les principaux critères de jugement des guides de pratique clinique sélectionnés se retrouvent au chapitre 4.4 du document complet (en anglais).

4.5 Membres du groupe de développement – public cible

Les membres du groupe de développement ayant réalisé les guides de pratique clinique ainsi que le public cible à qui ces guides s'adressent se retrouvent au chapitre 4.5 du document complet (en anglais).

5 Informations /Recommandations des guides de pratique

Vue d'ensemble des guides de pratique sélectionnés

Les 12 guides de pratique clinique sélectionnés pour ce rapport de preuves sur l'usage des antipsychotiques ont tous des priorités différentes.

Le guide de pratique APA 2016 se concentre sur l'emploi des antipsychotiques pour traiter l'agitation ou la psychose chez des patients avec démence, alors que AUS 2016, NICE 2018 et IRE 2019 sont des guides de pratique plus généraux sur la démence.

SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014 se concentrent sur le délire et EUR 2017, USA 2016, et WOREL 2018 sont des guides de pratique généraux dans le traitement de l'insomnie.

Canada 2018 se focalise spécifiquement sur la déprescription des antipsychotiques dans la démence et l'insomnie.

Le guide de pratique CAMESA 2011 se concentre spécifiquement sur le monitoring des antipsychotiques chez l'enfant.

5.1 Antipsychotiques et SCPD

5.1.1 Résumé

Efficacité des antipsychotiques pour les SCPD

Tous les guides de pratique recommandent des approches non pharmacologiques et/ou la révision de la réponse clinique aux interventions non pharmacologiques avant de faire appel à un traitement pharmacologique pour des personnes avec démence et qui développent des SCPD.

Médication antipsychotique :

- Ne devrait être proposée que pour le traitement de l'agitation et des psychoses chez des patients avec une démence, lorsque les symptômes sont sévères, dangereux et/ou provoquent une détresse significative chez le patient (APA 2016, AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019) ; ou s'il existe un danger immédiat pour le patient ou les aidants proches (AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019).
- La gestion pharmacologique doit être le complément, et non le remplacement de l'approche non pharmacologique (AUS 2016, NICE 2018).
- Tous les guides de pratique s'accordent à dire qu'il existe des preuves d'efficacité pour des effets positifs des antipsychotiques sur les SCPD globaux, l'agitation et l'agression. Cependant, APA 2016 et AUS 2016 remarquent que les avantages d'une médication antipsychotique sont - au mieux- limités.
- AUS 2016 recommande que les symptômes cibles soient identifiés, quantifiés et documentés.

- IRE 2019 stipule que toute utilisation d'antipsychotiques pour la gestion de certains symptômes non cognitifs tels que la déambulation, l'accumulation d'objets, l'agitation, la miction inappropriée, l'agression verbale, les cris, la désinhibition sexuelle et les actions répétitives doit être particulièrement justifiée.

Le traitement doit être instauré à faible dose pour être augmenté jusqu'à la plus faible dose efficace tolérée. APA 2016 suggère que la dose initiale pour les patients âgés et fragiles doit être d'un tiers à la moitié de la dose initiale utilisée pour le traitement de psychoses chez les sujets plus jeunes, ou le comprimé avec la plus faible dose disponible. Des facteurs comme les interactions médicamenteuses, la demi-vie du médicament, la fonction rénale ou hépatique doivent être pris en considération lors de la titration progressive.

Il n'existe pas d'études publiées sur la durée optimale du traitement antipsychotique chez les sujets avec démence. Dans un effort de réduire les risques potentiels du traitement :

- IRE 2019 et APA 2016 recommandent de réduire progressivement et d'arrêter le médicament dans les 3 ou 4 mois après son instauration.
- NICE 2018 propose une utilisation la plus brève possible.

Les différents guides de pratique clinique recommandent également d'arrêter le traitement aux antipsychotiques si le sujet n'obtient pas un avantage net permanent par leur prise dans un délai relativement court.

- AUS 2016 mentionne un délai d'une à deux semaines.
- APA 2016 recommande un essai de 4 semaines à une dose adéquate. Une titration plus poussée de la dose peut être indiquée en cas de réponse partielle au traitement antipsychotique.
- IRE 2019 indique qu'il faut diminuer et arrêter les antipsychotiques lorsque cela est possible, après discussion avec le patient et/ou ses aidants proches.

Canada 2018 est un guide de pratique spécifique sur l'arrêt des antipsychotiques et ne formule dès lors pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge des SCPD.

Sécurité des antipsychotiques

Tous les guides de pratique clinique mettent en garde contre les effets indésirables significatifs et les risques associés aux traitements antipsychotiques, y compris la mortalité. L'emploi d'antipsychotiques dans le contexte de la démence doit rester limité exclusivement à des situations impliquant un besoin urgent de traitement.

Tous les guides de pratique s'accordent à dire que le choix de l'antipsychotique doit reposer sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices. Ceci doit être évalué par le clinicien et discuté avec la personne présentant une démence et les aidants proches/la famille.

- NICE 2018 apporte une aide décisionnelle permettant d'appuyer la discussion des professionnels de la santé au sujet des avantages et des inconvénients des antipsychotiques avec les patients et leur famille.

- AUS 2016 et IRE 2019 ont formulé des recommandations formelles pour évaluer et discuter les facteurs de risque vasculaires cérébraux, l'éventuel risque accru d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, et des effets indésirables potentiels sur les capacités cognitives.

APA 2016 mentionne clairement et discute les effets indésirables suivants :

- Mortalité, effets métaboliques, effets pulmonaires, déclin cognitif, sédation/fatigue, effets anticholinergiques, hypotension orthostatique, risque cardio-vasculaire, allongement de l'intervalle QTc, dysfonctionnement sexuel et symptômes extrapyramidaux (parkinsonisme, dystonie, dyskinésie tardive).
- Le risque cardio-vasculaire est accru pour tous les antipsychotiques, le risque étant le plus élevé au début du traitement, et le risque est plus élevé avec la rispéridone et l'olanzapine.
- Les effets métaboliques des antipsychotiques (prise de poids, diabète, dyslipidémie et syndrome métabolique) ne sont pas aussi prononcés chez les individus avec une démence que chez les jeunes adultes. Ce risque semble le plus élevé avec l'olanzapine et la rispéridone et le plus faible avec l'aripiprazole et les FGA puissants.
- Le traitement par antipsychotiques chez les individus présentant une démence semble porteur d'un risque accru de pneumonie et de thromboembolie veineuse, sans différence apparente entre les FGA et les SGA.

IRE 2019 reconsidère que les preuves sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur le risque d'effets indésirables cognitifs. Le risque de préjudice dû à un accident vasculaire cérébral ou au décès d'une personne atteinte de démence est suffisamment préoccupant sans qu'il soit nécessaire d'examiner en plus si les antipsychotiques ont accéléré le déclin cognitif.

AUS 2016 et IRE 2019 recommandent également de ne pas prescrire d'antipsychotiques pour les sujets avec la maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire ou des démences mixtes avec des SCPD légers à modérés en raison du risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires et de décès.

Tous les guides de pratique mettent particulièrement en garde contre le risque d'aggravation des troubles moteurs et de réactions d'hypersensibilité aux antipsychotiques chez les sujets avec la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy lors de la prise d'antipsychotiques. IRE 2019 a formulé des recommandations spécifiques dans ce contexte et conseille de contacter une équipe spécialisée ayant de l'expérience dans la prise en charge de ces personnes.

Traitement antipsychotique préférentiel

Face au manque de données de comparaisons face-à-face parmi les médicaments antipsychotiques sur l'efficacité et les risques, il est difficile de désigner un antipsychotique spécifique comme étant le plus approprié pour une utilisation comme agent de première ligne dans le traitement des SCPD (APA 2016).

Différences en terme d'efficacité /risque pour divers antipsychotiques, telles que discutées par APA 2016, AUS 2016 et IRE 2019 :

- Halopéridol :

- AUS 2016 mentionne que l'halopéridol atténue les symptômes comportementaux, le comportement agressif et l'agitation en cas de SCPD, sans différence significative en matière de risque d'évènement cardio-vasculaire ou de mortalité entre l'halopéridol et les SGA; sans donner de recommandation formelle pour ou contre les FGA.
- APA 2016 mentionne que le risque de mortalité avec les FGA chez des individus présentant une démence est généralement plus élevé qu'avec les SGA. APA 2016 recommande de ne pas utiliser l'halopéridol comme substance de première intention en l'absence de délire. Sur base des données disponibles sur les dangers, il pourrait être préférable d'éviter également l'utilisation d'autres FGA.
- On estime que les FGA ne sont pas différents des SGA dans la gestion des symptômes comportementaux et de l'agitation, et les preuves font défaut pour comparer les effets des FGA et des SGA sur la psychose (APA 2016).
- IRE 2019 recommande que lorsqu'un antipsychotique est nécessaire, les SGA soient utilisés car ils présentent moins de risques d'effets indésirables extrapyramidaux.
- Parmi les SGA :
 - En cas de psychose : APA 2016 et AUS 2016 estiment que la rispéridone possède les preuves les plus solides dans le traitement de la psychose bien que, selon APA 2016, les preuves pour l'efficacité des SGA suggèrent une utilité réduite dans la prise en charge des psychoses.
 - En cas d'agitation : APA 2016 et AUS 2016 rapportent que la rispéridone et l'olanzapine possèdent les preuves les plus solides pour le traitement de l'agitation/l'agression, avec des preuves plus faibles pour l'aripiprazole.
 - Pour les symptômes comportementaux : AUS 2016 signale que les SGA montrent des effets positifs significatifs sur les SCPD globaux (preuves les plus fortes pour la rispéridone suivie de l'aripiprazole et ensuite l'olanzapine et la quétiapine). IRE 2019 note que les preuves pour l'olanzapine n'étaient pas différentes de celles pour la rispéridone. Dans l'entremise, APA 2016 suggère une faible utilité des SGA pour les symptômes comportementaux/psychologiques alors que les preuves pour l'aripiprazole sont substantiellement meilleures que pour l'ensemble de la classe.
 - Quétiapine : selon APA 2016, l'information est insuffisante pour déterminer s'il est efficace de traiter soit l'agitation ou la psychose, et elle ne vaut apparemment pas mieux que placebo dans le traitement des SCPD globaux. IRE 2019 a mentionné que la quétiapine était beaucoup plus utilisée en Irlande en raison des risques plus faibles d'effets indésirables (bien que moins efficace).
 - Sur les risques potentiels des SGA : APA 2016 signale un risque accru de mortalité par rapport au placebo lors de l'emploi de SGA sur base de données groupées, mais ne montre pas de différences significatives sur la mortalité entre le placebo et les différentes médications antipsychotiques individuellement.
 - APA 2016 signale qu'il n'y a pas d'informations au sujet des avantages et inconvénients de l'asénapine, de la clozapine, de la palipéridone ou de la cariprazine (disponible en Belgique depuis le 02-2020) ainsi que pour la brexpiprazole, l'ilopéridone, la lurasidone, la ziprasidone (non disponible en Belgique) chez des sujets présentant une démence.

Voies d'administration :

- AUS 2016 recommande que les médications orales soient proposées prioritairement aux formes parentérales. Si un traitement parentéral est nécessaire (par exemple contrôle de la violence et agitation extrême), l'olanzapine et l'administration intramusculaire sont à préférer parce que plus sûres que l'administration intraveineuse. Une recommandation similaire a été faite par IRE 2019 concernant les médicaments psychotropes en général.
- APA 2016 recommande de ne pas utiliser d'antipsychotiques injectables à longue durée d'action, sauf indication contraire pour un trouble psychotique chronique parallèle. En général, les risques potentiels d'une formulation à longue durée d'action sont considérés comme plus importants que les avantages potentiels.
- APA 2016 spécifie également que si un antipsychotique intramusculaire est indiqué pour un usage à court terme chez des sujets incapables de prendre des médicaments par voie orale ou dans des situations d'urgence, il faut veiller à donner une préparation à courte durée d'action.
- APA 2016 considère les avantages potentiels des antipsychotiques injectables à longue durée d'action dans certaines circonstances définies (ils peuvent favoriser l'observance thérapeutique et réduire les étranglements avec la prise de la médication orale). Le cas échéant, la prudence est de mise pour assurer que la médication orale soit bien tolérée avant de passer à une forme injectable à longue durée d'action.

5.2 Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour les SCPD

5.2.1 Résumé

Aucune recommandation spécifique ni commentaire n'a été formulé concernant l'arrêt des antipsychotiques dans AUS 2016 et NICE 2018. Le guide de pratique Canada 2018 a été spécifiquement développé pour formuler des conseils en matière de déprescription des antipsychotiques pour les SCPD.

Pour APA 2016 comme pour Canada 2018, les avantages de la déprescription des antipsychotiques dépassent les inconvénients. Pour ces deux guides de pratique clinique, ainsi que pour IRE 2019, une tentative de réduction progressive des antipsychotiques est indiquée en cas de SCPD. Cependant, une petite fraction d'experts dans APA 2016 s'exprime en faveur du maintien de la dose de médication sans date cible spécifique pour une tentative de réduction progressive.

Recommandations d'APA 2016 et d'IRE 2019 :

- En l'absence de réponse cliniquement significative : réduction progressive et arrêt après 4 semaines d'essai (APA 2016) ou si possible (IRE 2019) après discussion avec le patient et/ou les soignants.
- En cas de réponse adéquate des SCPD : réduction progressive et arrêt dans les 4 mois, sauf si le patient ressent une recrudescence des symptômes avec des tentatives précédentes de réduction progressive du traitement antipsychotique. IRE 2019 recommande de réduire progressivement le traitement dans un délai de 3 mois, le GDG estime cependant que deux tentatives d'arrêt infructueuses sont suffisantes pour indiquer que la personne a

besoin d'un traitement continu. Dans ce cas, il propose de revoir la personne tous les 6 mois.

Canada 2018 recommande plutôt que les adultes avec des SCPD soient traités pendant au moins trois mois, indépendamment de la réponse clinique, avant une réduction progressive. Canada 2018 formule les recommandations suivantes :

- Réduire à 75%, 50% et 25% de la dose originale toutes les deux semaines.
- Éventuellement réduire la dose précédente d'environ 50% chaque semaine jusqu'à 25% de la dose originale, arrêter ensuite.
- La réduction progressive peut être adaptée individuellement selon la dose initiale, les présentations disponibles et la tolérance envers la réduction progressive.

Pour les patients avec des symptômes SCPD sévères et plus chroniques, APA 2016 estime que la durée du traitement avant sa réduction progressive peut être plus longue et Canada 2018 recommande une réduction plus lente avec un monitoring soigneux et un plan d'intervention clair. APA 2016 note que les preuves sont insuffisantes pour déterminer si des sujets avec des symptômes plus sévères courent un risque accru de rechute lors de l'arrêt. Il n'y a pas plus de données permettant de savoir si la réponse des symptômes est équivalente lorsque la médication antipsychotique est reprise après la réapparition des symptômes.

APA 2016, IRE 2019 et Canada 2018 estiment tous deux qu'il est essentiel de discuter une réduction progressive de la médication antipsychotique avec le patient, sa famille et le personnel médical, ceci afin d'en dégager les préférences du patient, et de revoir les objectifs, les avantages et les effets indésirables du traitement antipsychotique et de son arrêt.

APA 2016 et Canada 2018 recommandent tous deux de suivre de près les symptômes au cours du processus de réduction progressive, sur base de mesures objectives.

- APA 2016 recommande que l'évaluation des symptômes soit effectuée au moins une fois par mois au cours de la réduction progressive et pendant au moins 4 mois après l'arrêt de la médication.
- Canada 2018 suggère un suivi rigoureux toutes les 1 à 2 semaines, avec un suivi plus étroit pour les patients recevant des doses plus élevées d'antipsychotiques et ceux présentant des symptômes globalement plus sévères.
- IRE 2019 recommande également une évaluation régulière de la réapparition des symptômes pendant la diminution progressive et après l'arrêt de l'antipsychotique, sans mentionner de détails sur la durée dans le temps et la fréquence de ces évaluations.

Canada 2018 recommande en outre pour les sujets présentant une rechute des SCPD lors de l'arrêt :

- Prendre en charge la douleur, comme il s'agit d'une cause sous-jacente fréquente de l'agitation dans la démence.
- Chercher les facteurs déclenchants et d'exacerbation, notamment d'autres pathologies (affections virales courantes, autres infections), des causes environnementales (nouvelles routines, délocalisation), troubles physiques (constipation), autres médicaments et une dépression, dont le traitement est susceptible de réduire le besoin de réinstaurer des antipsychotiques.
- Éventuellement réinstaurer l'antipsychotique (rispéridone, olanzapine, aripiprazole) à la dose la plus faible et essayer à nouveau l'arrêt après 3 mois.

5.3 Antipsychotiques et délire

5.3.1 Résumé

Antipsychotiques dans la prise en charge du délire

NICE 2018 recommande l'emploi d'antipsychotiques pour des sujets présentant une démence qui ont vécu des hallucinations ou des délires, qui sont une cause de détresse sévère. S'il n'est pas possible de savoir si une personne est atteinte de délire, de démence, ou de délire par-dessus une démence, on traite d'abord le délire.

De même, APA 2016 remarque que l'halopéridol peut convenir dans des situations d'urgence ou dans un contexte de délire.

NICE 2010 et NHG 2014 recommandent de ne pas donner en routine des antipsychotiques pour toute personne avec un délire. Ils recommandent de donner de l'halopéridol à court terme, uniquement si un sujet avec un délire est en détresse sévère et à risque pour lui-même ou d'autres et si des techniques de désescalade verbale ou non verbale s'avèrent inefficaces.

- Utilisez l'halopéridol au maximum 1 semaine.
- Commencez avec la plus faible dose cliniquement active.
- Titrez prudemment en fonction des symptômes.
- NHG 2014 recommande 0,5 à 1,5 mg deux fois par jour par voie orale.
- Dans des situations de crise, l'halopéridol jusque 10 mg/24 heures, évalué toutes les heures. Si nécessaire, optez pour l'administration intramusculaire (2,5 mg) (NHG 2014).

SIGN 2019 décide de ne pas appuyer de recommandations formelles sur l'utilisation d'antipsychotiques pour le traitement de patients en USI présentant un délire, en raison de preuves insuffisantes. Néanmoins, des opinions d'experts soutiennent un rôle pour les médicaments antipsychotiques en cas d'agitation et de détresse impossibles à gérer, lorsque la sécurité du patient et d'autres est compromise.

- Halopéridol 0,5 à 1 mg oral (maximum 2 mg/24 heures).
- Halopéridol 0,5 mg intramusculaire (maximum 2 mg/24 heures).
- Ou un antipsychotique atypique à faible dose, par exemple rispéridone 0,25 mg par jour, maximum 1 mg en 24 heures.
- Revoir le traitement sur base quotidienne.

Arrêt du traitement :

- NHG 2014 recommande d'arrêter le traitement dès que le patient a passé deux bonnes nuits d'affilée ou après au maximum une semaine, tout en réduisant le dosage de moitié tous les 2 jours. Arrêtez deux jours après avoir atteint une dose de 1 mg par jour.
- SIGN 2019 recommande d'arrêter le traitement dès que la situation clinique le permet, typiquement après 1 à 2 jours.

Pour les sujets dont le délire ne se résout pas :

- NICE 2010 recommande : réévaluer les causes sous-jacentes ; le suivi et envisager une démence possible.
- NHG 2014 : malgré l'halopéridol (à dose maximale), envisager d'ajouter brièvement, et sur base des symptômes, une benzodiazépine, de préférence 0,5 à 2 mg/2 heures de lorazepam, par voie orale ou parentérale, ou du midazolam intramusculaire si une administration parentérale aiguë s'avère nécessaire.

Pour le délire dans la phase palliative, NHG 2014 recommande :

- Halopéridol, dose maximale de 20 mg / 24 heures, sans limite de durée.
- Si un patient reste fort agité malgré l'administration d'halopéridol, envisager d'ajouter brièvement une benzodiazépine.
- En cas d'effet insuffisant, ou de contre-indication de l'halopéridol, consulter un généraliste/consultant en soins palliatifs.

Sécurité et effets indésirables des antipsychotiques lors du délire :

SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014 notent tous que les médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence, sinon évités pour un délire chez les patients présentant des affections comme la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy, ainsi que pour les patients avec des antécédents d'intervalle QTc allongé. L'halopéridol est contre-indiqué en association avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc (SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014)

Aucun effet indésirable sérieux n'a été signalé dans les études de l'halopéridol et les effets indésirables globaux ont été peu ou rarement signalés (SIGN 2019).

L'halopéridol était associé à une incidence accrue d'effets indésirables extrapyramidaux et de dystonies par rapport aux SGA, bien que ce fait puisse être attribuable à la dose élevée d'halopéridol utilisée dans les études (SIGN 2019).

NICE 2010 et NHG 2014 signalent tous deux les effets significatifs des médicaments antipsychotiques sur l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients avec un temps d'exposition médian de 3 ou 4 mois. Cependant, ils confirment que les patients recevant des antipsychotiques pour un délire recevront le médicament pendant une période beaucoup plus courte. Le risque d'accident vasculaire cérébral est inconnu.

Médication antipsychotique préférentielle

Il apparaît de APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019 et NHG 2014 que l'halopéridol est le premier choix comme médication antipsychotique pour le délire.

Selon l'expérience de l'opinion d'experts, SIGN 2019 mentionne également l'utilisation de la rispéridone.

NHG 2014 discute en outre l'emploi possible de différents antipsychotiques. Cependant la prescription de substances autres que l'halopéridol (ou éventuellement de la rispéridone) pour le traitement du délire est déconseillée. Si nécessaire, la rispéridone est un médicament plus sûr pour le contrôle des symptômes à long terme.

Il n'y a pas de différence significative en matière d'effet sur les scores de délire ni sur les effets indésirables extrapyramidaux entre l'halopéridol et l'olanzapine ou la rispéridone avec des doses faibles d'halopéridol (< 3 mg/jour). Cependant, avec des doses supérieures d'halopéridol (> 4,5 mg/jour) des effets indésirables extrapyramidaux se sont produits plus souvent qu'avec l'olanzapine (NHG 2014).

NHG 2014 mentionne également que le Centre d'Expertise en matière de Pharmacothérapie pour la Personne âgée (Ephor) préfère l'halopéridol ou la rispéridone sur base d'une étude de la littérature de la valeur thérapeutique (efficacité, sécurité, expérience et facilité d'emploi) de divers antipsychotiques en cas de délire chez des personnes âgées fragiles. Ephor conclut que d'autres antipsychotiques, comme la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, ont des considérations hautement négatives par rapport au médicament de référence halopéridol ; dès lors, ces produits ne sont guère recommandés pour l'emploi chez des personnes âgées vulnérables.

Concernant le traitement du délire chez des patients avec une démence à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson, l'halopéridol et la rispéridone sont contre-indiqués en raison du risque élevé d'effets extrapyramidaux. C'est pourquoi le NHG 2014 considère l'utilisation de la clozapine (faible risque d'effets indésirables extrapyramidaux) chez ces patients, moyennant un contrôle leucocytaire adéquat, en raison du risque d'agranulocytose.

5.4 Antipsychotiques et insomnie

5.4.1 Résumé

Antipsychotiques pour l'insomnie.

Canada 2018 : les preuves à l'appui de l'efficacité des antipsychotiques atypiques pour l'insomnie sont insuffisantes et de faible qualité. Aucune recommandation n'a été formulée dans ce guide de pratique.

EUR 2017 ne recommande pas les antipsychotiques pour le traitement de l'insomnie en raison du manque de preuves de leur efficacité et compte tenu de leurs effets indésirables.

WOREL 2018 estime qu'il n'y a pas de place pour les antipsychotiques, comme la quétiapine, dans l'indication d'insomnie en raison des effets indésirables potentiellement graves.

USA 2016 : aucune information n'a été retrouvée concernant les antipsychotiques, malgré le fait que les auteurs affirment avoir voulu étudier leur emploi off-label dans l'insomnie.

Approche thérapeutique de l'insomnie : autres classes thérapeutiques et médicaments de premier choix.

Antihistaminiques, antipsychotiques, mélatonine et phytothérapie ne sont pas recommandés pour l'insomnie (EUR 2017, WOREL 2018). Les barbituriques en tant que somnifères sont considérés comme obsolètes dans les soins de première ligne (WOREL 2018).

En cas de nécessité, EUR 2017 et WOREL 2018 recommandent une intervention pharmacologique pour l'insomnie exclusivement comme traitement à court terme (≤ 4 semaines) et lorsqu'un traitement cognitif comportemental n'est pas efficace ni disponible.

- EUR 2017 et WOREL 2018 proposent des benzodiazépines et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines comme médicaments efficaces dans l'insomnie. Des médicaments avec des demi-vies plus courtes sont préférés parce qu'ils provoquent moins d'effets indésirables concernant la sédation matinale.
- Selon EUR 2017, certains antidépresseurs sédatifs sont également utilisables pour le traitement à court terme de l'insomnie, mais les contre-indications doivent être évaluées soigneusement. Cependant, WOREL 2018 recommande d'éviter les antidépresseurs (y compris la trazodone) pour cette indication en raison des effets indésirables et du manque de preuves.

Aucun médicament n'est indiqué pour la prise en charge en première ligne de l'insomnie chez la personne âgée (WOREL 2018).

Sécurité des antipsychotiques dans le contexte de l'insomnie.

EUR 2017 et WOREL 2018 considèrent le risque d'effets indésirables potentiellement graves dans leur recommandation de ne pas prescrire des antipsychotiques pour l'insomnie.

Canada 2018 considère que les antipsychotiques sont généralement pris à une dose plus faible en cas d'insomnie que pour les autres indications. Dès lors, le profil d'effets indésirables pourrait être différent en cas d'insomnie. Ils n'ont cependant guère trouvé d'information au sujet des risques des antipsychotiques atypiques dans l'insomnie.

5.5 Réduction progressive/arrêt des médicaments antipsychotiques pour l'insomnie

5.5.1 Résumé

EUR 2017 and WOREL 2018 : aucune recommandation n'a été formulée dans ces guides de pratique clinique.

USA 2016 : aucune information n'a été retrouvée concernant l'arrêt des antipsychotiques.

Canada 2018 recommande d'arrêter les antipsychotiques chez les adultes avec une insomnie primaire sans distinction de la durée du traitement, ou avec une insomnie secondaire et des comorbidités sous-jacentes traitées. Une réduction progressive n'est pas nécessaire. Cette recommandation repose sur le manque de preuves de l'efficacité des antipsychotiques et accorde une valeur élevée au risque clinique minimal de la déprescription et de la réduction de l'utilisation inappropriée des antipsychotiques ainsi que leurs effets indésirables.

Stratégie de réduction progressive proposée :

- Si le patient a pris un antipsychotique pendant une courte période (par exemple < 6 semaines) : arrêtez immédiatement les antipsychotiques.
- Si le patient a pris l'antipsychotique pendant une longue période, envisagez une réduction progressive de la dose avant son arrêt.

- En cas de crainte de la part du patient ou du prescripteur au sujet des effets indésirables éventuels d'un arrêt immédiat, on peut également envisager une réduction progressive.
- Tous les patients doivent recevoir des conseils au sujet de l'approche non pharmacologique du sommeil.

5.6 Suivi et monitoring durant le traitement antipsychotique

Pour les recommandations ou les commentaires concernant un monitoring ou un suivi particulier pendant la phase de réduction progressive du traitement antipsychotique, nous renvoyons à la section "5.2 Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour les SCPD" ou la section "5.5 Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour l'insomnie".

5.6.1 Résumé

Suivi des antipsychotiques pour le traitement des SCPD

APA 2016, AUS 2016, NICE 2018 et IRE 2019 soulignent l'importance ou recommandent une révision régulière de la titration de l'antipsychotique et/ou de la poursuite du traitement.

- AUS 2016 recommande de réévaluer le traitement toutes les 4 à 12 semaines.
- NICE 2018 recommande une révision du traitement antipsychotique toutes les 6 semaines.
- APA 2016 ne donne des recommandations formelles que pour la révision du traitement lorsque les patients ressentent un effet indésirable clinique. APA 2016 estime que si la réponse clinique est insuffisante, le traitement doit être arrêté dans les 4 semaines. En cas de réponse partielle à un traitement antipsychotique, une titration plus poussée de la dose peut être indiquée.
- IRE 2019 mentionne pour les substances psychotropes que le traitement doit être régulièrement revu, sans formuler de moment précis pour la révision initiale ou de fréquence de révision. IRE 2019 propose néanmoins de réexaminer au moins tous les six mois la personne atteinte de démence qui a subi au moins deux tentatives infructueuses de sevrage d'un antipsychotique et qui nécessite un traitement d'entretien continu avec un antipsychotique .

Des mesures des SCPD doivent être effectuées à l'aide d'outils avec de fortes propriétés psychométriques (AUS 2016). L'utilisation de mesures quantitatives peut être utile dans la détection des réponses longitudinales (APA 2016).

Les révisions doivent inclure l'enregistrement des changements en matière de cognition et des symptômes cibles, ainsi que le monitoring des effets indésirables, y compris le syndrome métabolique (APA 2016, AUS 2016).

APA 2016 recommande en outre que les patients avec une démence reçoivent un plan de traitement global documenté, qui inclut des interventions non pharmacologiques ou pharmacologiques, centrées sur la personne, le monitoring des paramètres physiologiques (comme le poids ou la pression artérielle), les tests sur les lieux de soins (glucose capillaire), les

essais de laboratoire, et toute autre information individuelle sur les besoins, désirs, préférences et valeurs pour donner un soin global centré sur la personne.

Suivi de l'antipsychotique lors du traitement du délire

NICE 2010 : Aucune recommandation n'a été formulée dans ce guide de pratique.

SIGN 2019 : les antipsychotiques prescrits pour le délire doivent être révisés sur base journalière et arrêtés dès que la situation clinique le permet, typiquement après 1 à 2 jours.

NHG 2014 : En situations de crise, halopéridol jusque 10 mg/24 heures, évaluer toutes les heures si l'agitation motrice et/ou l'anxiété sont suffisamment contrôlées. Si le délire ne se résout pas, ajuster le traitement pharmacologique ou évaluez plus avant pour rechercher d'autres causes sous-jacentes.

Suivi de l'antipsychotique dans le traitement de l'insomnie

EUR 2017, WOREL 2018, USA 2016, Canada 2018 : Aucune recommandation n'est formulée dans ces guides de pratique.

Monitoring des antipsychotiques:

APA 2016 : Des recommandations spécifiques au sujet du timing de monitoring en laboratoire n'ont pas été développées pour les sujets avec une démence traités à l'aide d'une médication antipsychotique.

Les éléments suivants sont suggérés sur base des sujets atteints de schizophrénie :

- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) : au moins tous les 6 mois chez les patients gériatriques (American Psychiatric Association 2004).
- Suivi de la pression artérielle, du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC), tour de taille, glucose à jeun, profil lipidique à jeun, anamnèse personnelle et familiale : valeurs initiales pour les sujets recevant une médication antipsychotique.
- Anamnèse personnelle et familiale et tour de taille tous les ans.
- Pression artérielle et glucose plasmatique à jeun, après 12 semaines, et tous les ans.
- Profil lipidique après 12 semaines et tous les 5 ans.
- Poids avec calcul de l'IMC chaque mois pendant 3 mois, ensuite tous les trimestres.
- Le suivi de l'hémoglobine A1c peut remplacer le taux de glucose à jeun.

Aucune autre information n'a été retrouvée dans d'autres guides de pratique concernant le monitoring des antipsychotiques chez l'adulte.

Des informations spécifiques concernant les paramètres cliniques et physiologiques à suivre ainsi que le schéma temporel pour le monitoring chez l'enfant est mentionné par CAMASA 2011. Voir les tableaux récapitulatifs du monitoring et l'outil pratique pour le monitoring métabolique (figures 6, 7 et 8).

- Après la première année de monitoring, CAMESA 2011 suggère de répéter les tests de laboratoire chaque année chez des patients stables avec un examen physique normal, et lorsque les tests de laboratoire précédents sont normaux. Les gestes d'examen physiques sont effectués lors de toutes les visites de suivi en tant que partie des soins de routine.
- Au vu des preuves d'effets indésirables métaboliques chez les enfants traités par SGA, ainsi que les séquelles à long terme de ces problèmes, CAMESA 2011 estime que le monitoring de tous les enfants sous SGA est justifié.

Le rôle des différentes professions de la santé dans le suivi du traitement antipsychotique

AUS 2016 recommande formellement la formation des professionnels de la santé à l'utilisation correcte du médicament destiné au contrôle du comportement. Les professionnels de la santé doivent être à même d'évaluer les risques associés aux antipsychotiques, en particulier chez des personnes éventuellement déshydratées ou physiquement malades.

Ils doivent comprendre les effets cardio-respiratoires des antipsychotiques, être formés au sujet de la nécessité de titrer le dosage en fonction des effets, du besoin de suivi des signes vitaux, de la nécessité de placer en position de sécurité les sujets ayant reçu cette médication, et être familiarisé et entraîné à l'utilisation du matériel de ressuscitation.

NICE 2018 et APA 2016 proposent également des interventions psychologiques renforcées, y compris la formation du personnel, l'éducation individualisée sur base interpersonnelle, le soutien des dispensateurs de soins, et l'utilisation appropriée de méthodes non pharmacologiques qui semblent réduire l'utilisation de traitements antipsychotiques chez des personnes avec une agitation liée à la démence.

5.7 Approche des patients à domicile versus centre de soins résidentiels

5.7.1 Résumé

L'approche des patients à domicile et en soins résidentiels pour la prise en charge des SCPD

Aucune information sur des approches particulières des patients n'a été retrouvée dans le guide de pratique APA 2016. Les recommandations d'IRE 2019 s'appliquent à tous les milieux qui fournissent des soins aux adultes atteints de démence.

AUS 2016 recommande de référer à un service spécialisé pour la prise en charge des SCPD chez les sujets avec des symptômes modérés à sévères qui impliquent un risque pour eux-mêmes ou les autres. AUS 2016 suggère un modèle de prise en charge basé sur la sévérité des symptômes. Ce modèle recommande la prise en charge en maison de repos et de soins si la démence s'accompagne de SCPD sévères comme une dépression grave, une agitation sévère, la psychose ou des cris.

NICE 2018 met en garde au sujet du risque accru de délire chez des sujets avec une démence et admis à l'hôpital.

Le comité de NICE 2018 a recherché des interventions spécifiques permettant d'améliorer les soins hospitaliers chez des personnes vivant avec une démence. Aucune recommandation n'a été formulée, étant donné qu'aucune intervention n'a fait preuve de quelque avantage cohérent pour les patients ou les aidants proches. Le comité estime qu'une unité de gériatrie convient habituellement mieux que des services hospitaliers généraux. Ils admettent que l'approche correcte consiste à prendre les éléments de meilleurs soins retrouvés dans les unités spécialisées et de les appliquer à toutes les unités de gériatrie.

NICE 2018 insiste sur les besoins :

- De transmettre l'information (plans de soins et de soutien) entre les différents contextes de soins (soins à domicile, hospitaliers, en communauté et résidentiels) ;
- De réévaluer les besoins et souhaits des sujets (y compris tous les plans de soins et de soutien) après chaque transition.

Différences en approche pour la prise en charge du délire entre les patients vivant à domicile et les patients en soins résidentiels

NHG 2014 suggère de référer à un hôpital (non psychiatrique) en cas de :

- recherche, options de traitement et de soins ou sécurité insuffisantes à domicile ;
- effet insuffisant du concept de traitement ou besoin de gestion continue de la médication pendant plus d'une semaine ;
- patients avec la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy.

NHG 2014 met en garde contre un piège important selon lequel les patients sont adressés à une institution psychiatrique, souvent insuffisamment équipée pour un diagnostic et un traitement somatique correct.

Un hôpital général gériatrique est un environnement sûr, avec des bons soins somatiques et une attention particulière au traitement du délire.

Lors de l'admission à l'hôpital, SIGN 2019 et NHG 2014 conseillent de coder le dossier du patient pour souligner les épisodes de délire (risque accru de réadmission).

Lors du retour à domicile, SIGN 2019 recommande :

- Que le délire soit mentionné dans la lettre de sortie à l'intention de l'équipe de soins de première ligne.
- Que les patients soient réévalués par l'équipe de soins primaires.

SIGN 2019 comme NHG 2014 soulignent l'importance d'une liaison adéquate avec le patient, la famille/les aidants proches et les dispensateurs de soins au sujet des mesures lors du retour à domicile.

NHG 2014 note clairement que le but après le retour à domicile est de réduire progressivement l'antipsychotique prescrit dès que possible.

NHG 2014 incite également à faire preuve de prudence lors de l'administration intraveineuse d'halopéridol à domicile.

Différences en approche pour l'insomnie entre les patients à domicile et les patients en soins résidentiels

Aucune information sur des approches particulières de patients n'a été retrouvée dans EUR 2017, WOREL 2018 ou USA 2016.

6 Antipsychotiques pour les SCPD : résumé et conclusions de la revue de littérature

6.1 Efficacité

6.1.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.1.1.1 Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), De Deyn 2005(31), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	951 (3) 10 weeks	SMD 0.20 (95%CI: 0.04, 0.35) I ² = 22.1% SS in favour of aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	951 (3) 10 weeks	SMD 0.14 (95%CI: -0.02, 0.29) I ² = 18.8% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	743 (2) 10 weeks	SMD 0.31 (95%CI: 0.10, 0.52); SS in favour of aripiprazole SMD 0.30 (95%CI: 0.05, 0.55); SS in favour of aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La revue AHRQ 2011 (6) a comparé l'aripiprazole au placebo pour le traitement des SCPD. Trois études dans un contexte de maison de repos et de soins ont été incluses, chacune d'une durée de 10 semaines (Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), De Deyn 2005(31), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)).

Deux études avaient un risque incertain de génération de séquence.(29)/(30), (31) Dans deux études, le taux d'abandon était élevé (> 20% dans chaque bras).(29)/(30),(32)/(33)

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'aripiprazole par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'aripiprazole et placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Deux études ont été incluses pour la comparaison de l'aripiprazole versus placebo pour le critère de jugement agitation (Breder 2004(29)/Mintzer 2007(30), Streim 2004(32)/Streim 2008(33)).

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'aripiprazole par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.1.2 Asénapine versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019(4) n'a pas trouvé d'études comparant l'asénapine au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.1.1.3 Clozapine versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019(4) n'a pas trouvé d'études comparant la clozapine au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.1.1.4 Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including De Deyn 2004(34), Deberdt 2005(35), Kennedy 2005(36), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Street 2000(39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	1773 (4) 6-12 weeks	SMD 0.12 (95%CI: 0.00, 0.25) I ² = 0.0%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok

	SS in favour of olanzapine		Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	2041 (5) 6-26 weeks	SMD 0.05 (95%CI: -0.07, 0.17) I ² = 14.7% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	1773 (4) 6-12 weeks	SMD 0.19 (95%CI: 0.07, 0.31) I ² = 0.0% SS in favour of olanzapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La revue AHRQ 2011 (6) a comparé l'olanzapine au placebo pour le traitement des SCPD. Un total de cinq études a été inclus, avec une durée d'étude de 6 à 26 semaines (De Deyn 2004(34), Deberdt 2005(35), Kennedy 2005(36), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Street 2000(39)). Une étude n'a pas été incluse pour les critères de jugement SCPD globaux et l'agitation (Kennedy 2005(36)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de De Deyn 2004(34) avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et du manque d'analyse en ITT. Deberdt 2005(35) avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'une génération de séquence incertaine (score de Jadad 2/5). Le taux d'abandon était élevé dans la plupart des études.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'olanzapine par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'olanzapine par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.1.5 Palipéridone versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019(4) n'a pas retrouvé d'études comparant la palipéridone au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.1.1.6 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Ballard 2005(40), Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	1038 (3) 6-12 weeks	SMD 0.13 (95%CI: -0.03, 0.28) I ² = 0.0% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	1038 (3) 6-12 weeks	SMD 0.04 (95%CI: -0.11, 0.19) I ² = 0.0% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	1771 (5) 6-26 weeks	SMD 0.05 (95%CI: -0.14, 0.25) I ² = 38.4% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

AHRQ 2011 a comparé la quétiapine au placebo pour le traitement des SCPD. Trois études d'une durée de 6 à 12 semaines ont été incluses pour les critères de jugement SCPD globaux et psychose (Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)). Deux études supplémentaires d'une durée de 6 semaines et de 26 semaines ont été incluses pour le critère de jugement agitation (Ballard 2005(40), Paleacu 2008(41)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de Paleacu 2008(41) avait un échantillon de taille réduite (n = 40),

globalement un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.1.7 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	2702 (6) 8-12 weeks	SMD 0.19 (95%CI: 0.00, 0.38) I ² = 74.6% SS in favour of risperidone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	2358 (5) 8-12 weeks	SMD 0.20 (95%CI: 0.05, 0.36) I ² = 55.0% SS in favour of risperidone	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	2702 (6) 8-12 weeks	SMD 0.22 (95%CI: 0.09, 0.35) I ² = 43.7%, SS in favour of risperidone	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

AHRQ 2011 a comparé la rispéridone au placebo pour le traitement des SCPD. Au total six études d'une durée de 8 à 12 semaines ont été incluses (Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)). Une étude n'a pas été incluse pour le critère de jugement de psychose (De Deyn 1999(47)).

Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de De Deyn 1999(47), Mintzer 2006(49) et celle de Deberdt 2005(35) (score de Jadad 2/5) avaient un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé dans la plupart des études.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la rispéridone par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la rispéridone par rapport au placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la rispéridone par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.1.8 Sertindole versus placebo

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant le sertindole au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.1.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011,(6) including Moretti 2005(50), Verhey 2006(51), Savaskan 2006(52), Tariot 2006(42), De Deyn 1999(47).			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	972 (5) 5 weeks-12months	SMD 0.16 (95%CI: -0.16, 0.47) I ² = 74.6% NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis		No data	Insufficient evidence
Efficacy for agitation	716 (4) 5-12 weeks	SMD 0.03 (95%CI: -0.15, 0.21) I ² = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La revue AHRQ 2011 (6) a comparé les SGA en tant que groupe avec l'halopéridol pour le traitement des SCPD. Il y avait trop peu d'essais pour pouvoir les sommer par SGA spécifiques. Un total de 5 études avec des durées d'étude de 5 à 12 semaines et une étude d'une durée de 12 mois ont été incluses (Moretti 2005(50), Verhey 2006(51), Savaskan 2006(52), Tariot 2006(42), De Deyn 1999(47)). Une étude n'a pas été incluse pour le critère de jugement agitation.(50)

L'olanzapine (50),(51) et la quétiapine(52),(42) ont été chacune étudiée dans 2 RCT et la rispéridone (47) dans une étude.

Deux études (Moretti 2005(50, Savaskan 2006{Savaskan, 2006 #39, Savaskan 2006{Savaskan, 2006 #39)) incluses dans la méta-analyse ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion en raison de leur concept ouvert. Nous avons décidé de maintenir le résultat des méta-analyses. Une étude n'avait qu'un échantillon de taille réduite (n = 30)(52), cependant, les deux études avaient une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad ≤ 2/5.

Les trois autres études avaient une bonne évaluation pour la qualité avec un score de Jadad ≥ 3/5. Le taux d'abandon était élevé dans les deux études les plus vastes. (42),(47)

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre les SGA et l'halopéridol pour les **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre les SGA et l'halopéridol pour l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.3 SGA versus SGA pour les SCPD

6.1.3.1 Risperidone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	915 (2) 10-12 weeks	-SMD 0.10 (95%CI: -0.10, 0.30); NS -SMD -0.27 (95%CI: -0.56, 0.02); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	915 (2) 10-12 weeks	-SMD -0.03 (95%CI: -0.23, 0.17); NS -SMD -0.27 (95%CI: -0.56, 0.02); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	915 (2) 10-12 weeks	-SMD -0.04 (95%CI: -0.24, 0.16); NS -SMD 0.17 (95%CI: -0.12, 0.46); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de AHRQ 2011(6) a comparé la rispéridone à l'olanzapine pour son efficacité chez des patients présentant des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines, ont été incluses. Les données n'ont pas pu être sommées.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.(35) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37).

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour les **SCPD globaux**.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour le traitement de **l'agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.1.3.2 Rispéridone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Efficacy for overall BPSD	493 (2) 8-12 weeks	-SMD -0.06 (95%CI: -0.55, 0.43); NS -SMD -0.24 (95%CI: -0.53, 0.06); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for psychosis	421 (1) 12 weeks	SMD -0.24 (95%CI: -0.54, 0.05); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Efficacy for agitation	493 (2) 8-12 weeks	-SMD -0.17 (95%CI: -0.66, 0.32); NS -SMD 0.10 (95%CI: -0.20, 0.39); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de AHRQ 2011(6) a comparé la rispéridone à la quétiapine pour son efficacité chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) d'une durée d'étude de 8 à 12 semaines ont été incluses. Les données n'ont pas pu être sommées. Une étude n'a pu être incluse pour le critère de jugement psychose (Rainer 2007(53)).

L'étude de Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). Rainer 2007(53) avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de mise en aveugle.

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour les **SCPD globaux**.
GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour le traitement de **l'agitation** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2 Sécurité : accidents vasculaires cérébraux

6.2.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.2.1.1 Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - CVA			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	951 (3) 10 weeks	8/603 vs 2/348 OR 1.58 (95%CI: 0.38, 6.55) I ² = 0% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé l'aripiprazole au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) d'une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux des trois études incluses avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence.(31),(30) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les deux études les plus vastes.(30),(33))

Il n'y avait **pas de différence** entre l'aripiprazole et placebo pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.1.2 Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD – CVA			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	540 (2) 10-12 weeks	7/304 vs 1/236 OR 3.93 (95%CI: 0.62, 25.10) I ² = 0% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé l'olanzapine au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.(35) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37).

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.1.3 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - CVA			
Bibliography: Ma 2014(23),			

including Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	759 (3) 10-12 weeks	4/426 vs 5/333 OR 0.65 (95%CI: 0.16, 2.58) I ² = 0% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé la quétiapine au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

La plus vaste des trois études avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37) Le taux d'abandon était globalement élevé.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.1.4 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - CVA			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	1327 (4) 8-12 weeks	24/683 vs 5/644 OR 4.53 (95%CI: 1.75, 11.72) p=0.002 I ² =0% SS in favour of risperidone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé la rispéridone au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Quatre RCT (Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Mintzer 2006(49), Schneider 2006(37)) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.(35) Une autre étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37). Le taux d'abandon était généralement élevé dans l'ensemble des études.

Il y avait **significativement plus d'AVC** avec la rispéridone par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.1.5 SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - CVA			
Bibliography: Ma 2014(23), Including Brodaty 2003(45), De Deyn 2005(31), Deberdt 2005(35), Mintzer 2007(30), Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Mintzer 2006(49), Zhong 2007(44), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	3577 (9) 8-12 weeks	43/2016 vs 13/1561 OR 2.50 (95%CI: 1.36, 4.60) P=0.003 I ² = 0% SS in favour of SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Au total, neuf RCT ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

De nombreuses études souffraient de risques de biais (voir les comparaisons individuelles).

Il y avait **significativement plus d'AVC** avec les SGA en tant que groupe par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (6) n'a pas trouvé d'études comparant les SGA à l'halopéridol pour le risque d'AVC chez des patients avec une démence.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.2.3 SGA versus SGA pour les SCPD

6.2.3.1 Risperidone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD - CVA			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	224 (2) 10-12 weeks	2/104 vs 4/120 OR 1.75 (95%CI: 0.05, 10.48) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La synthèse méthodique de AHRQ 2011(6) a comparé la rispéridone à l'olanzapine pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.(35) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37).

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et l'olanzapine pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.2.3.2 Risperidone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD - CVA
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
CVA	251 (2) 8-12 weeks	2/119 vs 2/132 OR 0.90 (95%CI: 0.06, 12.71) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La synthèse méthodique de AHRQ 2011(6) a comparé la rispéridone à la quétiapine pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Rainer 2007(53), Schneider 2006(37)) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de mise en aveugle.(53) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37).

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et la quétiapine pour **le risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3 Sécurité : mortalité

6.3.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.3.1.1 Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - Mortality			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	921 (3) 10 weeks	OR 1.649 (0.644, 4.225); p=0.297 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Yeh 2019(54) a inclus trois RCT comparant l'aripiprazole au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était chaque fois de 10 semaines.

Deux études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (30),(31) Le taux d'abandon était élevé dans deux études (>20%).(30),(33)

Il n'y avait **pas de différence** entre l'aripiprazole et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.1.2 Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD - Mortality			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including Satterlee 1995(55), Street 2000(39), De Deyn 2004(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1096 (3) 6-10 weeks	OR 1.919 (0.660, 5.582); p=0.232 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Yeh 2019(54) a inclus trois RCT comparant l'olanzapine au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 10 semaines.

Deux études ont été jugées comme présentant globalement un risque de biais élevé et une étude avait un risque de biais incertain. Le taux d'abandon était globalement élevé.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.1.3 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Mortality			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including Ballard 2005(40), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	710 (3) 10-26 weeks	OR 1.663 (0.674, 4.102); p=0.270 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Yeh 2019(54) a inclus trois RCT comparant la quétiapine au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 10 à 26 semaines.

L'étude de Ballard 2005(40) avait un risque incertain de mise en aveugle. Tariot 2006(42) avait un risque incertain de génération de séquence et de secret de l'attribution. Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les trois études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.1.4 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Mortality			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 1999(47), Katz 1999, Brodaty 2003(45), Mintzer 2006(49), RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1721 (6) 4-12 weeks	OR 1.354 (0.757, 2.422); p=0.307 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Yeh 2019(54) a inclus six RCT comparant la rispéridone au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 4 à 12 semaines.

De Deyn 1999 avait un risque incertain dans trois domaines, Katz 1999 dans deux domaines, Mintzer 2006 dans un domaine. Toutes les études incluses avaient au moins un risque de biais incertain de génération de séquence. Les deux petites études non publiées avaient un risque incertain dans la plupart des domaines. Aucune de ces études n'avait un risque de biais élevé dans quelque domaine. Le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.1.5 SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Mortality			
Bibliography: Yeh TC 2019(54), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Satterlee 1995(55), Street 2000(39), De Deyn 2004(34), Ballard 2005(40), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44), De Deyn 1999(47), Katz 1999, Brodaty 2003(45), Mintzer 2006(49), RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1721 (15) 4-26 weeks	OR 1.536 (1.028, 2.296); p=0.036 SS in favour of SGA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Yeh 2019(54) a inclus 15 RCT comparant les SGA (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 4 à 26 semaines.

Il y avait **significativement plus** de **mortalité** avec les SGA (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) en tant que groupe par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD - mortality			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Moretti 2005(50)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	346 (1) 12 months	6/173 vs 4/173 OR 0.66 (95%CI: 0.13, 2.84) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (open label, jasad score 0/5) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La revue AHRQ 2011(6) a inclus une étude comparant la mortalité entre les SGA et FGA chez des patients avec des SCPD. Moretti 2005(50) a comparé l'olanzapine au FGA (60 patients recevant le chlorhydrate de promazine et 113 patients recevant l'halopéridol). L'étude avait un suivi de 12 mois.

L'étude de Moretti 2005(50) n'a pas satisfait à nos critères d'inclusion pour le type d'étude (étude ouverte). Nous avons cependant décidé d'en retenir les résultats pour le critère de jugement de mortalité. Cette étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité en raison d'un score de Jadad de 0/5. Aucun résultat séparé n'a été publié pour l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine.

Aucune autre RCT n'a été retrouvée qui comparaît la mortalité entre les autres SGA et l'halopéridol.

Il n'y avait **pas de différence de mortalité** entre l'olanzapine et le FGA chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.3 SGA versus SGA pour les SCPD

6.3.3.1 Rispéridone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD - Mortality			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Rainer 2007(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	185 (1) 12 weeks	1/85 vs 1/100 OR 0.85 (95%CI: 0.01, 67.39) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La revue AHRQ 2011(6) a inclus une étude comparant la mortalité entre la rispéridone et l'olanzapine chez des patients avec des SCPD.(37) La durée d'étude était de 12 semaines.

L'étude de Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et l'olanzapine pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.3.3.2 Rispéridone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD - Mortality			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Rainer 2007(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	251 (2) 8-12 weeks	1/119 vs 3/132 OR 2.75 (95%CI: 0.22, 147.08) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La revue AHRQ 2011 (6) a inclus deux études comparant la mortalité entre la rispéridone et la quétiapine chez des patients avec des SCPD.(37),(53) La durée d'étude était de 8 à 12 semaines.

L'étude de Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38) avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de Rainer 2007(53) avait un risque de biais intermédiaire, surtout en raison du risque incertain de mise en aveugle.

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et la quétiapine pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4 Sécurité : symptômes extrapyramidaux

6.4.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.4.1.1 Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Extrapyramidal symptoms	951 (3) 10 weeks	39/603 vs 16/348 OR 1.29 (95%CI: 0.70, 2.40) I ² =0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé l'aripiprazole au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux des trois études incluses avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence.(31),(30) Le taux d'abandon était élevé (>20%) dans les deux études les plus vastes.(30),(33))

Il n'y avait pas de différence entre l'aripiprazole et placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4.1.2 Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Extrapyramidal symptoms	540 (2) 10-12 weeks	85/304 vs 29/236 OR 1.83 (95%CI: 1.13, 2.97) $p = 0.01$ $I^2=85\%$ SS in favour of olanzapine	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé l'olanzapine au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.(35) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37).

Il y avait **significativement plus de symptômes extrapyramidaux** avec l'olanzapine par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4.1.3 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Follow up			
Extrapyramidal symptoms	799 (4) 6-12 weeks	26/446 vs 23/353 OR 0.82 (95%CI: 0.45, 1.51) I ² =13% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok (~wide CI)

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé la quétiapine au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Quatre RCT (Paleacu 2008(41), Schneider 2006(37), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)) d'une durée d'étude de 6 à 12 semaines ont été incluses.

La plus grande étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).(37) Deux autres études avaient globalement un risque de biais faible.(42),(44). Une étude de petite taille (n = 40) avait un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence.(41) Le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour **les symptômes extrapyramidaux** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4.1.4 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for SCPD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
	Follow up		
Extrapyramidal symptoms	2181 (5) 8-12 weeks	247/1260 vs 89/921 OR 2.10 (95%CI: 1.59, 2.76) <i>p</i> < 0.00001 I ² =27% SS in favour of risperidone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé la rispéridone au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Cinq RCT (Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), De Deyn 1999(47), Mintzer 2006(49)) ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Deux études avaient globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence (35), Mintzer, 2006 #192} Une étude avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et de secret d'attribution.(47) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans l'ensemble des études.

Il y avait **un risque significativement accru de symptômes extrapyramidaux** pour la rispéridone par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4.1.5 SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38), Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2004(43)/Zhong 2007(44), Brodaty 2003(45)/Brodaty 2005(46), De Deyn 1999(47), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Extrapyramidal symptoms	4471 (12) 6-12 weeks	397/2613 vs 157/1858 OR 1.74 (95%CI: 1.41, 2.14) $p < 0.00001$ $I^2=40\%$ SS in favour of SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok ($I^2=40\%$) Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Au total, 12 RCT ont été incluses. La durée d'étude variait de 6 à 12 semaines.

Plusieurs études souffraient de risque de biais (voir les comparaisons individuelles). Le taux d'abandon était globalement élevé (> 20%) dans l'ensemble des études.

Il y avait **un risque significativement accru de symptômes extrapyramidaux** pour les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.4.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

La revue AHRQ 2011(6) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas groupés ensemble comme classe. Des chiffres séparés pour le nombre de patients avec des **symptômes extrapyramidaux** dans des échantillons de très petite taille ont été rapportés avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone versus halopéridol chez des patients avec des SCPD. Aucune de ces comparaisons n'est statistiquement significative. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables de l'AHRQ 2011 et nous n'avons dès lors pas toujours pu vérifier les données pour ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD. (50),(51),(52),(42),(47)

GRADE : Preuves insuffisantes

6.4.3 SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011(6) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas regroupés ensemble comme classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables de l'AHRQ 2011 et nous n'avons dès lors pas toujours pu vérifier les données pour les **symptômes extrapyramidaux** avec une certitude absolue chez des patients avec des SCPD, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant la rispéridone à l'olanzapine (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) ou chaque étude comparant la rispéridone à la quétiapine (Rainer 2007(53) Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)). Notre vérification des résultats a été encore complexifiée par les différentes façons dont les symptômes extrapyramidaux sont mentionnés dans chaque étude. En raison de l'incertitude des études de référence et d'autres problèmes méthodologiques dans ces études (par exemple données rares), nous jugeons la qualité des résultats comme "preuves insuffisantes".

La revue AHRQ 2011(6) a inclus trois études pour leur comparaison des symptômes extrapyramidaux entre la **rispéridone et l'olanzapine** chez des patients avec des SCPD. Or, seules deux études étaient possibles pour cette comparaison. Nous n'avons pas pu vérifier les études sur lesquelles reposaient les résultats.

Il n'y avait pas de différence significative entre la rispéridone et l'olanzapine pour les symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

La revue AHRQ 2011(6) a inclus deux études pour leur comparaison des symptômes extrapyramidaux entre la **rispéridone et la quétiapine** chez des patients avec des SCPD. Leurs résultats reposent probablement sur des données de Rainer 2007(53) et Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38).

Il y avait un risque réduit de symptômes extrapyramidaux avec la rispéridone par rapport à la quétiapine chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.5 Sécurité : Chutes

6.5.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.5.1.1 Aripiprazole versus placebo

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) n'a pas trouvé d'études comparant l'aripiprazole au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.5.1.2 Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Deberdt 2005(35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	297 (1) 10 weeks	4/203 vs 2/94 OR 0.92 (95%CI: 0.17, 5.14) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a inclus une RCT par Deberdt 2005(35) comparant les chutes entre l'olanzapine et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était de 10 semaines.

Il y avait globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'une génération de séquence incertaine et d'un taux d'abandon élevé (> 20%).

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.5.1.3 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	563 (3) 6-10 weeks	89/352 vs 54/211 OR 0.96 (95%CI: 0.64, 1.45) I ² =0% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a inclus trois RCT (Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007)(41),(42),(44) comparant les chutes entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais modéré dans cette étude d'une durée de 10 semaines.

Les deux études les plus vastes avaient globalement un risque de biais faible.(42),(44)

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.5.1.4 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	1725 (4) 8-12 weeks	152/1060 vs 111/665 OR 0.86 (95%CI: 0.65, 1.14) I ² =0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a inclus quatre RCT (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006)(45),(35),(48),(49) comparant les chutes entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Deux études avaient un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé (> 20%). (35), (49)

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.5.1.5 SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Falls			
Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Deberdt 2005(35), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49), Paleacu 2008(41), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	2585 (7) 6-12 weeks	245/1615 vs 167/970 OR 0.89 (95%CI: 0.71, 1.12) I ² =0% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a inclus sept RCT(45), (35),(48),(49),(41),(42),(44) comparant les chutes entre les SGA en tant que groupe (olanzapine, quétiapine, rispéridone) et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 12 semaines.

Parmi les sept études, trois avaient globalement un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence.(35),(49),(41) Une des études mentionnées ci-avant avait un échantillon de petite taille (n = 40).(41) En outre, le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre les SGA comme groupe et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.5.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD - Falls			
Bibliography: AHRQ 2011(6) including Tariot 2006(42)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	346 (1) 10 weeks	26/91 (28.6%) vs 27/94 (28.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high dropout) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

La revue AHRQ 2011(6) ne rapporte pas de résultats pour les chutes. Nous avons dès lors vérifié individuellement pour le critère de jugement de chutes toutes les études incluses qui comparaient les SGA à l'halopéridol dans AHRQ 2011.(50),(51),(52),(42),(47)

L'étude de Tariot 2006(42) mentionne des chutes avec la quétiapine versus l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était de 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais faible dans cette étude mais le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Nous n'avons pas trouvé d'autres RCT comparant les chutes entre les autres SGA et l'halopéridol.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et l'halopéridol pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.5.3 SGA versus SGA pour les SCPD

SGA versus SGA for BPSD - Falls
Bibliography: AHRQ 2011(6)

including Deberdt 2005(35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Falls	494 (1) 10 weeks	11.3% vs 9.2% vs 6.4% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

La revue AHRQ 2011 (6) ne rapporte pas de résultats pour les chutes. Nous avons dès lors vérifié individuellement pour le critère de jugement de chutes toutes les études incluses qui comparaient les SGA aux SGA dans AHRQ 2011.(35),(37),(38),(53)

L'étude de Deberdt 2005(35) rapporte les chutes pour l'olanzapine versus la rispéridone versus placebo chez des patients avec des SCPD. Aucune analyse séparée sans le groupe placebo n'a été mentionnée. La durée d'étude était de 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais modéré dans cette étude, essentiellement en raison d'un risque de biais incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.

Nous n'avons pas retrouvé d'autres RCT comparant les chutes entre les autres SGA.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine, la rispéridone et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.6 Sécurité : effets indésirables endocriniens (diabète, hyperprolactinémie)

6.6.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.6.1.1 Rispéridone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD – diabetes			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	473 (1) 8 weeks	1.7% (4/235) vs 2.1% (5/238) OR 0.81 (95%CI: 0.16, 3.80) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (serious limitations)

Consistency: NA
Directness: ok
Imprecision: -1 (wide CI)

La revue AHRQ 2011 Maglione, 2011 #40} a comparé la rispéridone au placebo pour le diabète chez des patients avec des SCPD. Une RCT avec une durée d'étude de 8 semaines a été incluse.

L'étude de Mintzer 2006(49) avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour le développement d'un **diabète** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Risperidone versus placebo for BPSD – Hyperprolactinemia

Bibliography: AHRQ 2011(6),
including Mintzer 2006(49)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Prolactin	473 (1) 8 weeks	0/235 vs 0/238 Not estimable	Insufficient evidence

La revue AHRQ 2011 (6) a comparé la rispéridone au placebo pour l'hyperprolactinémie chez des patients avec des SCPD. Une RCT d'une durée d'étude de 8 semaines a été incluse.

L'étude de Mintzer 2006(49) avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.6.1.2 Autres SGA versus placebo

La revue AHRQ 2011 (6) n'a pas trouvé d'études comparant d'autres SGA en dehors de la rispéridone au placebo pour le développement d'un diabète ou d'une hyperprolactinémie chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.6.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

6.6.2.1 Olanzapine versus halopéridol

Olanzapine vs haloperidol for BPSD – endocrine adverse events			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Moretti 2005(50), ?Verhey 2006(51)?			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	386 (2) 5 weeks – 12 months	2/193 vs 3/193 OR 1.50 (95%CI: 0.17, 18.14) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (very serious limitations) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

La revue AHRQ 2011(6) a considéré chaque SGA séparément et ne les a (généralement) pas regroupés en tant que classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables et nous n'avons dès lors pas toujours pu vérifier les données pour ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD.(50),(51),(52),(42),(47)

La revue AHRQ 2011 a inclus deux études (Moretti 2005(50) et probablement Verhey 2006(51)) comparant le développement de diabète entre l'olanzapine et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. L'étude par Moretti 2005(50) a comparé l'olanzapine aux FGA (60 patients recevant le chlorhydrate de promazine et 113 patients recevant l'halopéridol). Aucun résultat séparé n'a été mentionné pour l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine.

La durée d'étude était de 12 mois dans une étude (50) et de 5 semaines dans l'autre(51).

L'étude de Moretti 2005(50) n'a pas satisfait à nos critères d'inclusion pour le type d'étude (étude ouverte). Nous avons cependant décidé d'en retenir les résultats pour le critère de jugement diabète. Cette étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 0/5. L'étude de Verhey 2006(51) avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et de secret de l'attribution.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et les FGA pour le **diabète** chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.6.2.2 Risperidone versus halopéridol

Risperidone vs haloperidol for BPSD – endocrine adverse events			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including ?De Deyn 1999(47)?			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	344 (1) 12 weeks	0/20 vs 0/20 Not estimable	Insufficient data

La revue AHRQ 2011(6) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas regroupés ensemble comme classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011 et nous n'avons dès lors pas toujours pu vérifier ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD.(50),(51),(52),(42),(47)

La revue AHRQ 2011 a inclus une étude comparant le développement de diabète entre la rispéridone et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. Il s'agit très probablement de l'étude de De Deyn 1999(47) étant donné qu'aucune autre RCT pour cette comparaison n'a été incluse. L'étude de De Deyn 1999 a comparé l'olanzapine à l'halopéridol et avait une durée de 12 semaines.

L'étude de De Deyn 1999(47) avait globalement un risque de biais faible, mais le taux d'abandon était élevé. Cette étude (n = 344) n'a mentionné ce critère de jugement que pour un total de 40 patients.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.6.3 SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011(6) a inclus une étude comparant le développement de diabète entre la rispéridone et l'olanzapine chez des patients avec des SCPD. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011 et nous n'avons dès lors pas pu vérifier les données de ce critère de jugement.

La revue AHRQ 2011 a inclus deux études (Deberdt 2005(35), Schneider 2006(37)/Sultzer 2008(38)) comparant la rispéridone et l'olanzapine. Même après avoir vérifié les deux études, nous n'avons pas pu contrôler laquelle était incluse dans AHRQ 2011 pour leurs résultats en matière de diabète. Bien que les deux études aient une taille totale de l'échantillon (y compris d'autres bras) de respectivement 494 et 421, les résultats de l'analyse AHRQ 2011 pour le diabète ont été mentionnés pour un total de 40 patients.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.6.4 Études observationnelles : diabète induit par les antipsychotiques

Nous n'avons pas retrouvé d'études observationnelles évaluant le développement de diabète chez des patients avec des SCPD et recevant des antipsychotiques.

6.7 Sécurité : infections des voies urinaires

6.7.1 SGA versus placebo pour les SCPD

6.7.1.1 Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - Urinary tract infections			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urinary tract infection	951 (3) 10 weeks	89/603 vs 39/348 OR 1.18 (95%CI: 0.77, 1.79) I ² =18% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les infections des voies urinaires entre l'aripiprazole et placebo chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33)) avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (30),(31) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans deux études.(30),(33)

Il n'y avait **pas de différence en infections des voies urinaires** entre l'aripiprazole et placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.7.1.2 Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Urinary tract infections			
Bibliography: Ma 2014(23), including Tariot 2006(42), Zhong 2007(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urinary tract infection	523 (2) 10 weeks	40/332 vs 12/191 OR 1.96 (95%CI: 0.99, 3.87) I ² =0% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high dropout) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les infections des voies urinaires entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Tariot 2006(42), Zhong 2007(44) avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Les deux études avaient globalement un risque de biais faible mais le taux d'abandon était élevé.

Il n'y avait **pas de différence en infections des voies urinaires** entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.7.1.3 Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Urinary tract infections
--

Bibliography: Ma 2014(23), including Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urinary tract infection	1435 (3) 8-12 weeks	139/864 vs 70/571 OR 1.34 (95%CI: 0.97, 1.84) I ² = 17% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les infections des voies urinaires entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)) ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Une étude plus vaste avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque de biais incertain de génération de séquence.(49) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les trois études incluses.

Il n'y avait **pas de différence** en **infections des voies urinaires** entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.7.1.4 SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Urinary tract infections			
Bibliography: Ma 2014(23), including De Deyn 2005(31), Mintzer 2007(30), Streim 2008(33), Tariot 2006(42), Zhong 2007(44), Brodaty 2003(45), Katz 1999(48), Mintzer 2006(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urinary tract infection	2909 (8) 8-12 weeks	268/1799 vs 121/1110 OR 1.35 (95%CI: 1.07, 1.71) p = 0.01 I ² =0% SS in favour of SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (high dropout, unclear sequence generation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

La synthèse méthodique de Ma 2014(23) a comparé les infections des voies urinaires entre les SGA en tant que groupe (aripiprazole, quétiapine, rispéridone) et placebo chez des patients avec des SCPD. Un total de huit RCT a été inclus.(31),(30),(33),(42),(44),(45),(48),(49) La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Trois études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (30),(49),(31) Le taux d'abandon était globalement élevé (> 20%).

Il y avait **significativement plus d'infections des voies urinaires** avec les SGA en tant que groupe par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.7.2 SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD – urinary tract infections			
Bibliography: AHRQ 2011(6), including Tariot 2006(42)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urinary tract infections	n= 284 (Tariot 2006) 10 weeks	11/91 (12.1%) vs 10/94 (10.6%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high dropout) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

La revue AHRQ 2011 (6) rapporte les résultats des symptômes urinaires pour la comparaison olanzapine versus FGA et rispéridone versus FGA. Les résultats reposent sur les données de respectivement 2 études et 1 étude. Comme nous nous sommes focalisés sur le critère de jugement infections des voies urinaires et étant donné que la revue AHRQ 2011 semble regrouper ensemble les symptômes urinaires (incontinence urinaire et infections des voies urinaires), nous n'avons pas pu utiliser ces données. En outre, les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011. Nous avons dès lors contrôlé pour les infections des voies urinaires chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA dans la revue AHRQ 2011.(50),(51),(52),(42),(47)

Tariot 2006(42) a comparé les infections des voies urinaires entre la quétiapine et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. L'étude avait une durée de 10 semaines. Globalement, il y avait un risque de biais faible dans cette étude, mais le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Nous n'avons pas trouvé d'autres RCT comparant les infections des voies urinaires entre d'autres SGA et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et l'halopéridol pour les infections des voies urinaires chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

6.7.3 SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (6) rapporte les résultats pour les symptômes urinaires pour la comparaison de la rispéridone versus l'olanzapine ou la quétiapine. Les résultats reposent sur une étude pour chaque comparaison.(35),(53) Comme nous nous sommes focalisés sur le critère de jugement infections des voies urinaires et, étant donné que la revue AHRQ 2011 semble regrouper ensemble les symptômes urinaires (incontinence urinaire et infections des voies urinaires), nous n'avons pas pu utiliser ces données. Nous avons dès lors contrôlé individuellement les deux études pour les infections des voies urinaires. Or, les deux études ne font état que de l'incontinence urinaire et non des infections des voies urinaires.

GRADE : Preuves insuffisantes

6.8 Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec des SCPD

Withdrawal from antipsychotics vs continuation of antipsychotics			
Bibliography: Van Leeuwen 2018(56) including Ballard 2004(57), Ballard 2008(58), Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62), Findlay 1989(63), van Reekum 2002(64), Ruths 2008(65).			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Follow up			
Success of withdrawal defined as number of non-completers	575 (9) 1 to 12 months	In 7 studies: no overall difference in the different outcomes In two study: SS in favour of continuation <u>Devanand 2011:</u> Time to relapse: 5.8 weeks (SD 6.7) vs 8.0 weeks (SD 6.7) Chi ² = 4.1 p = 0.04 <u>Devanand 2012:</u> Drop out due to symptomatic relapse: 24/40 (60%) vs 23/70 (33%) HR 1.94 (95% CI 1.09 to 3.45) P = 0.02 13/27 (48%) vs 2/13 (15%) HR 4.88 (95%CI 1.08 to 21.98) p=0.02 In one small study: <u>Bergh 2011:</u> Dropout rate: 7/9 vs 0/10	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (reporting/attrition bias) Consistency: 0 Directness: -1 (outcome, population) Imprecision: 0
Behavioural and psychological Symptoms	519 (7) 1 to 12 months 265 (194 reported events) (2)	In five non-pooled studies: no difference in most of the outcomes . <u>In van Reekum 2002:</u> Apathy: No supporting data, p = 0.04 reported as SS in favour of discontinuation Two pooled studies (NPI to assess NPS): MD -1.49 (95% CI -5.39 to 2.40) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (data not reported) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (CI- population size)
Withdrawal symptoms/syndrome		No data	Insufficient evidence
Adverse events attributable to antipsychotics	381 (5) 1 to 12 months	No evidence of a difference	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (drop out) Consistency: 0 Directness: -1 (diverse outcomes, population) Imprecision: -1 (population size)
Quality of life	119 (2) 3 months to 25 weeks	No evidence of a difference	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (reporting and attrition bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)

Cognitive function	365 (5) 1 to 12 months	In 5 studies: no evidence of a difference in overall cognitive function using different scales. <u>In Ballard 2008:</u> FAS (verbal fluency): 0.6 (SD 6.2) improvement vs 3.2 (SD 6.6) deterioration MD -4.5 (95% CI -7.3 to -1.7) p = 0.002 SS favouring discontinuation	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Use of physical restraint	1 (36) 1 month	No difference No supporting data provided	Insufficient evidence
Mortality	275 (2) 4 to 36 months	Up to 12 months: no evidence of a difference. <u>In Ballard 2008:</u> Probability of survival (36 months): 59% vs 30 % not details reported reported as SS favouring discontinuation	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (important drop out) Consistency: 0 Directness: -1 population Imprecision: -1 (few events)
Time until prescription of any psychotropic agent except APs	30 (1) 1 month	No difference No supporting data provided.	Insufficient evidence
Global functioning	329 (4) 1 to 12 months	No evidence of a difference.	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Sleep	66 (2) 1 month	No evidence of a difference.	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (reporting bias) Consistency: 0 Directness: -1 (population) Imprecision: -1 (population size)
Clinical global impression	311 (3) 1 to 12 months	No difference No supporting data provided	Insufficient evidence

La Cochrane Review de Van Leeuwen 2018(56) a comparé l'arrêt des **antipsychotiques versus la poursuite des antipsychotiques chez des adultes de 65 ans ou plus** avec une démence. Les RCT avec des patients traités à l'aide d'antipsychotiques depuis au moins trois mois ont été incluses. Les études faisaient appel soit à des schémas d'arrêt abrupt, progressif ou mixte.

Au total, 10 études d'une durée de 1 à 36 mois ont été incluses : Ballard 2004(57), Ballard 2008(58), Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62), Findlay 1989(63), van Reekum 2002(64), Ruths 2008(65), Cohen-Mansfield 1999(66). La Cochrane Review n'a pas pu utiliser les données d'une RCT croisée (Cohen-Mansfield 1999) en raison du manque de données séparées sur les critères de jugement pour les différents médicaments arrêtés (tant benzodiazépines qu'antipsychotiques).

Les auteurs n'ont pas pu sommer les données en raison de l'hétérogénéité clinique et des écarts considérables des critères de jugement mesurés. La sommation n'a été possible que pour les critères de jugement comportementaux évalués par le score d'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Il importe de noter le manque de cohérence au sujet des participants à l'étude, du type et des dosages des antipsychotiques utilisés avant leur arrêt, les méthodes d'arrêt, et des temps d'évaluation parmi les différentes études.

Cinq études avaient un échantillon de taille réduite (n = 19 à 36) : Bergh 2011(59), Bridges-Parlet 1997(60), Devanand 2011(61), Findlay 1989(63), et van Reekum 2002(64). Pour plusieurs critères de jugement, aucune donnée brute n'a été retrouvée provenant des RCT originales, ce qui limite notre confiance en toute conclusion. L'âge moyen des participants était de 80 ans ou plus, et, dans la plupart des études, ils résidaient dans des maisons de repos et de soins. Ce qui se traduit par le caractère indirect lors de l'évaluation de la qualité de preuve. Ballard 2008(58), Devanand 2011(61), Devanand 2012(62) et van Reekum 2002(64) mentionnent des taux d'abandon élevés. Un taux d'abandon élevé avec des nombres inégaux à travers les groupes est mentionné par Bergh 2011, ce qui entraîne un risque élevé de biais d'attrition.

Dans sept études, l'arrêt du médicament antipsychotique n'a **pas fait de différence** pour la capacité des participants de mener l'étude à bonne fin (critère de jugement défini comme succès de l'arrêt). Dans trois études, il y avait quelques preuves **en faveur du groupe qui poursuivait la prise du médicament.**

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans sept études : l'arrêt ne ferait **aucune différence en terme de symptômes comportementaux et psychologiques.**

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans cinq études : L'arrêt ne ferait que peu ou **pas de différence pour les effets indésirables des antipsychotiques.**

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans deux études : l'arrêt ne ferait **pas de différence en terme de qualité de vie.**

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans cinq études : l'arrêt ne ferait **pas de différence pour les fonctions cognitives en général**. Un essai a trouvé que l'arrêt des **antipsychotiques améliore les mesures d'aisance verbale** par rapport à la poursuite.

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans deux études : Il n'y a **pas de preuve d'une différence** entre l'arrêt et la poursuite des antipsychotiques pour la **mortalité**. Dans une étude, la probabilité de survie était augmentée dans le groupe d'arrêt par rapport à la poursuite, mais aucune statistique n'a été produite.

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans quatre études : l'arrêt ne ferait **aucune différence pour le fonctionnement global**.

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Dans deux études : l'arrêt ne ferait **aucune différence pour le sommeil**.

GRADE : *Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

7 Antipsychotiques pour le traitement du délire : résumé et conclusions de la revue de littérature

7.1 Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients			
Bibliography: Burry 2018(25), including Agar 2016(26), Breitbart 1996(67), Hu 2004(68), Tahir 2010(69)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total duration of delirium (days)		No trial data	Insufficient data
Delirium severity	494 (4) 3-10 days	SMD -1.08 (95% CI -2.55 to 0.39) I ² = 97% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1
Delirium resolution	247 (3) 6-10 days	66/191 vs 15/56 RR 0.95 (95% CI 0.30 to 2.98) I ² = 83% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1
Mortality	319 (3) 3-10 days	36/208 vs 14/111 RR 1.29 (95% CI 0.73 to 2.27) I ² = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
Hospital length of stay (days)		No trial data	Insufficient data
Hospital discharge disposition (e.g. rehabilitation, chronic care facility, home)		No trial data	Insufficient data
Health-related quality of life		No trial data	Insufficient data
Extrapyramidal symptoms	247 (3) 6-10 days	26/191 vs 3/56 RR 1.70 (95% CI 0.04 to 65.57) I ² = 77% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1

La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus quatre études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients avec le VIH) comparant les antipsychotiques avec les non-antipsychotiques/placebo pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 10 jours. Deux études avaient 3 bras, comparant un SGA (la rispéridone ou l'olanzapine), l'halopéridol et placebo. Une étude sans groupe placebo avait trois bras, comparant 2 FGA (l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine - non disponible en Belgique) et une benzodiazépine (le lorazépam). Une étude a comparé un SGA (la quétiapine) et le placebo. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune donnée n'a été mentionnée pour déterminer si les antipsychotiques modifiaient la durée du délire, la durée d'hospitalisation ou la qualité de vie liée à la santé, étant donné que les études ne mentionnaient pas ces critères de jugement. Aucun essai n'a rapporté l'emploi de contention physique.

Seule une étude (Agar 2016) (26) a été évaluée à risque de biais faible pour l'ensemble de tous les domaines. Deux études présentaient un risque de biais incertain dans un (Tahir 2010) (69) ou plusieurs domaines (Breitbart 1996) (67). La dernière étude (Hu 2004) (68) avait un risque de biais élevé dans deux domaines (mise en aveugle et données incomplètes de critères de jugement) et un risque de biais incertain à travers trois autres domaines.

Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. À peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016) (26), dans la semaine après la fin de l'étude, Breitbart 1996(67), et au jour 30 (Tahir 2010) (69).

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour la **mortalité** chez des patients non en USI traités pour un délire.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour les symptômes **extrapyramidaux** chez des patients non en USI traités pour un délire.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

7.2 SGA versus FGA

FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients			
Bibliography: Burry 2018(25), including Agar 2016(26), Grover 2011(70), Grover 2016(71), Han 2004(72), Hu 2004(68), Lin 2008(73), Maneeton 2013(74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total duration of delirium (days)		No trial data	Insufficient data
Delirium severity	542 (7) 3-7 days	SMD -0.17 (95% CI -0.37 to 0.02) I ² = 16% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
Delirium resolution	349 (5) 6-7 days	62/185 vs 50/164 RR 1.10 (95%CI 0.79 to 1.52) I ² = 2% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
Mortality	342 (4) 3-7 days	17/181 vs 10/161 RR 1.71 (95% CI 0.82 to 3.53) I ² = 0.0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
Hospital length of stay (days)		No trial data	Insufficient data
Hospital discharge disposition (e.g. rehabilitation,		No trial data	Insufficient data

chronic care facility, home)			
Health-related quality of life		No trial data	Insufficient data
Extrapyramidal symptoms	198 (2) 7 days	24/100 vs 0/98 RR 12.16 (95% CI 0.55 to 269.52) I ² = 54% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (serious limitation) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1

La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus un total de sept études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients plus âgés) comparant les FGA aux SGA pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 7 jours. Les SGA étudiés comportaient la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine. L'halopéridol était étudié comme FGA dans chaque étude incluse. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune étude incluse n'a évalué la durée du délire, l'usage de contention physique, la durée d'hospitalisation, la qualité de vie liée à la santé.

Six études ont été évaluées avec un risque de biais élevé pour des données de critères de jugement incomplètes. Une étude (Hu 2004)(68) avait un risque de biais élevé supplémentaire pour la mise en aveugle. À l'exception d'une étude (Agar 2016) (26), toutes les autres études avaient un risque de biais incertain dans un ou plusieurs domaines.

Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. Comme indiqué par Burry 2018, à peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016) (26) et dans la semaine après l'enrôlement dans l'étude (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).(70),(71),(74)

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour la **mortalité** des patients non en USI, traités pour un délire.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour les **symptômes extrapyramidaux** des patients non en USI traités pour un délire.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

7.3 SGA versus SGA

La revue AHRQ 2019 de Neufeld 2019(27) a recherché des RCT comparant SGA aux SGA chez des patients avec un délire. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (Grover D 2011(70), Kim SW 2010(75), Lee KU 2005(76)) comparant SGA aux SGA et qui ne pouvaient être sommées. Une étude (75) a comparé l'amisulpride à la quétiapine. Le CBIP considère l'amisulpride comme un FGA. Aucune de ces trois études n'a rencontré nos critères d'inclusion pour le type d'étude ou la taille de l'échantillon.

GRADE : Preuves insuffisantes

8 Antipsychotiques pour l'insomnie : résumé et conclusions de la revue de littérature

8.1 Halopéridol versus placebo/comparateur actif

La revue de Schroeck 2016, focalisée sur une population plus âgée, n'a discuté aucune étude comparant l'halopéridol ou tout autre FGA au placebo/comparateur actif pour l'insomnie.(77)

Nous n'avons pas trouvé d'autres RCT comparant l'halopéridol au placebo/comparateur actif pour l'insomnie.

GRADE : Preuves insuffisantes

8.2 SGA versus placebo/comparateur actif pour l'insomnie

8.2.1 Olanzapine versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016 n'a pas trouvé d'études comparant l'olanzapine au placebo/comparateur actif pour l'insomnie.(78)

GRADE : Preuves insuffisantes

8.2.2 Quétiapine versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016(78) a trouvé une RCT en double aveugle comparant la quétiapine au placebo pour 2 semaines. Cette étude (n = 16) ne correspondait pas à notre critère d'inclusion pour la taille de l'échantillon (n > 40 pour chaque bras).(79)

GRADE : Preuves insuffisantes

8.2.3 Risperidone versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016 n'a pas trouvé d'études comparant la rispéridone au placebo/comparateur actif pour l'insomnie. (78)

GRADE : Preuves insuffisantes

8.3 Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec une insomnie

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant l'arrêt des antipsychotiques chez des patients avec une insomnie.

GRADE : Preuves insuffisantes

9 Sécurité des antipsychotiques chez l'enfant : résumé et conclusions de la revue de littérature

9.1 Antipsychotiques versus témoins

AP versus control			
Bibliography: Ray 2019(80); Jeon 2021(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality <i>(classified as deaths due to injury, suicide or unexpected deaths)</i>	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	RR: 1.80 (95%CI 1.06 to 3.07) SS more deaths with AP NNH 2283 (888 to 30097)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Unexpected deaths	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	RR 3.51 (1.54 to 7.96) SS more unexpected deaths with AP NNH 2229 (802 to 10288)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Death due to injury or suicide	219481 (1 study) <i>control group: 123005 person-years AP group: 27345 person-years</i>	RR 1.03 (0.53 to 2.01) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Movement disorders	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 8.17 (95%CI 7.16 to 9.33) SS more movement disorders during exposure vs non-exposure to AP	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Une étude de cohorte rétrospective a comparé le risque de mortalité chez les enfants et les jeunes adultes (âgés de 5 à 24 ans) entre l'usage actuel et nouveau d'antipsychotiques et l'usage de médicaments témoins (médicaments des TDAH, antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur).

Comme nous ne disposons que d'informations provenant de données observationnelles, la qualité des preuves évaluées est faible.

Chez des enfants et des jeunes adultes, l'emploi actuel et nouveau d'antipsychotiques a entraîné **plus de décès** par rapport à l'emploi de médicaments témoins.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez des enfants et des jeunes adultes, l'emploi actuel et nouveau d'antipsychotiques a entraîné **plus de décès inattendus** par rapport à l'emploi de médicaments témoins.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez des enfants et des jeunes adultes, il n'y avait **pas de différence en nombre de décès dus à des blessures ou suicides** lors de l'usage nouveau d'antipsychotiques par rapport à l'usage de médicaments témoins.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021(81)) qui a comparé les périodes d'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, avec des périodes sans exposition aux antipsychotiques, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il y avait **plus de troubles du mouvement** pendant les périodes d'exposition que pendant les périodes sans exposition aux antipsychotiques.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

9.2 FGA versus SGA

FGA versus SGA			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight (kg)	506 (14 studies) <6 months	MD -2.67 (95% CrI -4.61 to -0.70) SS less weight gain with FGA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 risk of incomplete outcome, no blinding in larger study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Sedation	345 (7 studies) <6 months	70/160 vs 79/185 RR 1.05 (95%CrI 0.75 to 1.89) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 risk of incomplete outcome, no blinding in larger study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

Sedation (12+ months)	160 (3 studies) >12 months	18/87 vs 5/73 RR 2.84 (95% CrI 0.34 to 92.81) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Somnolence	83 (3 studies) <6 months	15/41 vs 26/42 RR 0.53 (95% CrI 0.14 to 1.75) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 risk of incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant les antipsychotiques de première génération à ceux de seconde génération chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes, une importante étude non en aveugle, et un critère de jugement pour lequel seules des données observationnelles ont été retrouvées.

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de première génération ont entraîné **moins de prise de poids** par rapport à ceux de seconde génération.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en sédation lors de l'usage à court terme** des antipsychotiques de première ou de seconde génération.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en sédation lors de l'usage à long terme** des antipsychotiques de première ou de seconde génération.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte il n'y avait **pas de différence en somnolence** lors de l'usage des antipsychotiques de première ou de seconde génération.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

FGA versus SGA			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
	Follow up		

Occurrence of cardiometabolic events type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.98 (95% CI 0.56 to 1.70) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Type 2 diabetes mellitus	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.42 (95% CI 0.09–2.02) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Hypertension	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.39 (95% CI 0.66–2.91) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Dyslipidemia	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.74 (95% CI 0.25–2.20) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
MACE AMI, ischemic heart disease, ischemic stroke, and cardiac death	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 2.64 (95% CI 0.16–42.62) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Notre recherche actualisée (mise à jour 1) a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019(82)) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant depuis peu des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA).

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas de différence dans le diabète de type 2** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA).

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans l'hypertension** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA).

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la dyslipidémie** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA).

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en termes de MACE** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA).

GRADE : *qualité de preuve TRES FAIBLE.*

haloperidol vs risperidone			
Bibliography: Jeon 2021(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Movement disorders	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 2.14 (1.57 to 2.91) SS more movement disorders with haloperidol vs risperidone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021(81)) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme

comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il y avait **plus de troubles du mouvement** avec l'halopéridol vs rispéridone.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

9.3 FGA versus placebo

Aucune étude ne correspondait à nos critères d'inclusion.

9.4 SGA versus placebo

All SGA versus placebo			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Chen 2016 (83), Xing 2017(84), Chen 2018(85), Patel 2017(86)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2247 (13 studies) <6 months	0/1635 vs 0/812 <i>Insufficient data</i>	<i>Insufficient data</i>
Cardiac arrhythmia	2425 (14 studies) <6 months	19/1490 vs 9/935 <i>No statistical testing</i>	<i>Insufficient data</i>
Cardiovascular events	74700 (1 study) 2 yrs	RR: 1.55 (95% CI 1.09 to 2.21) SS more cardiovascular events with SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Development of type 2 diabetes	703 (3 studies) <6 months	21/436 vs 4/267 <i>No statistical testing</i>	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 incomplete outcome, observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

	43287 (1 study) >12 months	25.3 vs. 7.8 cases per 10,000 person-years follow-up HR 2.89 (95% CI 1.64 to 5.10) SS more diabetes cases with SGA	
	30550 (1 study) 2-9 yrs	Short-term user (<1 yr) vs nonuser HR 1.39 (0.94 to 3.02) NS Long-term user (>1 yr) vs nonuser HR 2.35 (1.23 to 4.50) SS more DM II with long-term users	
	982214 (1 study) 384 days	SGA vs non-SGA : HR 1.71 (95%CI 1.33 to 2.20) SS more DM II with SGA use	
	107847 (1 study) 2-9 yrs	Short-term user vs nonuser HR 1.51 (95% CI 0.76 to 2.99) NS Long-term user vs nonuser HR 2.73 (95%CI 1.50 to 4.99) SS more DM II with long-term use	
Increased fasting glucose	1204 (7 studies) <6 months	10/797 vs 5/407 RR 0.85 (95%CrI 0.26-2.76) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Weight (kg)	3919 (37 studies) <6 months	MD 1.53 (95% CI 1.11 to 1.98) SS more weight gain with SGA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok

			Imprecision: ok
BMI (kg/m²)	2462 (16 studies) <6 months	MD 0.66 (95% CI 0.44 to 0.91) SS more weight gain with SGA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
	5391 (1 study) 12 months	0.09 (0.02 to 0.17) SS more weight gain with atypical antipsychotic therapy	
≥7% increase in weight	3057 (17 studies) <6 months	337/2023 vs 42/1034 RR 3.53 (95%CrI 2.49 to 5.23) SS more participants with ≥7% increase in weight with SGA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Hyperprolactinemia	2009 (12 studies) <6 months	231/1261 vs 98/748 RR 2.04 (95% CrI 0.82 to 5.44) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1
Increased total cholesterol	643 (6 studies) <6 months	92/410 vs 13/233 RR 3.17 (95% CI 1.29 to 9.13) SS more participants with increased total cholesterol with SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Increased triglycerides	1383 (10 studies) <6 months	130/897 vs 38/486 RR 1.64 (95% CrI 1.09 to 2.63) SS more participants with increased triglycerides with SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Tardive dyskinesia	570 (5 studies) <6 months	0/336 vs 2/234 <i>No statistical testing</i>	<i>Insufficient data</i>
Any EPS	2730 (15 studies) <6 months	233/1757 vs 40/973 RR 2.94 (95%CI 2.02 to 4.27) SS more EPS with SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization, unclear blinding Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Any EPS (6-12 months)	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 62/197 vs 7/97 RR 4.36 (95%CI 2.08 to 9.17)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok

		SS more EPS with SGA	Imprecision: ok
		Study 2: 3/172 vs 1/163 RR 2.84 (95%CI 0.30 to 27.06) NS	
Akathisia	3638 (21 studies) <6 months	151/2433 vs 56/1205 RR 1.29 (95%CrI 0.81 to 2.27) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Akathisia (6-12 months)	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 20/197 vs 2/97 RR 4.92 (95%CI 1.17 to 20.64) SS more akathisia with SGA Study 2: 0/172 vs 0/163 <i>Not estimable</i>	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
Dystonia	1497 (6 studies) <6 months	21/1032 vs 4/465 RR 1.65 (95%CrI 0.44 to 6.07) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding, randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Dystonia (6-12 months)	629 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 7/197 vs 2/97 RR 1.72 (95%CI 0.36 to 8.14) NS Study 2: 2/172 vs 1/163 RR 1.90 (95%CI 0.17 to 20.70) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Sedation	2710 (21 studies) <6 months	288/1696 vs 79/1014 RR 2.19 (95%CrI 1.50 to 3.41) SS more sedation with SGA	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 incomplete outcome Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Somnolence	3942 (26 studies) <6 months	560/2481 vs 119/1461 RR 2.91 (95%CrI 2.27 to 3.86) SS more somnolence with SGA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 incomplete outcome, unclear blinding Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Somnolence (6-12 months)	545 (2 studies) 6-12 months	Study 1: 3/172 vs 2/163 RR 1.42 (95%CI 0.24 to 8.40)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 incomplete outcome, unclear randomization Consistency: unable to assess

	NS	Directness: ok Imprecision:-1
	Study 2: 6/146 vs 0/64 RR 5.75 (95% CI 0.33 to 100.53) NS	

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant les antipsychotiques de seconde génération au placebo chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : le principal étant un certain nombre d'études importantes avec un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes, et certains critères de jugement pour lesquels seules (ou surtout) des données observationnelles ont été retrouvées.

Des tableaux détaillés avec les critères de jugement des différents antipsychotiques versus placebo se trouvent en annexe.

Nous n'avons pas suffisamment de données pour comparer le risque de mortalité entre SGA et placebo.

Nous n'avons pas suffisamment de données pour comparer le risque d'arythmie cardiaque entre SGA et placebo.

Nous n'avons pas suffisamment de données pour comparer le risque de dyskinésie tardive entre SGA et placebo.

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus d'évènements cardio-vasculaires** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi à long terme d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus de développements de diabète** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en augmentation du glucose à jeun** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de prise de poids** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de gain d'IMC** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une hyperprolactinémie** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec un cholestérol total accru** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec une augmentation des triglycérides** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération à court terme ont entraîné **plus de symptômes extrapyramidaux** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme d'acathisie** entre l'emploi à court terme d'antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus d'acathisie** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de dystonie** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de dystonie** entre l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de sédation** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi à court terme d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus de somnolence** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de somnolence** entre l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération et placebo.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

9.5 SGA versus SGA

9.5.1 Aripiprazole versus olanzapine

Aripiprazole vs olanzapine			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhaher 2016(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight	99 (1 study) <6 months	MD -4.12 (95% CI -5.50 to -2.74) SS less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight	86 (1 study) <6 months	24/41 vs 38/45 RR 0.69 (95% CI 0.52 to 0.92) SS fewer patients with ≥7% increase in weight with aripiprazole	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m²)	99 (1 study) <6 months	MD -1.34 (95% CI -1.85 to -0.83) SS Less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	0.39 (0.08 to 0.70) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Akathisia	124 (1 study) <6 months	5/66 vs 3/58 RR 1.46 (95%CI 0.37 to 5.86) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Sedation	86 (1 study) 3 months	No between-group difference	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unclear
-----------------	-----------------------------	-----------------------------	---

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes qui ont comparé l'aripiprazole à l'olanzapine chez les enfants et les adolescents (\leq 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de participants avec une prise de poids \geq 7%** par rapport à l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain d'IMC** par rapport à l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain du score z de l'IMC** par rapport à l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme d'acathisie** entre l'aripiprazole et l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de sédation** entre l'aripiprazole et l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

9.5.2 Aripiprazole versus palipéridone

Aripiprazole vs paliperidone			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
	Follow up		

Mortality	228 (1 study)	0/115 vs 0/113	<i>Insufficient data</i>
Weight (kg)	226 (1 study) <6 months	MD -1.28 (95% CI -1.95 to -0.61) SS less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m²)	226 (1 study) <6 months	MD -0.50 (95% CI -0.74 to -0.26) SS less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Weight (6-12 months)	226 (1 study) 6-12 months	MD -1.90 (95% CI -2.96 to -0.84) SS less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m²) (6-12 months)	226 (1 study) 6-12 months	MD -0.70 (95% CI -1.07 to -0.33) SS less weight gain with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight	226 (1 study) <6 months	20/114 vs 29/112 RR 0.68 (95% CI 0.41 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Hyperprolactinemia (6-12 months)	227 (1 study) 6-12 months	5/114 vs 59/113 RR 0.04 (95% CI 0.02 to 0.11) SS less hyperprolactinemia with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Akathisia (6-12 months)	226 (1 study) 6-12 months	6/114 vs 7/112 RR 0.84 (95%CI 0.29 to 2.43) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1
Sedation	227 (1 study) <6 months	3/114 vs 6/113 RR 0.50 (95%CI 0.13 to 1.93) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1
Somnolence	227 (1 study) <6 months	12/114 vs 12/113 RR 0.99 (95%CI 0.47 to 2.11) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision:-1

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohorte ayant comparé l'aripiprazole à la palipéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Nos données sont insuffisantes pour comparer le risque de mortalité avec l'aripiprazole versus la palipéridone.

Notre confiance dans l'estimation des résultats est limitée par le secret d'attribution incertain dans la seule étude retrouvée pour cette comparaison.

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain d'IMC** par rapport à la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'aripiprazole et la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de participants avec une hyperprolactinémie** par rapport à la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'aripiprazole et la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'aripiprazole et la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une somnolence** entre l'aripiprazole et la palipéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

9.5.3 Aripiprazole versus quétiapine

Aripiprazole vs quetiapine

Bibliography: AHRQ 2017(3), Jensen 2019(89), Yoon 2016(87), Pagsberg 2017(90), Al-Dhaher 2016(88), Jensen 2018(91)
--

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QTc change (ms)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 6.8 ± 20.2 Aripiprazole -3.4 ± 18.9 Between-group difference p = 0.004 SS shorter QTc with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only 1 RCT 12-17 yr/psychosis Imprecision: ok
Weight (kg)	92 (1 study) <6 months 113 (1 study) 12 weeks	MD -1.63 (95% CI -3.01 to -0.25) SS less weight gain with aripiprazole ---- Quetiapine 4.88 (3.92 to 5.83) Aripiprazole 1.97 (0.97 to 2.97) Between-group difference 2.91 (1.54 to 4.29) SS more weight gain with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 RCT + observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m ²)	92 (1 study) <6 months 113 (1 study) 12 weeks	MD -0.45 (95% CI -0.96 to 0.06) NS ---- Quetiapine 1.48 (1.16 to 1.81) Aripiprazole 0.45 (0.11 to 0.80) Between-group difference 1.03 (0.56 to 1.50) SS more weight gain with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 RCT + observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	0.22 (-0.01 to 0.46) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Change in systolic BP (mmHg)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 2.15 (-0.85 to 5.15) Aripiprazole -2.91 (-5.86 to 0.03) Between-group difference 5.06 (1.13 to 8.99) SS more rise in systolic BP with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
Change in diastolic BP (mmHg)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 2.88 (0.46 to 5.31) Aripiprazole -3.94 (-6.34 to -1.55) Between-group difference 6.83 (3.72 to 9.93) SS more rise in diastolic BP with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
Change in glucose (mmol/L)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 0.02 (-0.01 to 0.04) Aripiprazole 0.01 (-0.01 to 0.04) Between-group difference 0.01 (-0.03 to 0.04) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
Change in total cholesterol (mmol/L)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 0.10 (0.06 to 0.15) Aripiprazole -0.02 (-0.06 to 0.02) Between-group difference 0.12 (0.07 to 0.18) SS more rise in total cholesterol with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
Change in triglycerides (mmol/L)	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 0.24 (0.12 to 0.35) Aripiprazole -0.01 (-0.12 to 0.11) Between-group difference 0.24 (0.09 to 0.39) SS more rise in triglycerides with quetiapine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 single study/psychosis Imprecision: ok
Akathisia	132 (1 study) <6 months	5/66 vs 1/66 RR 5.00 (95% CI 0.60 to 41.65) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 RCT+ observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1

	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 15/47 (32%) Aripiprazole 13/48 (27%) Between-group difference p=0.0023 SS more akathisia with quetiapine	
Sedation	113 (1 study) 12 weeks	Quetiapine 34/47 (72%) Aripiprazole 44/48 (92%) Between-group difference p=0.012 SS more sedation with aripiprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 RCT + observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
	77 (1 study) 3 months	No between-group difference	

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'aripiprazole à la quétiapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné un **QTc plus court** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **moins de gain de l'IMC** dans une RCT et **pas de différence en terme de changement de l'IMC** dans une étude observationnelle.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement du score z de l'IMC** avec l'aripiprazole ou la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation de la pression artérielle systolique** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation de la pression artérielle diastolique** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement du glucose** entre l'aripiprazole et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation du cholestérol total** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation des triglycérides** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **moins d'acathisie** dans une RCT, et **pas de différence en terme d'acathisie** dans une étude observationnelle.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **plus de sédation** dans une RCT, et **pas de différence en terme de sédation** dans une étude observationnelle.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

9.5.4 Aripiprazole versus rispéridone

Aripiprazole vs risperidone			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Schoemakers 2019(92), Al-Dhaher 2016(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight (kg)	215 (1 study) <6 months	MD -0.90 (95% CI -1.81 to 0.01) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight	176 (1 study) <6 months	24/41 vs 87/135 RR 0.91 (95% CI 0.68 to 1.21) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

BMI (kg/m²)	215 (1 study) <6 months	MD -0.25 (95% CI -0.62 to 0.12) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision:
BMI (kg/m²) (>12 months)	142 (1 study) >12 months	MD -0.31 (95%CI -1.78 to 1.16) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision:
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	-0.04 (-0.23 to 0.15) NS ----	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
	131 (1 study) 12 months	Risperidone 0.37 (0.21 to 0.53) Aripiprazole 0.30 (0.07 to 0.53) Risperidone vs aripiprazole No significant difference between groups p= 0.973	
Akathisia	203 (1 study) <6 months	5/66 vs 7/137 RR 1.48 (95% CI 0.49 to 4.50) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Akathisia (6-12 months)	114 (1 study) <6 months	5/62 vs 3/52 RR 1.40 (95%CI 0.35 to 5.57) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Sedation	114 (1 study) 6-12 months	1/62 vs 2/52 RR 0.42 (95%CI 0.04 to 4.49) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
	176 (1 study) 3 months	No between-group difference	

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohorte comparant l'aripiprazole à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : pour cette comparaison, seules des données observationnelles ont été retrouvées.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement du poids** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de l'IMC** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement du score z de l'IMC** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Aripiprazole vs risperidone			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Occurrence of cardiometabolic events type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE),	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.90 (95%CI 0.54–1.48) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.			
Type 2 diabetes mellitus	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.39 (95%CI 0.10–1.81) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Hypertension	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.16 (95%CI 0.60–2.23) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Dyslipidemia	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.67 (95%CI 0.26–1.69) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Notre recherche actualisée a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019(82)) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant nouvellement des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre l'aripiprazole et la rispéridone **en ce qui concerne le diabète sucré de type 2.**

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière d'hypertension** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière de dyslipidémie** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

aripiprazole vs risperidone

Bibliography: Jeon 2021(81)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Movement disorders	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.88 (0.67 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021(81)) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue des troubles du mouvement** entre l'aripiprazole et la rispéridone.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

9.5.5 Clozapine versus olanzapine

Clozapine vs olanzapine			
Bibliography: AHRQ 2017(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weight (kg)	136 (5 studies) <6 months	MD -1.56 (95% CrI -5.12 to 1.57) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 2 observational studies, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
BMI (kg/m²)	87 (3 studies) <6 months	MD -0.66 (95% CrI -2.59 to 1.23) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 1 observational study, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Somnolence	96 (3 studies) <6 months	20/46 to 21/50 RR 1.09 (95%CrI 0.41 to 2.75)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 1 observational study, RCT with high risk of incomplete data Consistency: unable to assess

	NS	Directness: ok Imprecision: -1
--	----	-----------------------------------

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant la clozapine à l'olanzapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : pour cette comparaison, surtout des données observationnelles ont été retrouvées, et une RCT avait un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de poids** entre la clozapine et l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de l'IMC** entre la clozapine et l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une somnolence** entre la clozapine et l'olanzapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

9.5.6 Olanzapine versus quétiapine

Olanzapine vs quetiapine			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhaher 2016(88), Alda 2016(93)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QTc interval	216 (1 study) 12 months	Olanzapine – quetiapine $p=0.528$ NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess
Weight (kg)	232 (3 studies) <6 months	MD 4.00 (95% CrI -1.67 to 10.79) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ VERY LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Weight (kg) (6-12 months)	185 (3 studies) 6-12 months	MD 7.91 (95% CrI 3.65 to 12.29)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok

		SS more weight gain with olanzapine	Imprecision: ok
≥7% increase in weight	192 (3 studies) <6 months	72/99 vs 47/93 RR 1.41 (95% CrI 0.65 to 2.83) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight (6-12 months)	91 (1 study) <6 months	18/44 vs 22/47 RR 0.87 (95% CI 0.55 to 1.40) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study with small sample size Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
BMI (kg/m²)	232 (3 studies) <6 months	MD 1.36 (95% CrI -0.29 to 3.40) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
BMI (kg/m²) (6-12 months)	203 (4 studies) 6-12 months	MD 2.68 (95% CrI 0.96 to 4.27) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	0.62 (0.27 to 0.96) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Akathisia	194 (3 studies) <6 months	13/94 vs 8/100 RR 1.65 (95%CrI 0.42 to 8.06) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study and RCTs with serious limitations (incomplete outcome, blinding) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: -1
Sedation	81 (1 study) 3 months	No between-group difference	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'olanzapine à la quétiapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de poids** entre un traitement à court terme avec l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, 6 à 12 mois de traitement par l'olanzapine ont entraîné **plus de gain de poids** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'emploi à court terme de l'olanzapine et de la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre un traitement de 6 à 12 mois par l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de l'IMC** entre un traitement à court terme par l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, 6 à 12 mois de traitement avec l'olanzapine ont entraîné **un gain plus important de l'IMC** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, > 12 mois de traitement avec l'olanzapine ont entraîné **plus de gain du score z de l'IMC** par rapport à la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de patients avec une sédation** entre l'olanzapine et la quétiapine.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

9.5.7 Olanzapine versus rispéridone

Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Al-Dhaher 2016(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QTc interval	216 (1 study) 12 months	Risperidone – olanzapine p=0.578 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess
Weight (kg)	936 (13 studies) <6 months	MD 2.18 (95% CrI 1.13 to 3.25) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 serious limitations: RCTs with high risk of incomplete data, observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Weight (kg) (6-12 months)	295 (4 studies) 6-12 months	MD 4.40 (95% CrI -0.54 to 9.86) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight	504 (6 studies) <6 months	107/150 vs 188/354 RR 1.36 (95% CrI 0.93 to 3.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight (6-12 months)	264 (3 studies) 6-12 months	28/64 vs 64/200 RR 1.44 (95% CrI 0.55 to 5.50) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m ²)	737 (9 studies) <6 months	MD 0.94 (95% CrI 0.64 to 1.30) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m ²) (6-12 months)	328 (5 studies) <6 months	MD 1.66 (95% CrI 0.19 to 3.42) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	0.43 (0.12 to 0.74) SS more weight gain with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

Hyperprolactinemia	128 (3 studies) <6 months	7/49 vs 27/79 RR 0.46 (95% CrI 0.11 to 1.70) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational studies, RCT with serious limitations (incomplete outcome data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision:-1
Akathisia	507 (9 studies) <6 months	20/192 vs 24/315 RR 1.17 (95%CrI 0.59 to 2.40) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations (incomplete data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Dystonia	270 (5 studies) <6 months	10/108 vs 13/162 RR 1.65 (95% CrI 0.44 to 6.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: 1
Sedation	321 (7 studies) <6 months	35/133 vs 36/188 RR 1.19 (95% CrI 0.68 to 2.35) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 observational studies, RCTs with serious limitations (incomplete outcome data) Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
	180 (1 study) 3 months	No between-group difference	

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'olanzapine à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvés pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement à court terme avec l'olanzapine a entraîné **plus de prise de poids** par rapport à la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme changement de poids** entre 6 à 12 mois de traitement avec l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids de ≥ 7%** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement par l'olanzapine a entraîné **un gain plus important de l'IMC** par rapport à la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement par l'olanzapine a entraîné **plus de gain du score z de l'IMC** par rapport à la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une hyperprolactinémie** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une dystonie** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Olanzapine vs risperidone			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Occurrence of cardiometabolic events type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD,	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.85 (95% CI 0.79–4.32) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

ischemic stroke, and cardiac death.			
Type 2 diabetes mellitus	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 4.70 (95% CI 1.01–21.82) SS more diabetes with olanzapine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Hypertension	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.92 (95% CI 0.58–6.39) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Dyslipidemia	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.18 (95% CI 0.16–8.92) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

Notre recherche actualisée a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019(82)) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant depuis peu des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre l'olanzapine et la rispéridone en ce qui concerne **le diabète sucré de type 2**.

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** en matière **d'hypertension** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** en matière **de dyslipidémie** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve TRES FAIBLE.*

olanzapine vs risperidone

Bibliography: Jeon 2021(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Movement disorders	10969 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.83 (0.56 to 1.23) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021(81)) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue des troubles du mouvement** entre l'olanzapine et la rispéridone.

GRADE: Qualité de preuve FAIBLE

9.5.8 Quétiapine versus rispéridone

Quetiapine vs risperidone			
Bibliography: AHRQ 2017(3), Yoon 2016(87), Biscontri 2017(94), Al-Dhafer 2016(88) Jeon 2021(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QTc interval	216 (1 study) 12 months	Risperidone – quetiapine p=0.216 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: unable to assess Imprecision: unable to assess
Weight (kg)	436 (3 studies) <6 months	MD 0.08 (95% CrI -3.77 to 3.14) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
Weight (kg) (6-12 months)	295 (3 studies) 6-12 months	MD -1.48 (95% CI -4.16 to 1.18) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok

≥7% increase in weight	417 (4 studies) <6 months	55/104 vs 176/313 RR 0.91 (95% CrI 0.56 to 1.44) NS NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
≥7% increase in weight (6-12 months)	204 (1 study) 6-12 months	22/47 vs 56/157 RR 1.31 (95% CI 0.91 to 1.90) NS NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m²)	436 (3 studies) <6 months	MD 0.04 (95% CrI -1.34 to 1.20) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI (kg/m²) (6-12 months)	328 (4 studies) 6-12 months	MD -0.32 (95% CrI -1.56 to 1.12) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational studies Consistency: unable to assess Directness: ok Imprecision: ok
BMI z-score change >12 months	202 (1 study) >12 months	0.18 (-0.05 to 0.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
EPS	2427 (1 study) 1 yr 10969 (1 study) +/- 2yrs	Quetiapine 8.76/100 person-years Risperidone 10.55/100 person-years Quetiapine vs risperidone HR 0.53 (0.34 to 0.83) SS fewer EPS with quetiapine HR 0.49 (95% CI 0.34 to 0.71) SS fewer movement disorders with quetiapine vs risperidone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: observational study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Akathisia	203 (1 study) <6 months	1/66 vs 7/137 RR 0.30 (95%CI 0.04 to 2.36) NS NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Sedation	171 (1 study)	No between-group difference	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW

	3 months	Study quality: observational study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
--	----------	--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant la quétiapine à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021(81)) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de poids** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids de $\geq 7\%$** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme de changement de l'IMC** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en changement du score z de l'IMC** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, la quétiapine a entraîné **moins de symptômes extrapyramidaux** par rapport à la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Quetiapine vs risperidone			
Bibliography: Chung 2019(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Occurrence of cardiometabolic events type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and major adverse cardiovascular events (MACE), including AMI, IHD, ischemic stroke, and cardiac death.	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.00 (95% CI 0.50–1.96) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Type 2 diabetes mellitus	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.68 (95% CI 0.09–5.37) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Hypertension	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 1.39 (95% CI 0.60–3.22) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
Dyslipidemia	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 0.33 (95% CI 0.04–2.44) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1

MACE AMI, ischemic heart disease, ischemic stroke, and cardiac death	29030 (1 study) +/- 2yrs	HR 5.26 (95% CI 0.32–85.65) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: observational study outcome Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1
--	--------------------------------	---------------------------------------	--

Notre recherche actualisée a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019(82)) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant nouvellement des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre la quétiapine et la rispéridone **en ce qui concerne le diabète de type 2.**

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre la quétiapine et la rispéridone **pour l'hypertension.**

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière de dyslipidémie** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue de MACE** entre la quétiapine et la rispéridone.

GRADE : *qualité de preuve TRES FAIBLE.*

10 Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources

10.1 Contre-indications

10.1.1 Contre-indications des antipsychotiques en général

- Troubles de la conscience, coma.(1)
- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse), en particulier en cas d'usage parentéral et à doses élevées, surtout pour les antipsychotiques suivants : dropéridol, pimozide, sertindole, sulpiride et doses élevées d'halopéridol.(1)

10.1.2 Contre-indications des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Tumeurs dépendantes de la prolactine.(1)
- Celles des anticholinergiques. Les principales contre-indications des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont : le glaucome à angle fermé, l'œsophagite par reflux, la sténose du pylore, l'atonie intestinale, l'iléus paralytique, la colite ulcéreuse sévère, la myasthénie grave. La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables anticholinergiques ; une diminution de la dose peut être indiquée.(1)
- D'autres situations à risque sont l'hypertrophie prostatique, l'hyperthermie, la tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus aigu du myocarde.(1)

10.1.3 Contre-indications des antipsychotiques de seconde génération

- Cariprazine : administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. (1)
- Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite) : également cardiopathie, neutropénie, agranulocytose, dépression médullaire, psychose alcoolique ou toxique, épilepsie non contrôlée, insuffisance rénale sévère.(1)
- La clozapine et l'olanzapine possèdent des propriétés anticholinergiques et par conséquent leur usage est contre-indiqué chez les patients avec iléus paralytique ; ils doivent aussi être utilisés avec prudence en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate et de glaucome à angle fermé.(2)
- L'olanzapine n'est pas recommandée dans la maladie de Parkinson puisque son usage a souvent été associé à une augmentation des symptômes parkinsoniens et des hallucinations.(2)
- Asénapine et sertindole : aussi insuffisance hépatique.(1)
- Le sertindole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, insuffisance cardiaque, hypertrophie cardiaque, arythmie ou bradycardie. Le sertindole ne devrait pas être administré aux patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigée.(2)

10.2 Effets indésirables

10.2.1 Effets indésirables des antipsychotiques en général

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes.(1)
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme ; ils sont dose-dépendants.(1)
 - Dystonie : plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.

- Parkinsonisme : incluant les tremblements au repos(95), plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est probablement plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique.(1)
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements oro-faciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif : probablement plus fréquent avec la clozapine.(1)
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et troubles sexuels.(1)
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine.(1)
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine).(1)
- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone.(1)
 - Les effets indésirables anticholinergiques centraux se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
 - Les effets indésirables anticholinergiques périphériques se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire; rarement, une tachycardie et des arythmies.

La diminution de la production salivaire favorise l'apparition de caries dentaires.
L'attention a été tirée sur les médicaments exposant aux caries dentaires, parmi lesquels les médicaments induisant une sécheresse de la bouche telles les substances à effet anticholinergique.(96)
- Augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence.(1)
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.(1)
- Risque de mort subite cardiaque : probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT. Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le droperidol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque.(1)
- Syndrome malin des antipsychotiques (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques). Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome malin des antipsychotiques est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.(1)
- Relâchement du sphincter urétral pouvant provoquer une incontinence urinaire (les antipsychotiques atypiques comme la clozapine sont aussi un facteur de risque pour l'énurésie nocturne).(97)
- Occasionnellement : désordres hématologiques tels que anémie hémolytique, anémie aplasique, thrombocytopénie, purpura, éosinophilie, et agranulocytose potentiellement mortelle ; cela peut être les manifestations d'une réaction d'hypersensibilité.(2)

- Une hyponatrémie a été associée à la clozapine, comme à d'autres antipsychotiques. Une revue de la littérature plus récente a également conclu que les antipsychotiques classiques et atypiques peuvent provoquer une hyponatrémie. Il a été souligné que l'hyponatrémie devait être exclue comme déclencheur possible lors de l'examen du potentiel épiléptogène de la clozapine.(2)
- Effets sur la fonction sexuelle : Les phénothiazines peuvent provoquer une dysfonction éjaculatoire et de l'impuissance. Il y a également plusieurs rapports de priapisme avec les phénothiazines. Des dysfonctions sexuelles masculines, y compris le priapisme, n'ont été rapportées que rarement pour d'autres antipsychotiques classiques tels que les butyrophénones (halopéridol), les diphénylbutylpipéridines et les thioxanthènes (clotiapine). Du priapisme a également été signalé avec la clozapine et d'autres antipsychotiques atypiques.(2)

10.2.2 Effets indésirables des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes.(1)
- Hypersensibilité (rare) : leucopénie le plus souvent réversible, hépatite choléstatique ou dermatose allergique.(1)
- Pigmentation cutanée et photosensibilité.(1)
- Effets anticholinergiques plus marqués pour certaines phénothiazines.(1)
- The « Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe le flupentixol comme possiblement porphyrinogène.(2)

10.2.3 Effets indésirables des butyrophénones (halopéridol)

Ces médicaments entraînent moins de sédation, d'hypotension orthostatique et d'effets secondaires anticholinergiques(2) que les phénothiazines; les effets extrapyramidaux sont fréquents.(1)

10.2.4 Effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération

- Effets indésirables métaboliques très fréquents : prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie, hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair que cela conduise à une incidence accrue de diabète.(1)
- Aripiprazole : rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie)(1). La « Food and Drug Administration » (FDA) américaine a émis récemment un avertissement concernant la survenue possible de troubles compulsifs avec l'aripiprazole. Les jeux pathologiques figurent déjà parmi les effets indésirables dans le RCP de l'aripiprazole. Bien que les comportements compulsifs chez les patients traités par l'aripiprazole soient rares, il convient d'y penser en cas d'aggravation ou d'apparition de troubles compulsifs.(98).
- Cariprazine : aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques. Sa longue demi-vie d'élimination (une semaine) peut compliquer la prise en charge en cas de survenue d'effets indésirables. (1)
- Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite):
 - Etant donné ses effets indésirables hématologiques (éosinophilie, anémie et thrombocytopenie)(2) et cardiaques, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients qui ne répondent pas aux autres antipsychotiques et le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près. (1)

- La clozapine peut provoquer une neutropénie réversible qui peut progresser en agranulocytose potentiellement mortelle.(2)
- De plus, myocardite et cardiomyopathie et effets anticholinergiques.(1)
- Les autres effets indésirables de la clozapine incluent hypersalivation (en particulier la nuit), maux de tête, nausées, vomissements, constipation (qui, dans certains cas, a entraîné une obstruction gastro-intestinale, une impaction fécale et un iléus paralytique), incontinence et rétention urinaires, fatigue et une fièvre transitoire qui doit être distinguée des signes d'une agranulocytose imminente.(2)
- Quétiapine : colite ischémique(1), diminution des concentrations d'hémoglobine et d'hormones plasmatiques thyroïdiennes(2).
- Le sertindole n'est pas un antipsychotique de premier choix étant donné le risque d'allongement de l'intervalle QT probablement plus prononcé qu'avec d'autres antipsychotiques(1). La commercialisation du sertindole a été restreinte en raison d'arythmies cardiaques et de morts cardiaques soudaines associées à son utilisation(2).
- « The Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe la rispéridone comme probablement porphyrinogène et la quétiapine comme possiblement porphyrinogène.(2)

10.2.5 Effets indésirables liés au sevrage

L'arrêt brutal du traitement par un antipsychotique peut entraîner des symptômes de sevrage, les plus courants étant les nausées, les vomissements, l'anorexie, la diarrhée, la rhinorrhée, la transpiration, les myalgies, les paresthésies, l'insomnie, l'impatience, l'anxiété et l'agitation. Les patients peuvent également ressentir des vertiges, des sensations de chaleur et de froid alternées et des tremblements. Les symptômes commencent généralement dans les 1 à 4 jours suivant le sevrage et diminuent dans les 7 à 14 jours.(2)

Remarques concernant la clozapine :

- Un arrêt brutal de la clozapine peut être associé à des symptômes qui ont été décrits comme «rebond cholinergique», bien que les manifestations, qui peuvent inclure des maux de tête, une transpiration abondante, une hypersalivation, une bronchoconstriction, une agitation, une énurésie et une diarrhée, présentent également des caractéristiques communes avec le syndrome sérotoninergique; des troubles moteurs et une exacerbation des troubles extrapyramidaux se sont également produits. De plus, comme pour les autres antipsychotiques, le retrait brutal de la clozapine peut être associé à une rechute rapide de la psychose d'origine.(2)
- Lors d'un retrait planifié, la dose de clozapine doit être réduite progressivement sur au moins une à deux semaines afin d'éviter le risque de psychose de rebond et d'autres symptômes de sevrage. Si un retrait brusque est nécessaire, les patients doivent être surveillés attentivement.(2)

10.3 Interactions

10.3.1 Interactions des antipsychotiques en général

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.(1)
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.(1)

- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprokinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases.(1)
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium.(1)
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions.(1)
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT.(1)
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases.(1)
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques.(1)
- L'utilisation chronique d'anticholinergiques (e.a. utilisés en cas de symptômes extrapyramidaux) pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive.(1)

10.3.2 Interactions des butyrophénones (halopéridol)

- L'halopéridol est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6(1), par ce biais, l'halopéridol pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, en inhibant leur métabolisme(2).
- L'halopéridol doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients recevant du lithium. lors d'un usage concomitant, un syndrome encéphalopathique a été rapporté.(2)

10.3.3 Interactions des antipsychotiques de seconde génération

- Clozapine(1) et olanzapine(99) : risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool.
- Clozapine : risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse.(1)
- Olanzapine(2):
 - Neutropénie plus fréquente lorsque l'olanzapine est administrée avec du valproate.
 - L'utilisation avec le valproate a également été associée à une incidence accrue de tremblements, de sécheresse buccale, d'appétit accru et de gain de poids.
- Risperidone(2):
 - La carbamazépine diminue la fraction antipsychotique (risperidone plus 9-hydroxyrisperidone) de la risperidone et un effet similaire peut être observé avec d'autres inducteurs enzymatiques.
 - La fluoxétine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique en augmentant la concentration de risperidone.
 - Une mortalité accrue a été rapportée chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent de la risperidone et du furosémide. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de la risperidone avec du furosémide ou d'autres diurétiques puissants.
- L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4.(1)
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp. (1)
- La clozapine et l'olanzapine sont des substrats du CYP1A2.(1)
- La palipéridone est un substrat de la P-gp.(1)
- La quétiapine est un substrat du CYP3A4.(1)
- La risperidone est un substrat du CYP2D6.(1)

10.4 Précautions et monitoring

10.4.1 Précautions des antipsychotiques en général

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides).(1)
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique.(1)
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères.(1)
- La plupart des antipsychotiques peuvent affecter les performances de tâches spécialisées, y compris la conduite.(2)

10.4.2 Précautions particulières des butyrophénones (halopéridol)

- L'halopéridol doit être utilisé avec prudence chez les enfants et les adolescents étant donné le risque plus élevé de dystonie. Les patients souffrant d'hyperthyroïdisme sont aussi plus à risque.(2)
- Risque accru d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire aux doses plus élevées et avec les formes parentérales, particulièrement en cas d'usage intraveineux.(2)

10.4.3 Précautions particulières des antipsychotiques de seconde génération

- Cariprazine: en raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les patients doivent être surveillés pour la réponse au traitement et les effets indésirables pendant plusieurs semaines après le début du traitement et après chaque ajustement posologique. (2)
- Clozapine: contrôler régulièrement la formule sanguine (une fois par semaine en début de traitement) et l'ECG. (1)
- Quétiapine: (2)
 - Des modifications asymptomatiques du cristallin se sont produites chez les patients au cours d'un traitement à long terme par la quétiapine. Les informations sur les produits sous licence aux États-Unis recommandent que les patients doivent subir un examen oculaire pour détecter la formation de cataracte au début du traitement par quétiapine et tous les 6 mois pendant le traitement.
 - Des augmentations de pression artérielle ont été rapportées chez les enfants et les adolescents ; la pression artérielle doit être mesurée au début et périodiquement pendant le traitement par la quétiapine.
- Sertindole: (2)
 - Ne doit pas être administré aux patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigée. Le dépistage sérique du potassium et du magnésium doit être effectué avant de commencer le traitement au sertindole chez les patients qui présentent un risque de troubles électrolytiques important. Le potassium sérique doit être surveillé chez les patients présentant des troubles électrolytiques, des vomissements ou de la diarrhée, ou recevant des diurétiques pendant le traitement au sertindole.
 - Il est également recommandé de surveiller la pression artérielle pendant l'ajustement de la dose et pendant le traitement d'entretien précoce.

10.5 Remarques concernant les formes parentérales

- En cas d'usage parentéral : dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale. Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué.(1)

- Les préparations dépôt(100):
 - peuvent avoir une place dans le traitement à long terme lorsque le patient le souhaite ou en cas de problèmes d'observance thérapeutique avec les formes orales.
 - Préparations dépôt à base d'antipsychotiques atypiques (ex : palmitate de palipéridone) vs les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques (ex décanoate d'halopéridol) : plus onéreuses, et ne sont pas plus efficaces. Une étude randomisée en double aveugle (n = 311), chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif a montré une fréquence des récurrences comparable sur une durée de traitement de 2 ans. Une prise de poids et une augmentation de la prolactinémie sont survenues plus fréquemment avec la palipéridone tandis qu'une acathisie était plus fréquente avec l'halopéridol. L'incidence des dyskinésies tardives était de 10,6 % dans le groupe traité par la palipéridone, et de 15,4 % dans le groupe traité par l'halopéridol ; cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de puissance statistique de cette étude.
- Olanzapine sous forme de préparation dépôt(101):
 - Syndrome de post-injection (post injection delirium/sedation syndrome).(1)
 - En cas de syndrome post-injection, la dose totale, prévue pour une période de 2 à 4 semaines, est libérée peu après l'injection et une intoxication aiguë (surdosage) à l'olanzapine apparaît.
 - Les symptômes de surdosage peuvent être: somnolence, diminution de la conscience, désorientation, hyperactivité, symptômes extrapyramidaux, parkinsonisme, agitation, délire, hypo-ou hypertension, tachycardie, hypothermie, allongement de l'intervalle QT; dans un cas décrit dans le « Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde » on parlait aussi de saturation en oxygène diminuée. Les symptômes apparaissent généralement dans l'heure suivant l'injection, rarement 1 à 3 heures après l'injection et très rarement après plus de 3 heures. Le traitement est symptomatique et le rétablissement survient dans les 12 à 72 heures.
 - Le syndrome post-injection survient dans < 0,1% des injections et chez 2% des patients (incidence estimée sur base d'études cliniques); cependant, aussi bien une incidence supérieure qu'une incidence inférieure est suggérée. Dans une étude post-marketing, l'incidence était supérieure chez les hommes et en cas de dose élevée (> 350 mg).
 - Pour limiter ou détecter rapidement le risque de syndrome post-injection après administration de pamoate d'olanzapine, un certain nombre de précautions sont proposées :
 - Utilisation de la bonne technique d'injection.
 - Après chaque injection, le patient doit être surveillé (c'est-à-dire contrôle, au moins une fois par heure) pendant au moins 3 heures, dans une institution de soins.
 - Après avoir quitté l'institution de soins, le patient (ou le superviseur) doit rester attentif aux symptômes de syndrome post-injection, et le patient doit savoir où il peut trouver de l'aide si des symptômes surviennent. Le patient ne devra pas conduire de véhicule ou manipuler une machine pour le reste de la journée.
 - Contre-indiquée aussi en cas de cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension.(1)

10.6 Chez les enfants

10.6.1 Remarques générales

Les dystonies surviennent généralement au cours des premiers jours de traitement ou après une augmentation de la posologie, mais peuvent également se développer lors du sevrage. Elles sont transitoires et sont plus fréquents chez les enfants et les jeunes adultes. Les réactions dystoniques peuvent être contrôlées par des antimuscariniques tels que le bipéridène ou la procyclidine.(2)

10.6.2 Concernant les antipsychotiques de première génération

- Peu de phénothiazines (ex prothipendyl) sont recommandées chez les enfants ; en particulier, des inquiétudes ont été exprimées concernant l'utilisation des dérivés de phénothiazine chez les nourrissons (Syndrome de mort subite du nourrisson).(2)
- L'halopéridol doit être utilisé avec grande prudence chez les enfants et les adolescents car ils peuvent présenter un risque accru de réactions dystoniques graves.(2)
- Les symptômes de surdosage d'halopéridol chez les enfants ont varié de ceux attendus, tels que somnolence, agitation, confusion, symptômes extrapyramidaux marqués et hypothermie, à des réactions inattendues telles que la bradycardie (peut-être secondaire à l'hypothermie) et un épisode d'hypertension grave et retardée.(2)

10.6.3 Concernant les antipsychotiques de deuxième génération

- L'utilisation d'antipsychotiques atypiques tels aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone a été associée à des rapports de cas de syndrome malin des neuroleptiques chez les enfants et les adolescents âgés de 11 à 18 ans ; les symptômes étaient conformes à ceux observés chez les adultes.(2)
- Les effets indésirables tels que l'augmentation de l'appétit, les symptômes extrapyramidaux et l'augmentation des concentrations de prolactine peuvent survenir de façon plus fréquente chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.(2)
- Des augmentations de pression artérielle ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, et la pression artérielle doit être mesurée au début et périodiquement pendant le traitement par la quétiapine.(2)

10.7 Chez la personne âgée

- Le risque de fracture de la hanche augmenterait chez les patients âgés recevant des antipsychotiques. Il a été suggéré que la sédation, ou l'hypotension orthostatique, induite par les antipsychotiques pourraient augmenter le risque de chutes chez les personnes âgées.(2)
- L'utilisation d'antipsychotiques pour gérer les complications comportementales de la démence peut augmenter le taux de déclin cognitif. Les patients âgés atteints de démence, en particulier la démence à corps de Lewy, seraient très sensibles aux effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques, et la réaction peut être extrêmement grave, voire mortelle.(2)
- L'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez ces patients n'est pas sans risque et il existe des preuves d'une augmentation du taux de mortalité avec leur utilisation(2). Un risque accru de décès suite à l'usage d'antipsychotiques chez des personnes âgées démentes a déjà été rapporté dans des études observationnelles. Lors d'un traitement par antipsychotiques pendant six mois chez des patients atteints de démence, il y aurait 2 à 4 % de décès supplémentaires. La quétiapine semble associée à un risque plus faible que d'autres antipsychotiques atypiques mais elle pourrait être moins efficace en cas d'agitation et de psychose. En ce qui concerne les

antipsychotiques atypiques, une dose plus élevée semble associée à un risque de mortalité plus élevé.(102)

- Le sertindole doit être utilisé avec prudence chez la personne âgée.(2)
- Effets indésirables cérébrovasculaires(2):
 - La rispéridone chez les patients âgés atteints de démence semble être associée à un risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux et les crises ischémiques transitoires. Le UK « Committee on Safety of Medicines » recommandait donc à l'époque que la rispéridone ne soit pas utilisée pour traiter les problèmes de comportement chez les patients âgés atteints de démence (mais voir ci-dessous).
 - De même, le « Committee on Safety of Medicines » a recommandé que l'olanzapine ne soit pas utilisée pour traiter les problèmes de comportement ou la psychose liée à la démence chez les patients âgés atteints de démence après que l'analyse des études contrôlées versus placebo ait révélé une multiplication par trois des effets indésirables vasculaires cérébraux, y compris les AVC et une augmentation par deux de la mortalité. Il a été considéré que le risque ne peut pas être limité à une utilisation dans la démence et doit être considéré comme pertinent pour tout patient ayant des antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire ou d'autres facteurs de risque de maladie vasculaire cérébrale, y compris l'hypertension, le diabète, le tabagisme actuel ou la fibrillation auriculaire.
 - Le résumé des caractéristiques du produit de l'aripiprazole comprend également un avertissement sur les preuves d'une relation dose-réponse entre les événements indésirables cérébrovasculaires et l'utilisation de l'aripiprazole chez les patients âgés atteints de psychose associée à la maladie d'Alzheimer
 - 3 grandes études de population rétrospectives, menées chez les personnes âgées (1 impliquant 10 385 patients sous atypiques et 1015 sous antipsychotiques classiques, 5 une autre avec 17 845 sous atypiques et 14 865 sous antipsychotiques classiques, 6 et la troisième portant sur 24 359 sous atypiques et 12 882 ayant reçu des antipsychotiques classiques7), ont suggéré que l'utilisation d'antipsychotiques atypiques n'était pas associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral statistiquement significatif par rapport aux antipsychotiques classiques.
- Le «résumé des caractéristiques UK » indique qu'une incidence plus élevée de mortalité a été observée chez les patients âgés atteints de démence qui prenaient de la rispéridone et du furosémide par rapport à ceux qui prenaient l'un ou l'autre des médicaments seuls.(2)
- Plus récemment, le UK « Commission on Human Medicines » (anciennement « Committee on Safety of Medicines ») a déclaré que l'analyse de 3 études randomisées montrait un net avantage pour l'utilisation à court terme de la rispéridone dans le traitement de l'agressivité chez les patients âgés atteints de démence. En effet, la rispéridone est désormais autorisée pour une telle utilisation au Royaume-Uni, mais la balance risques/avantages doit être soigneusement évaluée pour chaque patient.(2)

10.8 Grossesse et allaitement

- Le fait de ne pas traiter les symptômes psychotiques sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant ; il convient cependant d'éviter autant que possible l'utilisation d'antipsychotiques pendant toute la durée de la grossesse.(1)
- Premier trimestre : un effet tératogène ne peut être exclu.(1)
- Troisième trimestre et période d'allaitement : l'utilisation d'antipsychotiques par la mère peut entraîner chez l'enfant un risque de syndrome extrapyramidal, de sédation et, surtout avec les phénothiazines, d'effets anticholinergiques (excitation, troubles de la succion et, moins fréquemment, arythmies, troubles de la motilité intestinale et rétention urinaire).(1)

11 Références

1. CBIP B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; Répertoire Commenté des Médicaments 2019.
2. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.
3. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2017.
4. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA network open 2019;2: e190828.
5. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2016;87: 767-74.
6. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
7. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. The American journal of psychiatry 2016;173: 543-6.
8. Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. Australian family physician 2016;45: 884-9.
9. NICE. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2018.; 2018.
10. Department of Health. Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). NCEC National Clinical Guideline 2019.
11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research 2017;26: 675-700.
12. Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J, Van Gastel A. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. EBM PracticeNet Werkgroep 2018.
13. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Annals of internal medicine 2016;165: 125-33.
14. Soiza RL, Myint PK. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: Guidelines on Risk Reduction and Management of Delirium. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2019;55.
15. NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2010.
16. Eizenga WH, Dautzenberg PL, Eekhof JAH, Scholtes ABJ, Van Venrooij MH, Verduin MM, et al. NHG-Standaard Delier. Huisarts Wet 2014;57: 184-93.
17. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 2011;199: 99-105.
18. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent 2011;20: 218-33.

19. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68: 1356-63.
20. Hulshof TA, Zuidema SU, Gispén-de Wied CC, Luijendijk HJ. Run-in periods and clinical outcomes of antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of placebo-controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2020;29: 125-33.
21. Hulshof TA, Zuidema SU, van Meer PJK, Gispén-de Wied CC, Luijendijk HJ. Baseline imbalances and clinical outcomes of atypical antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of randomized trials. *International journal of methods in psychiatric research* 2019;28: e1757.
22. Vredeveld EJ, Hulshof TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Subjective Versus Objective Outcomes of Antipsychotics for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Dementia. *CNS drugs* 2019;33: 933-42.
23. Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, et al. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;42: 915-37.
24. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2018;64: 17-27.
25. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6: CD005594.
26. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2017;177: 34-42.
27. Neufeld KJ, Needham DM, Oh ES, Wilson LM, Nikooie R, Zhang A, et al. Antipsychotics for the Prevention and Treatment of Delirium. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2019.
28. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS medicine* 2011;8: e1001026.
29. Breder CSR, Marcus R, al. e. Dose-ranging study of aripiprazole in patients with Alzheimer's dementia. 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, PA 2004.
30. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2007;15: 918-31.
31. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005;25: 463-7.
32. Streim JE, Breder C, Swanink R, al. e. Flexible dose aripiprazole in psychosis of alzheimer's dementia. *American Psychiatric Association Annual Meeting; New York, 2004.*
33. Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2008;16: 537-50.
34. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2004;19: 115-26.
35. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances

- in patients with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005;13: 722-30.
36. Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, Micca J, Degenhardt E, Ahl J, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1020-7.
 37. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2006;355: 1525-38.
 38. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *The American journal of psychiatry* 2008;165: 844-54.
 39. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group. Archives of general psychiatry* 2000;57: 968-76.
 40. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330: 874.
 41. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 393-400.
 42. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2006;14: 767-76.
 43. Zhong XTP, Minkwitz MC, Devine NA, Mintzer J. Quetiapine for the treatment of agitation in elderly institutionalized patients with dementia: a randomized, double-blind trial. *56th Institute in Psychiatric Services (IPS); Atlanta GA* 2004.
 44. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Alzheimer research* 2007;4: 81-93.
 45. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *The Journal of clinical psychiatry* 2003;64: 134-43.
 46. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1153-7.
 47. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53: 946-55.
 48. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. The Journal of clinical psychiatry* 1999;60: 107-15.
 49. Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van Hove I, Kushner S, Weiner M, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2006;14: 280-91.
 50. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia: risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *Journal of neurology* 2005;252: 1186-93.

51. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2006;21: 1-8.
52. Savaskan E, Schnitzler C, Schroder C, Cajochen C, Muller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2006;9: 507-16.
53. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhala C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007;22: 395-403.
54. Yeh TC, Tzeng NS, Li JC, Huang YC, Hsieh HT, Chu CS, et al. Mortality Risk of Atypical Antipsychotics for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical psychopharmacology* 2019;39: 472-8.
55. Satterlee W, Burns P, Hamilton S, Tran P, Tollefson GD. A clinical update on olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients. *Psychopharmacol Bull* 1995;31.
56. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;3: CD007726.
57. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *The Journal of clinical psychiatry* 2004;65: 114-9.
58. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS medicine* 2008;5: e76.
59. Bergh. Dementia antipsychotics and antidepressants discontinuation study (DESEP) [Discontinuation of antipsychotics and antidepressants among patients with dementia and BPSD living in nursing homes – a 24 weeks double blind RCT]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269 2011;(First received 15 January 2008).
60. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 1997;10: 119-26.
61. Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2011;26: 937-43.
62. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2012;367: 1497-507.
63. Findlay DJ, Sharma J, McEwen J, et al. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatments in elderly female inpatients with senile dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 1989;4: 115-20.
64. van Reekum R, Clarke D, Conn D, Herrmann N, Eryavec G, Cohen T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *International psychogeriatrics* 2002;14: 197-210.
65. Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 889-95.

66. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley R. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 1999;159: 1733-40.
67. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *The American journal of psychiatry* 1996;153: 231-7.
68. Hu H DW, Yang H. A prospective random control study: comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Medical Journal* 2004 2004;8: 1234-7.
69. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of psychosomatic research* 2010;69: 485-90.
70. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research* 2011;71: 277-81.
71. Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World journal of psychiatry* 2016;6: 365-71.
72. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45: 297-301.
73. Lin CJ SF, Fang CK, Chen HW, Lai YL. An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2008;19: 346-54.
74. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatnarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug design, development and therapy* 2013;7: 657-67.
75. Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010;25: 298-302.
76. Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005;20: 311-4.
77. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical therapeutics* 2016;38: 2340-72.
78. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep medicine* 2016;22: 13-7.
79. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2010;93: 729-34.
80. Ray WA, Stein CM, Murray KT, Fuchs DC, Patrick SW, Daugherty J, et al. Association of Antipsychotic Treatment With Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. *JAMA psychiatry* 2019;76: 162-71.
81. Jeon SM, Park S, Kwon S, Kwon JW. Association Between Antipsychotic Treatment and Neurological Adverse Events in Pediatric Patients: A Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Psychiatry* 2021;12: 668704.
82. Chung YS, Shao SC, Chi MH, Lin SJ, Su CC, Kao Yang YH, et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults. *European child & adolescent psychiatry* 2020.
83. Chen MH, Lan WH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes care* 2016;39: 788-93.
84. Xing S, Lee TA. Increased Risk of Diabetes Among 6-24-Year-Olds Using Second Generation Antipsychotics. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 782-91.

85. Chen MH, Pan TL, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *The Journal of clinical psychiatry* 2018;79.
86. Patel A, Chan W, Aparasu RR, Ochoa-Perez M, Sherer JT, Medhekar R, et al. Effect of Psychopharmacotherapy on Body Mass Index Among Children and Adolescents with Bipolar Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 349-58.
87. Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 822-7.
88. Al-Dhaheer Z, Kapoor S, Saito E, Krakower S, David L, Ake T, et al. Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 458-70.
89. Jensen KG, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2019;58: 1062-78.
90. Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Ruda D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The lancet Psychiatry* 2017;4: 605-18.
91. Jensen KG, Gartner S, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology* 2018;235: 681-93.
92. Schoemakers RJ, van Kesteren C, van Rosmalen J, Eussen M, Dieleman HG, Beex-Oosterhuis MM. No Differences in Weight Gain Between Risperidone and Aripiprazole in Children and Adolescents After 12 Months. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2019;29: 192-6.
93. Alda JA, Munoz-Samons D, Tor J, Merchan-Naranjo J, Tapia-Casellas C, Baeza I, et al. Absence of Change in Corrected QT Interval in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Treatment: A 12 Month Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 449-57.
94. Biscontri RG, Jha S, Collins DM, Bugden S, Katz LY, Alessi-Severini S. Movement Disorders in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Pharmacotherapy: A Population-Based Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 892-6.
95. CBIP B. Tremor van medicamenteuze oorsprong; Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;January.
96. CBIP B. Geneesmiddelen en risico van tandcariës; Médicaments et risque de caries dentaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;April.
97. CBIP B. Geneesmiddelen die urineincontinentie kunnen bevorderen; Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.
98. CBIP B. Aripiprazol en compulsief gedrag; Aripiprazole et comportement compulsif. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;May.
99. CBIP B. Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol; Interactions entre les médicaments et l'alcool. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;March.
100. CBIP B. Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine; Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthylnaltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;January.
101. CBIP B. Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom; Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;November.

102. CBIP B. De Transparantiefiches: een update; Fiches de transparence : une mise à jour. Folia Pharmacotherapeutica 2015;December.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI