

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 2008

N°51

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**POTIER Charlotte**

*Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2008*

**IMPORTANCE ET PERTINENCE DES POLYTHERAPIES**

**NEUROLEPTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER**

**Etude transversale au sein de l'hôpital St Jacques  
de Nantes**

**Président :**

Mme GRIMAUD Nicole, Maître de Conférences de Pharmacologie

**Membres du jury :** M. VANELLE Jean-Marie, Professeur en Psychiatrie

Mme MASSON Laurence, Pharmacien officinal

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AFASaPS : Agence Française des Affaires Sanitaires et des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMP : Adénosine Mono Phosphate
- ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
- BZD : Benzodiazépine
- CIM : Classification Internationale des Maladies
- CPK : Créatine Phospho Kinase
- CSI : Chambre de Soins Intensifs
- EI : Effet Indésirable
- NAP : Neuroleptique à Action Prolongée
- NR : Non Renseigné
- NRL : Neuroleptique
- RMO : Référence Médicale Opposable
- SEP : Syndrome Extra-Pyramidal

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	6
1° PARTIE .....	9
DES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES AUX ANTIPSYCHOTIQUES .....	9
EVOLUTION D'UNE CLASSE MEDICAMENTEUSE .....	9
1. RAPPELS HISTORIQUES .....	10
2. DEFINITION .....	11
3. RAPPELS SUR LA VOIE DOPAMINERGIQUE .....	12
a) Le système dopaminergique .....	12
b) Les récepteurs dopaminergiques .....	13
4. LES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES .....	14
a) Classification.....	14
➤ Classification chimique.....	14
➤ Classification clinique.....	16
b) Mécanisme d'action des neuroleptiques classiques .....	18
5. LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES .....	19
a) Qu'est-ce que « l'atypicalité » d'une molécule ? .....	19
b) Médicaments antipsychotiques atypiques .....	20
c) Mécanisme d'action supposé des neuroleptiques de seconde génération	
20	
6. LES NEUROLEPTIQUES RETARD .....	21
7. INDICATIONS .....	22
8. CONTRE-INDICATIONS .....	23
9. EFFETS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS ADAPTES .....	24
10. EFFICACITE DES MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES.....	27
11. L'ABILIFY®, UN MEDICAMENT A PART .....	28

<b>2° PARTIE .....</b>	<b>29</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES .....</b>	<b>29</b>
1. DIVERSITE DES ASSOCIATIONS .....	30
a) Association de deux molécules différentes .....	30
b) Association de deux modes d'administration.....	31
2. ARGUMENTS POUR ET ARGUMENTS CONTRE L'ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES .....	32
a) Risques et inconvénients des combinaisons neuroleptiques .....	32
b) Arguments en faveur des associations de neuroleptiques .....	33
3. POLYPHARMACIE EN PSYCHIATRIE.....	35
4. ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES CHEZ DES PATIENTS PSYCHOTIQUES .....	37
5. ASSOCIATION D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LES SCHIZOPHRENIES 40	
6. THESES SUR LE MEME THEME .....	45
<b>3° PARTIE .....</b>	<b>46</b>
<b>ENQUETE AU SEIN DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE ST JACQUES DE NANTES.....</b>	<b>46</b>
1. BUT DE L'ETUDE .....	47
2. METHODE.....	47
3. RESULTATS.....	50
a) Etude globale de notre population.....	50
b) Thérapies neuroleptiques utilisées .....	58
➤ MONOTHERAPIES NEUROLEPTIQUES.....	58
• Traitement par un neuroleptique typique.....	59
• Traitement par un neuroleptique atypique.....	60
➤ BITHERAPIES NEUROLEPTIQUES.....	61

• Bithérapie de deux neuroleptiques typiques.....	62
• Bithérapie d'un neuroleptique typique et d'un atypique .....	63
• Bithérapie de deux neuroleptiques atypiques .....	64
➤ ASSOCIATIONS DE PLUS DE 2 NEUROLEPTIQUES - ETUDE AU CAS PAR CAS.....	65
c) Traitement neuroleptique et effets indésirables .....	67
4. ANALYSE DE L'ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES .....	70
a) Polythérapie et durée d'hospitalisation .....	70
b) Polythérapie et diagnostic clinique .....	71
c) Instauration, objectifs et conséquences des polythérapies .....	73
d) Modalités de prescription des médicaments neuroleptiques.....	76
5. DISCUSSION.....	81
6. COMPARATIF EN VILLE .....	83
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>94</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>99</b>

# INTRODUCTION

Dans un double objectif de maîtrise des dépenses de santé et d'amélioration de la qualité des soins, les Références Médicales Opposables (RMO) sont applicables depuis 1994 (42).

En ce qui concerne la prescription des neuroleptiques, trois règles devraient s'appliquer selon l'AFASaPS :

- Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risque (personnes âgées, antécédent de syndrome parkinsonien...)
- Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques) d'associer deux correcteurs anticholinergiques
- Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée

En 1996, une étude est réalisée pour le Congrès National des Pharmaciens des Hôpitaux, sur l'hôpital du Mans (42). Les ordonnances des patients ont été analysées pour quatre thèmes de RMO psychiatriques portant sur les associations de deux médicaments de la même classe (benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques, correcteurs anticholinergiques, neuroleptiques). Plus de 50% de ces prescriptions n'étaient pas conformes à au moins l'un des thèmes étudiés.

Les neuroleptiques représentaient la majorité des RMO non respectées (73%). Les hypnotiques, les benzodiazépines anxiolytiques et les correcteurs anticholinergiques représentaient respectivement 18%, 7% et 2% de ces références. Dans plus de 50% des cas, lorsqu'un neuroleptique était prescrit, il l'était au moins en bithérapie, quelque soit le secteur psychiatrique.

L'application des RMO pour les associations de benzodiazépines anxiolytiques, d'hypnotiques et de correcteurs anticholinergiques paraît possible en milieu hospitalier psychiatrique.

En revanche l'application pour les neuroleptiques s'avère plus difficile. D'une part les associations de neuroleptiques sont parfois utiles pour les patients institutionnalisés. D'autre part, la cible thérapeutique peut être différente (association à visée antidépressive et sédatrice). Mais aussi la modification d'un antipsychotique peut représenter un danger chez certains patients chez qui l'obtention d'un équilibre thérapeutique avait été longue et délicate.

Les RMO recommandent de toujours privilégier la monothérapie neuroleptique. Cependant la conférence de consensus des 13 et 14 janvier 1994 (ANDEM)(12) dit elle-même que le « médecin est appelé à rencontrer, à soigner, à suivre des sujets schizophrènes, et c'est au cas par cas, que le

traitement devra être proposé, appliqué et adapté ». Cette réflexion tend d'emblée à pondérer tout référence, toute recommandation.

C'est donc dans ce contexte d'absence de véritable consensus thérapeutique en matière de traitement neuroleptique, de pratiques cliniques spécifiques à chaque médecin prescripteur et de références médicales à caractères plus ou moins obligatoires, que nous avons décidé de faire un état des lieux des prescriptions de neuroleptiques à l'hôpital St Jacques de Nantes.

Après un rappel sur la classe médicamenteuse en elle-même, dans une première partie ; une revue de la littérature sur les associations de neuroleptiques, dans une deuxième partie ; nous exposerons et analyserons les résultats de notre enquête et les discussions en découlant, dans une troisième partie.

## 1° PARTIE

DES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES AUX  
ANTIPSYCHOTIQUES  
EVOLUTION D'UNE CLASSE  
MEDICAMENTEUSE

## 1. RAPPELS HISTORIQUES

La chlorpromazine fut le premier neuroleptique synthétisé en 1950 par deux chimistes français, Charpentier et Courvoisier (16). Utilisée d'abord en tant que molécule potentialisatrice de l'action des anesthésiques, son intérêt psychiatrique est signalé dès 1952 par Henri Laborit, physiologiste et chirurgien du Val-de-grâce.

Hamon et Coll publient un cas de manie traitée par une association de chlorpromazine, péthidine et électrochoc.

Puis Delay, Deniker et Harl rapportèrent les premiers essais du nouveau produit, en monothérapie, sur 38 cas de psychoses (agitation et excitation, manies, bouffées délirantes et confusions mentales).

Rapidement, de nouvelles molécules ayant des effets similaires furent essayées, comme la réserpine (1954) et l'halopéridol (HALDOL®), chef de file des butyrophénones, découvert par Janssen en 1958.

Le terme neuroleptique, signifiant « qui prend le nerf », fut proposé par Delay et Deniker pour définir cette nouvelle catégorie de médicaments à effets extrapyramidaux prédominants.

Le terme neuroleptique désigne aujourd'hui les neuroleptiques classiques c'est-à-dire de première génération. Alors que celui de médicaments antipsychotiques tend à désigner ceux de seconde génération. Cette terminologie est toutefois trompeuse car elle laisse entendre que ces médicaments seraient « curatifs » des états psychotiques. Alors que Delay et Deniker ont toujours insisté sur le fait que le traitement neuroleptique est suspensif et non curatif des psychoses. Cependant cette terminologie permet de préciser, au contraire des neuroleptiques classiques, l'indication principale voir unique de cette catégorie de produit : les états psychotiques sous toutes leurs formes.

## 2. DEFINITION

Selon Delay et Deniker, un neuroleptique répond à cinq caractéristiques psychobiologiques (16):

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice d'un type spécial, impliquant une hypersomnie réversible par stimuli banals, une diminution de l'activité locomotrice spontanée et provoquée, avec inhibition des réflexes conditionnés et de l'apprentissage, et une tendance à la catalepsie. Ces données expérimentales se traduisent en clinique par la rareté et la lenteur des mouvements, l'amimie, l'indifférence psychique, la neutralité émotionnelle, sans altération grossière de la conscience et des facultés intellectuelles ;
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation, se traduisant par la sédation des états maniaques et des manifestations d'agressivité et d'impulsivité chez les patients psychotiques ;
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques, qui implique l'action hallucinolytique, l'action antidélirante et l'action stimulante sur les états autistiques ;
- Production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs (modification des régulations thermiques, du pouls, de la tension artérielle, des sécrétions du métabolisme ; troubles dyskinétiques paroxystiques, syndrome parkinsonien et pathologie de type post-encéphalitique : akinésie, hyperkinésie, hypertonie) ;
- Effets sous-corticaux dominants, impliquant notamment le diencephale et la substance réticulée, et rendant compte des effets secondaires neurologiques cités ci-dessus.

Cette définition reste-t-elle toujours valable aujourd'hui malgré le développement des neuroleptiques atypiques ?

La question semble légitime car ces molécules de seconde génération qui, tout en ayant un effet antipsychotique puissant, manifestent peu voire pas certaines des caractéristiques précitées.

La définition de Delay et Deniker n'est pourtant pas remise en question car ces nouvelles molécules sont tout autant susceptibles de développer ces cinq caractéristiques, en fonction des posologies administrées, de la susceptibilité individuelle du patient, des associations médicamenteuses, etc...

### 3. RAPPELS SUR LA VOIE DOPAMINERGIQUE

Les différentes molécules neuroleptiques n'ont pas d'effets identiques sur les principaux systèmes de neuromédiation. Leurs effets cliniques doivent donc être le produit complexe de l'intrication de plusieurs systèmes aminergiques. Toutefois la majorité des auteurs s'accordent à dire que l'effet antipsychotique est lié à l'action des neuroleptiques sur le système dopaminergique. En effet, il est maintenant établi que, malgré la diversité de cette classe médicamenteuse, les neuroleptiques ont en commun un blocage des récepteurs dopaminergiques. Il est donc indispensable de rappeler quelques notions sur la voie et les récepteurs dopaminergiques avant de développer davantage notre propos sur les neuroleptiques.

#### a) Le système dopaminergique

Le rôle du système dopaminergique est multiple. Il permet la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, la modulation de la perception, l'organisation des comportements adaptatifs, le contrôle de la motricité, et il régule aussi la sécrétion de prolactine.

L'action des neuroleptiques s'exerce via 4 voies dopaminergiques :

##### ➤ La voie dopaminergique méso- limbique

Elle permet le processus d'apprentissage (association des actions et de leurs conséquences), elle intervient dans les activités hédoniques en renforçant positivement les comportements apportant du plaisir, et elle intervient aussi dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Son fonctionnement excessif chez l'être humain pourrait entraîner des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs (KAPUR). Certaines perceptions ou certaines représentations prendraient une importance anormale pour le sujet. Ce trouble entraînerait des pensées et percepts inappropriés.

##### ➤ La voie dopaminergique méso-corticale

Elle favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Elle est nécessaire à

certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. Chez les schizophrènes, une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-entendre les symptômes négatifs, les déficits attentionnels et exécutifs.

➤ La voie dopaminergique nigro-striée

Elle est responsable du contrôle des mouvements. En effet, la dopamine inhibe la synthèse d'acétylcholine, acétylcholine elle-même responsable des contractions musculaires par interaction avec les récepteurs muscariniques au niveau de la plaque motrice. L'action des neuroleptiques sur cette voie est à l'origine d'effets secondaires fréquents et très mal tolérés : ce sont les symptômes extra-pyramidaux (syndrome parkinsonien, dyskinésie aiguë, akathisie), et les dyskinésies tardives.

➤ La voie tubéro-infundibulaire

Au niveau de l'hypophyse, la dopamine inhibe la sécrétion de prolactine. L'effet des neuroleptiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur exercée par la dopamine. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée galactorrhée chez la femme ou une galactorrhée et une impuissance chez l'homme.

## b) Les récepteurs dopaminergiques

Il existe 2 familles de récepteurs dopaminergiques :

- Les D1-like : comprenant les récepteurs D1 et D5. ils sont couplés positivement à l'adénylate cyclase et donc aboutissent via leur activation à la production d'AMP cyclique.

Les D1 sont post-synaptiques et sont situés au niveau striatal et préfrontal. Ils interagissent avec les D2 en facilitant leur stimulation. Ils jouent un rôle dans la motricité et la mémoire de travail. Leur contribution à l'action antipsychotique n'est pas prouvée. Les D5 sont présents dans les régions limbiques. Leur rôle n'est pas clair.

- Les D2-like : comprenant les récepteurs D2, D3 et D4 qui eux à l'inverse sont couplés négativement à l'adénylate cyclase et donc dont l'activation entraîne une diminution de la production d'AMP cyclique.

Les D3 sont des autorécepteurs (récepteurs présynaptiques) présents dans les régions recevant les afférences des noyaux accumbens et de la strie terminale. Ils assureraient le contrôle de l'activité dopaminergique par un feedback négatif. Leur activation diminue donc la synthèse et la libération de dopamine.

Les D4, récepteurs présynaptiques, sont présents dans les aires limbiques et striatales. Les D2 sont essentiellement présents au niveau striatal, mésolimbique et hypophysaire. Ils existent au niveau des corps cellulaires et aux niveaux pré et post synaptiques. Ce sont principalement ces récepteurs qui sont responsables des effets tout aussi bien thérapeutiques qu'indésirables des neuroleptiques.

#### 4. LES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES

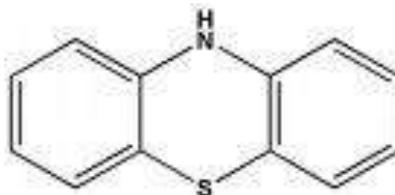
##### a) Classification

La classification des neuroleptiques dits de première génération peut se faire selon deux approches ; soit selon leur structure chimique, soit selon activité clinique.

##### ➤ Classification chimique

La classification chimique des neuroleptiques permet d'isoler 4 grandes classes de produits :

- les phénothiazines



Chlorpromazine LARGACTIL®

Lévomépromazine NOZINAN®

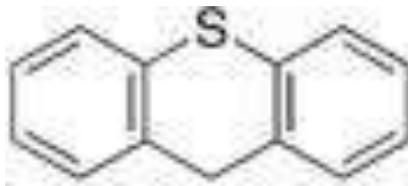
Cyamémazine TERCIAN®

Propériciazine NEULEPTIL®

Fluphénazine MODITEN®

Pipotiazine PIPORTIL®

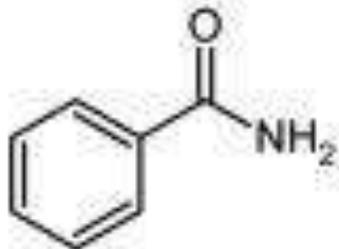
- les thioxanthènes, venant d'une pharmacomodulation sur les phénothiazines avec la suppression de l'azote en position 10



Zuclopenthixol CLOPIXOL®

Flupentixol FLUANXOL®

- les butyrophénones



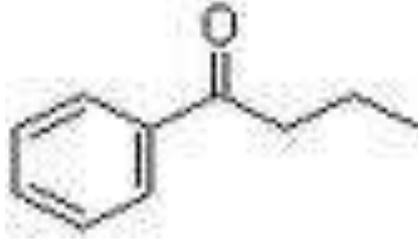
Halopéridol HALDOL®

Pipampérone DIPIPERON®

Penfluridol SEMAP®

Pimozide ORAP® (structure proche des butyrophénones)

- les benzamides



Tiapride TIAPRIDAL® TIAPRIDE®

Sulpiride DOGMATIL® SYNEDIL® SULPIRIDE®

Sultopride BARNETIL® (Usage réservé aux hôpitaux)

Amisulpride SOLIAN® (structurellement proche mais dont l'activité ne correspond pas à celle des neuroleptiques de première génération, nous le classerons donc parmi les neuroleptiques atypiques)

#### ➤ Classification clinique

Il n'y a pas une mais des classifications cliniques des neuroleptiques (16). Elles constituent des modèles cliniques des effets de ces produits, elles proviennent de la recherche clinique européenne et sont donc essentiellement empiriques.

- Classification de Lambert et Revol : elle distingue l'effet sédatif des neuroleptiques, effet non spécifique, et l'effet incisif, effet réducteur spécifique de la symptomatologie psychotique, notamment des idées délirantes et des hallucinations.
- Classification de Delay et Deniker : elle prône l'existence de trois dimensions d'activités. L'action sédatrice, dont le prototype est la sédation de l'état maniaque ; l'action réductrice des mécanismes psychotiques « productifs » (action antidélirante et antihallucinoire) ; l'action déshinibitrice ou psychostimulante, efficace sur l'inertie psychotique.

- Classification de Deniker et Ginestet : elle classe les neuroleptiques sur un axe sédatif-désinhibiteur ; ainsi les neuroleptiques peuvent avoir des effets d'activation ou de freinage, à l'image de la complexité de la symptomatologie psychotique elle-même, qui associe des éléments de déficit et des éléments de productivité.
- Classification de Bobon : elle propose six types d'action ; parmi ces effets, quatre sont thérapeutiques (effets ataraxique, antimaniaque, antidépressif, anti-autistique) et deux concernent les effets secondaires (effet adrénolytique et extra-pyramidal).
- Classification de Petit et Colonna : elle introduit la notion de bipolarité dans l'action de certains neuroleptiques, selon la posologie administrée ; elle décrit : d'une part, des neuroleptiques bipolaires (effet stimulant à posologies faibles et sédatif à posologies élevées), d'autre part, des neuroleptiques monopolaires (sédatifs quelle que soit la posologie).
- Classification de Simon, Lecrubier et Puech : elle reprend les effets principaux des neuroleptiques (sédatif, antipsychotique, désinhibiteur). Ainsi, il y a des neuroleptiques sédatifs à faibles doses et antiproductifs à fortes doses, des neuroleptiques appartenant à un groupe médian, des neuroleptiques antidéficitaires à faibles doses, antiproductifs à fortes doses et sédatifs à très fortes doses.
- Modèle psychopathologique de Kapsambelis et Ginestet : il propose trois axes d'action « de fond » (action syndromique) qui se combinent à des proportions variables dans l'effet clinique final : l'effet angolytique, effet anxiolytique spécifique sur l'angoisse psychotique ; l'effet psychoréorganisateur, effet réduisant la désorganisation psychique de certains états psychopathologiques ; et l'effet thymoleptique, effet d'atténuation de tout état d'hyperthymie et de sthénicité passionnelle.

## b) Mécanisme d'action des neuroleptiques classiques

Les neuroleptiques de première génération sont des antagonistes dopaminergiques. L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D2 post synaptiques est directement corrélée à leur activité antipsychotique (Seeman et al, 1976) (13). Les neuroleptiques classiques bloquent les D2, la dopamine ne peut donc plus s'y fixer et ceci entraînant alors une diminution de ses effets au niveau central (Stahl, 2002) (40).

Lors de la prise d'un médicament neuroleptique, on constate donc une diminution de la dopamine :

- Au sein de la **voie mésolimbique**, ce qui diminuerait les symptômes positifs.
- Au sein de la **voie nigrostriée**, la dopamine inhibant la synthèse d'acétylcholine, il y a une augmentation de la synthèse et de la libération d'acétylcholine et donc le risque d'apparition de syndrome extra pyramidal et de dyskinésie.
- Au sein de la **voie hypothalamo-hypophysaire**, la dopamine inhibe la libération de prolactine en stimulant les récepteurs D2. Or les récepteurs étant bloqués par le neuroleptique, la prolactine ne peut plus réaliser son effet inhibiteur, ce qui entraîne une augmentation de production de prolactine et donc les effets indésirables en découlant.
- Au sein de la **voie mésocorticale**, ce qui entraînerait une augmentation des symptômes négatifs et cognitifs.

Cette capacité à bloquer les récepteurs D2 est donc responsable non seulement de l'effet thérapeutique des neuroleptiques mais aussi de leurs effets secondaires.

## 5. LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

### a) Qu'est-ce que « l'atypicalité » d'une molécule ?

Actuellement, il n'y a pas de critères unanimes pour définir les neuroleptiques atypiques.

L'action antagoniste D2 est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. A côté de l'action spécifique sur ces récepteurs, chaque neuroleptique possède un profil d'action particulier sur certains autres récepteurs cérébraux : d'autres récepteurs dopaminergiques, des récepteurs de la sérotonine, de l'acétylcholine, de la noradrénaline et de l'histamine.

L'effet antagoniste des récepteurs 5HT2 à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale.

MELTZER (1989) a proposé que le rapport du taux d'occupation des récepteurs 5HT2 sur celui des récepteurs D2 soit utilisé pour classer un neuroleptique dans telle ou telle génération. Les neuroleptiques de première génération ont un faible taux d'occupation des récepteurs 5HT2 et un fort taux d'occupation des récepteurs D2 ; à l'inverse, les neuroleptiques de seconde génération ont un taux d'occupation des récepteurs 5HT2 supérieur à celui des récepteurs D2.

KINON et LIEBERMAN (1996) (20) définissent eux les neuroleptiques atypiques en se basant uniquement sur des critères cliniques. C'est-à-dire que l'antipsychotique atypique est un médicament antipsychotique avec moins ou pas d'effets extrapyramidaux à moyen terme et moins de dyskinésie tardive (le recul d'utilisation de ces molécules n'étant pas suffisant pour affirmer qu'elles n'engendrent pas de dyskinésies tardives).

Plus récemment, STAHL (2002) (40) définit l'atypicalité des molécules de seconde génération:

- D'un point de vue pharmacologique, il s'agit d'une classe composée d'antagonistes sérotonine-dopamine (ASD)
- D'un point de vue clinique, un neuroleptique atypique est défini en partie par des propriétés qui le distinguent des neuroleptiques classiques, c'est-à-dire une efficacité sur les symptômes négatifs et moins de signes extrapyramidaux.

C'est cette dernière définition qui semble être la plus juste, en effet certains neuroleptiques sont dits atypiques alors qu'ils ne répondent qu'à un de ces deux précédents critères. Par exemple,

l'Amisulpride (SOLIAN®) agit uniquement sur les récepteurs D2 et D3 alors qu'il entraîne peu voire pas d'effets indésirables neurologiques. On peut donc en conclure que l'antagonisme 5HT2 seul n'est pas un critère suffisant pour qu'un neuroleptique soit qualifié d'atypique.

A contrario, la chlorpromazine exerce un antagonisme sur les récepteurs 5HT2 sans pour autant être un neuroleptique atypique. On en arrive donc à la même conclusion, que le degré d'antagonisme des récepteurs 5HT2 seul ne suffit pas à définir l'atypicalité d'un neuroleptique.

### b) Médicaments antipsychotiques atypiques

Actuellement commercialisés en France :

Olanzapine ZYPREXA®

Loxapine LOXAPAC®

Rispéridone RISPERDAL®

Amisulpride SOLIAN®

Clozapine LEPONEX®

### c) Mécanisme d'action supposé des neuroleptiques de seconde génération

- Au sein de la **voie mésolimbique**, les neuroleptiques atypiques bloquent les récepteurs D2, ils diminuent donc les symptômes positifs.
- Au sein de la **voie mésocorticale**, les neuroleptiques atypiques bloquent aussi les récepteurs D2, et de plus les récepteurs 5HT2 ce qui entraîne une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de cette voie. Donc la libération de dopamine gagne contre le blocage de dopamine. Théoriquement, la libération de dopamine dans cette partie de l'encéphale devrait améliorer les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.
- Au sein de la **voie nigrostriée**, le blocage des récepteurs 5HT2A augmente la libération de dopamine. Or lorsque la libération de dopamine est augmentée par un neuroleptique

atypique, la dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs D2. Donc l'antagonisme 5HT2A inverse l'antagonisme D2 au niveau de la voie nigrostriée. Et ceci a pour conséquence la réduction, voire à l'absence de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives grâce au faible blocage D2 sur cette voie.

- Au sein de la **voie hypothalamo-hypophysaire**, l'antagonisme 5HT2A est capable d'inverser l'antagonisme D2. La dopamine inhibe la sécrétion de prolactine, alors que la sérotonine l'augmente. Lors d'un traitement par un neuroleptique atypique, il se produit de manière égale et simultanée une inhibition des récepteurs 5HT2A et D2. Il y a donc augmentation du taux de prolactine (due au blocage des R-D2), mais le blocage des R-5HT2A atténue ce phénomène d'hyperprolactinémie.

Les neuroleptiques atypiques ont aussi des effets cognitifs, ils semblent partiellement améliorer les fonctions neuropsychologiques perturbées telles la concentration, l'attention et la pensée planifiée.

## 6. LES NEUROLEPTIQUES RETARD

Les neuroleptiques sont les premiers agents thérapeutiques ayant permis le traitement pharmacologique des psychoses. L'arsenal thérapeutique est constitué aujourd'hui d'une trentaine de molécules antipsychotiques dont les actions diverses vont des symptômes spécifiques aux pathologies psychotiques.

L'arrivée des NAP (Neuroleptiques à Action Prolongée) ou formes retard, administrés par voie injectable, a permis l'assouplissement des modes de prise en charge des psychotiques chroniques. En plus de l'imprégnation permanente du patient par le neuroleptique ; la prise de médicament n'étant plus quotidienne, l'observance du patient est très nettement améliorée, les cures en ambulatoire sont donc favorisées et la réinsertion socioprofessionnelle et familiale de ces patients est alors facilitée.

Certaines des molécules précitées existent maintenant sous forme retard :

Halopéridol HALDOL DECANOAS®

Pipotiazine PIPORTIL L4 RETARD®

Flupentixol FLUANXOL LP®

Zuclophenthixol CLOPIXOL LP® (action prolongée)  
CLOPIXOL ASP® (action semiprolongée, usage hospitalier)  
Fluphénazine MODECATE® MODITEN RETARD®  
Perphénazine TRILIFAN RETARD®  
Rispéridone RISPARDAL CONSTA LP®

## 7. INDICATIONS

Comme leur nom l'indique, l'indication principale des médicaments antipsychotiques est la psychose ou plutôt les psychoses. En France, les indications des neuroleptiques sont fondées sur une connaissance essentiellement empirique, en effet la plupart de ces indications étaient déjà formulées avant la mise en place des méthodes et des outils d'évaluation.

Elles peuvent se résumer ainsi (2) :

- indications psychiatriques sur des entités cliniques : toutes les formes des états psychotiques, aigus ou chroniques, organiques ou fonctionnels ;
- indications psychiatriques sur des entités cliniques autres que les états psychotiques : maladie de Gilles de la Tourette, quelques cas de névrose obsessionnelle, certains troubles somatiques dits fonctionnels (troubles hypocondriaques, affections psychosomatiques...) classés aujourd'hui parmi les troubles névrotiques et somatoformes dans la cotation CIM-10 ;
- indications psychiatriques sur des entités syndromiques ou sur des symptômes isolés : états d'agitation, états d'agressivité, états d'impulsivité, états de grande angoisse, insomnie rebelle ; pouvant apparaître lors de déficiences mentales, de psychopathie, l'alcoolisme et la toxicomanie en période de sevrage, voire certains états névrotiques ;
- indications neurologiques : certains mouvements anormaux retrouvés dans la Chorée de Huntington et l'hémiballisme ;

- indications non neuro-psychiatriques : certaines algies intenses et irréductibles (algies post-zostériennes, lors de cancer, névralgie du trijumeau), troubles nécessitant un médicament antiémétique.

Les indications principales des neuroleptiques, et les seules à avoir été confirmées par un nombre suffisant d'études contrôlées, sont les différents états psychotiques.

Toutes les autres utilisations actuelles ne sont que des indications de deuxième ou troisième intention et ne doivent donc être pratiquées qu'en cas d'échec des médications appropriées et pour de courte durée, avec de fréquentes réévaluations cliniques et du rapport bénéfice/risque avant toute poursuite de leur prescription. Hors AMM, l'utilisation de ces molécules s'accompagne d'une surveillance très stricte des effets indésirables et des éventuels incidents et accidents.

Dans l'absolu, on réservera donc les neuroleptiques aux traitements des troubles psychotiques, et ceci encore plus lors d'administrations prolongées de ces médicaments.

## 8. CONTRE-INDICATIONS

Il n'existe pas de réelle contre-indication à l'utilisation des neuroleptiques (33). Mais bien évidemment de par leurs effets indésirables, il convient de les éviter chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson ou ayant des dyskinésies tardives invalidantes préexistantes. Il est aussi préférable de ne pas les utiliser chez des sujets présentant une sclérose en plaques, une maladie dégénérative du système nerveux central ou encore une comitialité mal équilibrée.

Il convient de les manier avec précaution chez les sujets très âgés, chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale importante (de par leur métabolisme et leur élimination), et chez les sujets atteints d'une affection cérébrale organique.

## 9. EFFETS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS ADAPTES

Effets thérapeutiques et effets indésirables des neuroleptiques sont étroitement liés (33 et 22) :

- Effets neurologiques

- A court terme, les manifestations aiguës : ce sont les dyskinésies.

C'est-à-dire des mouvements involontaires d'apparition brutale que ce soit des régions bucco linguales, des yeux, des muscles axiaux. Ces crises dyskinétiques s'observent principalement avec des neuroleptiques incisifs et dans les premiers jours de traitement avec des doses pourtant faibles. Ces manifestations impressionnantes sont traitées par des médicaments antiparkinsoniens ou anticholinergiques.

- A moyen terme, on peut observer le syndrome d'imprégnation neuroleptique.

Il s'agit d'un syndrome extrapyramidal associant un tremblement, surtout des extrémités ; une akinésie, correspondant à un manque d'expression du visage, un ralentissement des gestes ; une hypertonie, blocage du poignet mis en évidence par la présence d'une roue dentée à l'examen clinique ; et parfois aussi des manifestations hyperkinétiques, c'est-à-dire une impossibilité de rester assis ou coucher, le besoin de bouger tout le temps (akathisie).

Ces effets sont atténués par des antiparkinsoniens de synthèse (sauf pour l'akathisie). Ils s'estompent après plusieurs mois de traitement ce qui permet souvent d'arrêter les traitements correcteurs. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire d'en réévaluer la pertinence de prescription après quelques semaines de traitement. Il est à noter que ce syndrome d'imprégnation est d'une intensité extrêmement variable, inégale selon le neuroleptique utilisé et selon les patients.

- A long terme, on peut voir apparaître parfois des dyskinésies tardives.

Ce sont soit des mouvements bucco linguaux (mâchonnements aussi appelés « rabbit-syndrom »), soit des mouvements des muscles axiaux ou des membres (balancement, dandinement). Ils surviennent au cours de traitements neuroleptiques prolongés (sujets traités depuis plusieurs années et en général à fortes doses).

De plus, ces effets indésirables sont plus souvent observés chez la femme âgée, ne sont pas améliorés voire même aggravés par les antiparkinsoniens, et peuvent perdurer longtemps même après l'arrêt du traitement neuroleptique.

- Effets neurovégétatifs

Le plus fréquemment, les neuroleptiques de type sédatif provoquent une hypotension orthostatique, pouvant entraîner asthénie, vertiges ou chutes. On y remédie par l'administration de médicaments analeptiques cardiovasculaires types Dihydroergotamine ou Heptaminol.

Les phénothiazines induisent souvent une tachycardie sinusale.

Les neuroleptiques peuvent aussi entraîner des dysrégulations thermiques, hypo ou hyperthermie.

De même nature, le syndrome malin des neuroleptiques est un accident exceptionnel mais relativement grave obligeant à l'arrêt du neuroleptique en cause et interdisant toutes nouvelles utilisations de médicaments neuroleptiques. La symptomatologie de ce syndrome associe hyperthermie (> 40°), pâleur, polypnée, sueurs, hypertonie musculaire, angoisse, tachycardie, modification de la tension, augmentation des CPK. Il faut y songer devant toute fièvre inexplicée. Il peut subvenir après un premier traitement (au bout 2 ou 3 semaines) ou encore chez un patient déjà traité, lors d'un changement de molécule. Il est nécessaire alors d'interrompre momentanément le neuroleptique et, selon l'évolution, diverses mesures thérapeutiques nécessaires, dont la réanimation car le pronostic vital peut être engagé. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer alors du Dantrolène, qui en plus de son action principale antispastique, est indiqué pour diminuer la température corporelle en cas d'hyperthermie.

- Effets neuropsychiques

On rassemble sous ce terme :

- l'apparition d'un syndrome d'indifférence psychomotrice ou syndrome de passivité.
- la confusion mentale touchant surtout les personnes âgées en cas de surdosage ou lors d'association aux anticholinergiques.
- la somnolence diurne, plus nette avec les neuroleptiques sédatifs. On atténuera cet effet en privilégiant l'administration des médicaments le soir.
- les états dépressifs, qualifiés de « post-psychotiques », survenant après plusieurs mois de traitement en lien avec l'effet proprement dépresseur des neuroleptiques, mais aussi avec la disparition du délire sous l'influence du traitement. Ceci ne concernant pas les neuroleptiques atypiques.

- Effets endocriniens et métaboliques

On note avec ces traitements une prise de poids (majeure avec l'Olanzapine) pouvant conduire au syndrome métabolique et parfois jusqu'au diabète.

Les perturbations endocriniennes sont diverses : dysménorrhée, gynécomastie pouvant s'aggraver jusqu'à l'aménorrhée et la galactorrhée.

Il existe aussi des perturbations du désir et de la sexualité (frigidité, impuissance, baisse de la libido), pouvant souvent être à l'origine de l'abandon du traitement par le patient.

- Effets digestifs

On retrouve principalement constipation et bouche sèche. Les traitements seront ici symptomatiques : accélérateurs de transit type FORLAX®, éviter au maximum la sédentarité et adapter l'alimentation pour diminuer la constipation ; sprays buccaux type ARTISIAL®, médicament type SULFARLEM® pour pallier l'hyposialie, mais il est surtout primordial d'imposer une bonne hygiène bucco-dentaire pour prévenir les caries, les gingivites et les candidoses buccales.

- Effets toxiques

L'incident le plus relevé est la photosensibilisation ou lucite de type allergique lors d'une exposition au soleil de patients sous Phénothiazines.

Le risque d'agranulocytose est rarissime mais foudroyant. Cet effet concerne essentiellement la Clozapine, dont l'utilisation impose une surveillance hématologique stricte (NFS toutes les semaines lors des 18 premières semaines de traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement). Cependant des modifications de la formule sanguine (leucopénie ou hyperleucocytose) sont plus souvent mises en évidence.

Des accidents thromboemboliques peuvent apparaître lors d'un traitement par phénothiazines sédatives.

Des ictères sont parfois observés lors de traitement par la Chlorpromazine.

Des crises convulsives peuvent être provoquées par de fortes doses de neuroleptiques.

- Effets cardio-vasculaires

Certaines molécules peuvent entraîner des allongements de l'espace QT, susceptibles eux-mêmes d'engendrer des torsades de pointes dont l'issue parfois fatale permettrait d'expliquer de rares cas de mort subite observée avec ces médicaments.

## 10. EFFICACITE DES MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES

### ➤ Efficacité des neuroleptiques de première génération

L'efficacité des neuroleptiques est appréciée par des études les comparant à des placebo ou à une substance sédatrice comme le phénobarbital (13).

Au cours de ces différentes études, il a été révélé que 75% des patients recevant un neuroleptique de première génération présentaient une rémission complète ou quasi-complète de leurs symptômes au bout de 6 semaines de traitement, contre 23% des patients recevant un placebo. De plus, seuls 40% des patients sous neuroleptiques ont des symptômes modérés à sévères, contre 80% des patients sous placebo. De plus il a été observé que 8% seulement des sujets sous neuroleptique ont vu leur pathologie s'aggraver ou tout du moins ne pas s'améliorer ; contre quasiment 50% des patients recevant un placebo. Et enfin, après 6 mois de traitement, 18% des patients traités par neuroleptique ont rechuté contre 52% des patients ayant un placebo (35 études portant au total sur 3600 schizophrènes). (*NIH Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group, Arch Gen Psychiatry 1964; Davis et Andriukaitis S, J Clin Pharmacol 1986*). (13)

### ➤ Efficacité des Neuroleptiques de deuxième génération

Nous retranscrivons d'abord ici les résultats d'une analyse de Geddes et coll. (BMJ, 2000) regroupant 52 essais randomisés (12649 patients) (13). Cette analyse avait pour but de comparer l'Amisulpride, la Clozapine, l'Olanzapine, la Risperidone (et le Sertindole, molécule non commercialisée en France à l'heure actuelle) aux neuroleptiques de première génération tels que l'Halopéridol, la Chlorpromazine, le Flupenthixol et le Zuclopenthixol.

Les comparaisons portaient sur 3 principaux items : score symptomatique global, tolérance et effets indésirables (surtout effets extrapyramidaux). L'amélioration clinique et la tolérance se sont révélées très hétérogènes d'une étude à l'autre.

Une étude plus récente de Leucht et al (Lancet, 2003) (13) comparait l'efficacité et la tolérance des neuroleptiques de seconde génération aux neuroleptiques de première génération sédatifs (31 études concernant un ensemble de 2320 patients). Il en ressort que seule la Clozapine est, en termes d'efficacité et de tolérance neurologique, supérieure aux neuroleptiques de première génération.

Et pour finir, une étude de Davis et al (Arch Gen Psychiatry 2003) (13) a comparé l'efficacité des neuroleptiques de seconde génération contre celle des neuroleptiques de première génération ; et des

neuroleptiques de seconde génération entre eux. Il a été observé que l'Olanzapine et la Risperidone ont une efficacité supérieure aux neuroleptiques de première génération pour la symptomatologie positive. Cependant il n'a pas été noté de différence d'efficacité entre neuroleptique de première génération et Aripiprazole.

## 11. L'ABILIFY®, UN MÉDICAMENT A PART

L'Aripiprazole ou ABILIFY® est le plus récent des neuroleptiques commercialisés en France. Il diffère de tous les autres neuroleptiques, typiques et atypiques, de par le fait qu'il ne s'agit pas d'un antagoniste dopaminergique pur (26). L'Aripiprazole est un agoniste/antagoniste de la dopamine, ou encore appelé agoniste partiel. Il diminue les symptômes positifs, résultant d'une hyperactivité de la voie mésolimbique, en bloquant les récepteurs D2. Mais l'Aripiprazole possède aussi un effet agoniste dopaminergique, il exerce une influence favorable sur les symptômes négatifs liés à une hypoactivité de la voie mésocorticale. Il possède également des effets antagonistes 5HT2 et des effets agonistes/antagonistes 5HT1A.

On peut alors parler d'un médicament neuroleptique de troisième génération.

## 2° PARTIE

# REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES

## 1. DIVERSITE DES ASSOCIATIONS

### a) Association de deux molécules différentes

Les associations de neuroleptiques semblent être aussi anciennes que l'utilisation des médicaments neuroleptiques eux-mêmes. Ces associations se sont instaurées empiriquement, c'est-à-dire qu'elles se sont basées sur les effets cliniques propres de chaque molécule. Leur pratique relève alors d'une analyse symptomatique du patient.

Comme ont pu le signaler CHABANNES et LAMBERT (43), l'association de neuroleptiques est largement répandue en milieu hospitalier. Ils considèrent que cette démarche est liée à l'importance de la symptomatologie et/ou de l'insuffisance de la réponse thérapeutique.

DELAY et DENIKER évoquent eux aussi, dans leurs Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie (43), l'association de différents types de neuroleptiques. Celle-ci « est couramment usitée dans le but de grouper le maximum d'action sédatrice, anti hallucinatoire ou desinhibitrice [...] que les neuroleptiques peuvent chacun comporter ».

Cependant, LOO et ZARIFIAN, dans leur rapport sur les limites d'efficacité des chimiothérapies psychotropes (43), mettent en garde contre le « saupoudrage » de neuroleptiques, tout en pointant quatre items primordiaux :

- attendre 2 à 3 mois avant de modifier un traitement médicamenteux
- absence d'étude contrôlée montrant la supériorité d'efficacité des associations de neuroleptiques
- habitude des psychiatres européens (et surtout francophones) au choix des neuroleptiques selon leurs actions cliniques
- risque d'augmentation de la fréquence des effets indésirables, même si le deuxième neuroleptique peut venir corriger les effets secondaires induits par le premier

Ils ne reviennent pas pour autant sur l'association d'un neuroleptique incisif anti-hallucinatoire et d'un neuroleptique sédatif, celle-ci étant alors presque consacrée par l'usage. L'association de deux neuroleptiques ayant une action proche a pu être utilisée. Par exemple s'il y a persistance du délire

hallucinatoire, l'administration de deux neuroleptiques à activité anti-hallucinatoire a pu être proposée.

Mais il est important de noter que ceci n'est la tentative que de quelques cliniciens, qui n'a jamais été confirmée par une étude contrôlée ni par des données pharmacocinétiques.

Il est important de comprendre et de retenir l'attachement des psychiatres français à la classification des molécules selon leurs effets cliniques, pour analyser leurs habitudes de prescription. Pour eux, peu de neuroleptiques répondent seuls à la diversité des symptômes chez un même patient.

L'association en devient donc presque logique, sans oublier cependant les interactions entre molécule.

Il semble alors impossible de définir un protocole d'association.

### **b) Association de deux modes d'administration**

Il s'agit ici de l'utilisation de deux formes galéniques différentes chez un même patient. On retrouve le plus souvent l'association d'un traitement par voie orale et par voie intramusculaire. Il est flagrant que de telles méthodes thérapeutiques ont un intérêt certain dans la prise en charge, surtout en début de traitement. En effet l'injection permet une imprégnation quasi permanente en neuroleptique du patient, et la prise d'un médicament par voie orale permet de conserver un échange entre prescripteur et patient.

On retrouve aussi l'association d'un neuroleptique par voie orale et d'un neuroleptique d'action prolongée en injectable. Ceci apporte une sécurité d'observance du traitement par le patient, et malgré tout celui-ci est toujours actif et participe de façon volontaire à son traitement avec la prise orale de son médicament.

*Lors de notre enquête nous avons relevé l'utilisation d'une même molécule sous ces deux voies d'administration (RISPERDAL® per os et IM, HALDOL® per os et IM, PIPORTIL® per os et IM par exemple). Or, en dehors d'une instauration de traitement neuroleptique, cette stratégie n'a pas lieu d'être prescrite. Il est bien évident qu'il est nécessaire de d'abord tester la tolérance par voie orale d'un neuroleptique avant de l'administrer sous forme retard, et il pourra alors y avoir une période de chevauchement de ces deux voies d'administration. Dans notre enquête, ces deux formes galéniques étaient instaurées sur du long terme. On peut alors s'interroger sur l'intérêt de telles pratiques. Nous y reviendrons dans le développement de notre troisième partie.*

## 2. ARGUMENTS POUR ET ARGUMENTS CONTRE L'ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES

### a) Risques et inconvénients des combinaisons neuroleptiques

- Le coût : il est bien évident qu'une bithérapie reviendra plus chère qu'une monothérapie. D'autant plus si l'on associe ensemble des neuroleptiques atypiques au prix beaucoup plus élevé (ABILIFY® : 113,17€ la boîte de 28 comprimés) que des neuroleptiques typiques (HALDOL® : 3,26€ les 30 comprimés)
- Un risque de surmortalité : une étude de 1998 de Waddington et al (46) relevait une mortalité plus élevée chez une population de schizophrènes en cas d'association de neuroleptiques
- Des hospitalisations plus longues : une étude de 2004 (8) a montré que les malades sous plusieurs antipsychotiques ont une durée de séjour plus longue
- Risque accru d'effets secondaires : dans cette même étude, il a été révélé que les sujets traités par plus d'un neuroleptique ont des risques d'effets indésirables augmentés pour 56% d'entre eux
- Risque de mauvaise tolérance plus important : au niveau neurologique, endocrinien, cardiaque ou métabolique
- Risque augmenté de torsade de pointe (11): rappelons ici le risque d'associer ensemble Amisulpride, Chlorpromazine, Cyamémazine, Halopéridol, Lévomépromazine, Pimozide, Sulpiride et Tiapride
- Risque augmenté de syndrome métabolique : une étude de 2006 (9) de Corell et al. montre les effets délétères des combinaisons neuroleptiques sur ce point. Plus de syndrome métabolique (50% versus 34%) et un taux de [triglicérides/HDL-c]

plus important (50,7% versus 35%) chez les patients traités par plus d'un neuroleptique

- Le risque d'interactions médicamenteuses est bien évidemment multiplié lors d'association de plusieurs médicaments, il en est de même avec les neuroleptiques
- Le développement des antipsychotiques de seconde et de troisième génération aurait du limiter les prescriptions de bithérapies neuroleptiques

#### b) Arguments en faveur des associations de neuroleptiques

- L'expérience clinique : selon Jean-Michel Azorin (27) l'expérience clinique paraît avoir validé l'utilisation des associations de neuroleptiques. Il ajoutait « cependant un faisceau d'arguments d'ordre à la fois biologique, pharmacologique, neuroanatomique, pharmacocinétique et clinique plaide en faveur d'une spécificité et d'une diversité d'action des neuroleptiques et par conséquent pour leur association ».
- La complémentarité d'action des molécules : les médicaments agissant sur des récepteurs et/ou des circuits neuronaux différents leur combinaison paraît donc logique et utile. De plus les molécules n'ont pas toutes le même délais d'action et pas non plus la même demi-vie.
- Quelque 5% à 25% des patients ne répondent pas ou que partiellement aux neuroleptiques traditionnels : selon une étude de 1990 de Brenner et al. (4) sur une population de patients présentant des symptômes schizophrènes. Des données recueillis sur l'usage des neuroleptiques atypiques (sauf le LEPONEX®) indiquent qu'environ 60% des sujets répondent de manière insuffisante comme le montrent les résultats selon les échelles PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) et BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), selon une étude de 1997 (34).

- Quelques résultats concluants : l'association [Clozapine + Risperidone] s'est montrée positive dans deux études, en 1997 par Friedmann (14) et en 2000 par Shiloh et al (35). La combinaison [Pimozide + Clozapine] a montré une amélioration chez des patients traités depuis 10 mois par la clozapine après adjonction de Pimozide. Les associations [Clozapine + Risperidone] et [Clozapine + Loxapine] ont montré des effets favorables.  
Une étude de 1999 de Waring et Devin (48) portant sur 31 patients souffrant de schizophrénie résistante chez qui on associait des neuroleptiques typiques (Halopéridol, Zuclopenthixol, Flupenthixol) à des atypiques (Olanzapine, Risperidone) montrait une amélioration pour 2/3 d'entre eux.

### 3. POLYPHARMACIE EN PSYCHIATRIE

D'après le congrès de la Société de l'Information Psychiatrique de 2005 (36), la polypharmacie est aujourd'hui une préoccupation commune à la France, le Canada, le Québec, et les Etats-Unis.

Suite à ce congrès, le professeur Christian L. Shriqui pointe le fait que « la polypharmacie doit rester une exception et non pas devenir une règle », selon ses propres termes. Il s'interroge sur la pertinence qu'en psychiatrie la polypharmacie soit largement dispensée et ne soit plus strictement réservée aux malades les plus sévères ou résistants aux thérapeutiques habituelles.

Il s'interroge même plus largement sur l'intérêt d'associer plusieurs psychotropes entre eux, en effet celui-ci ne restreint pas cette réflexion à la seule prescription de médicaments neuroleptiques. Il juge sévèrement ses collègues en dénonçant des méthodes de « saupoudrage » qui amène à l'augmentation « des risques de non observance au traitement et de réadmission, et à une explosion des coûts des médicaments ».

Il dénonce aussi le changement trop rapide des thérapeutiques et surtout des neuroleptiques qui « conduit à l'impression erronée que le malade est réfractaire au traitement [...] ». Il va même plus loin en décrédibilisant presque la profession en déclarant que « d'un point de vue strictement théorique, la stratégie du saupoudrage se rationalise bien, impressionne par ses explications savantes, est moins culpabilisante pour le clinicien qui a l'impression de faire quelque chose. ».

En 1998 (6), une étude rétrospective a été menée sur 349 patients hospitalisés au Mac Lean Hospital, à Boston ; en comparaison avec deux autres études dont une dans le même hôpital mais en 1993, et l'autre dans un autre établissement en 1989.

En 1998, 43% des patients recevaient plus de deux antipsychotiques. Les dosages à la sortie de l'hospitalisation des patients traités en 1998 étaient de 29% supérieurs à ceux de 1993 et de 46% supérieurs à ceux de 1989. La proportion des jours traités avec plus d'un antipsychotique avait augmentée de 1,7% en 1989 à 20% en 1998. Ceci montrant bien des pratiques cliniques d'association de neuroleptiques de plus en plus répandues.

En 2004 (8), Centorrino et al ont poursuivi leur enquête sur les modalités de prescription des neuroleptiques. Ils ont mené une étude sur deux groupes de patients : un groupe recevant un seul de neuroleptique, l'autre groupe recevant plusieurs neuroleptiques. Les résultats ont alors montré que la dose totale médiane finale du groupe traité par plusieurs neuroleptiques était plus élevée de 78% que pour le groupe traité par un seul. De plus la durée de séjour était de 55% plus longue (soit 8,5 jours)

pour les sujets recevant plus d'un neuroleptique. Et enfin le risque d'effet secondaire était de 56% plus élevé pour les patients ayant au moins deux neuroleptiques.

Les combinaisons d'antipsychotiques les plus fréquemment retrouvées lors de cette étude étaient : Olanzapine + Halopéridol et Olanzapine + Risperidone.

Le plus troublant fait relevé par cette enquête est que l'amélioration clinique observée était semblable dans les deux groupes.

Il est alors plus que légitime de s'interroger sur l'intérêt réel de ses associations, qui semblent engendrer plus d'effets indésirables que d'amélioration sensible pour le patient. Sans oublier le coût que cela représente, que cela soit en terme d'augmentation de la durée d'hospitalisation qu'en terme de coût du médicament lui-même pour notre société.

Cependant Shriqui ne remet pas tout en question (36), il convient que « bien que le traitement combiné de deux molécules antipsychotiques soit controversé, il peut être justifié chez un patient réfractaire si le bienfait thérapeutique est clairement démontré. »

Shriqui va même plus loin en s'interrogeant sur la liberté de prescription des médecins. Il parle de « promotion agressive de l'industrie [...] contribuant [...] à influencer nos modes de prescription des médicaments ». Sans oublier qu'aujourd'hui la majorité des essais cliniques publiés sont subventionnés par l'industrie pharmaceutique. Sont-ils alors réellement objectifs ?

*Cette remarque m'a d'ailleurs été faite par un médecin psychiatre alors que nous remplissions le questionnaire sur les modalités de prescription des neuroleptiques (que nous verrons dans la troisième partie). Celui-ci m'a fait remarquer que les services de psychiatrie dépendant de l'université, c'est-à-dire ayant d'avantage accès aux différentes formations proposées par les laboratoires, utilisaient beaucoup plus largement les neuroleptiques de seconde génération et les associations de neuroleptiques que les autres secteurs, ceux-ci restant sur de « vieilles » molécules.*

Il faut rappeler qu'en plus de la pression de l'industrie pharmaceutique, il y a la pression du malade lui-même, de la famille qui a besoin d'être rassurée et de l'équipe soignante que l'on se doit de sécuriser un maximum (les patients sédatisés étant bien évidemment moins agressifs...).

#### 4. ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES CHEZ DES PATIENTS PSYCHOTIQUES

Dans un article publié en octobre 2006 (18) dans une revue canadienne de psychiatrie, une équipe de médecins s'est de nouveau penchée sur la prescription combinée de médication antipsychotique. Jugeant celle-ci fréquente et pas toujours justifiée, ils ont décidé de déterminer l'ampleur de cette méthode thérapeutique et de cerner les populations traitées par ces associations. Tout ceci était dans l'éventuel objectif de pouvoir trouver des associations efficaces et donc de les étudier plus profondément.

Rappelons que dans de nombreux pays les lignes directrices préconisent l'administration de médicaments neuroleptiques en monothérapie (1).

Cependant, une revue indique que l'association de neuroleptiques est utilisée dans 4 à 25% des cas (38).

Selon une étude de 1999 menée par Stahl (39), le taux d'association des neuroleptiques varierait entre 5 et 25%. L'association privilégiée serait Clozapine ou Risperidone avec un neuroleptique de première génération.

Logiquement, quand un traitement neuroleptique semble inefficace, on essaie un autre neuroleptique. Si l'amélioration clinique du patient n'est pas jugée assez sensible, on devrait alors lui prescrire la Clozapine. Et ce n'est qu'après un délai de 6 à 9 mois sans amélioration de l'état de santé mentale du patient que l'on devrait alors songer à la prescription d'un deuxième antipsychotique. Cependant de très nombreux cliniciens s'accordent à dire que les neuroleptiques utilisés de cette manière ne traitent pas l'ensemble des symptômes de la schizophrénie.

Il semble alors important de noter à ce stade de notre développement que nous ne parlons plus d'association d'antipsychotiques chez n'importe quel patient suivi en psychiatrie, mais nous limitons théoriquement leur utilisation au traitement des patients souffrant de psychoses graves et chroniques. La prescription de combinaison de médicaments neuroleptiques devrait donc se limiter à cette stricte population de patients.

La plupart des études de prévalence sur les combinaisons de neuroleptiques n'ont été réalisées que de manière ponctuelle (Stahl, 1999) (38).

L'association la plus étudiée est « Clozapine + Risperidone » ; celle-ci a été évaluée utile dans plusieurs études différentes ( Psychiatric Prat 2005) (45). Mais une étude de 2006 (17) vient contredire les précédentes en démontrant l'inefficacité probable de cette association.

Comment s'y retrouver en tant que prescripteur entre RMO, études contradictoires, et coût du médicament ?

C'est dans ce contexte thérapeutique flou que cette équipe de médecins a donc jugé utile de faire le point sur les traitements neuroleptiques combinés afin d'évaluer la prévalence et les modalités de ces associations.

Les patients inclus dans l'étude étaient au nombre de 253 (18), ils souffraient tous de troubles psychotiques. Ils n'étaient pas hospitalisés, l'étude s'est déroulée au sein d'une consultation spécialisée, donc en ambulatoire, sur un an, à Genève en 2005. Tous les patients retenus avaient été diagnostiqués psychotiques selon la cotation CIM 10.

Les principaux résultats sont :

- 36% patients se sont vu prescrire une association de neuroleptique pendant la période de suivi
- Les neuroleptiques atypiques ont été usités à 77%, que ce soit seul ou en association
- Les neuroleptiques de première génération sont peu prescrits, et alors en association
- Les patients traités depuis moins de 4 ans ont moins souvent un traitement associant plusieurs neuroleptiques et ont plus souvent un neuroleptique de seconde génération
- Le dosage des médicaments est augmenté lors de traitement combiné pour tous les traitements neuroleptiques atypiques
- Les patients sous association de neuroleptiques se distinguent par des caractéristiques témoignant de la gravité de leur trouble
- Aucune association n'est plus fréquemment prescrite par rapport à une autre
- 75% des patients ont un neuroleptique atypique comme neuroleptique leader ; pour le quart d'entre eux on a une association à un ou plusieurs neuroleptiques
- On retrouve l'Olanzapine et la Risperidone comme molécules les plus administrées
- 64 patients sur 253 ont changé de traitement dans l'année à cause d'une persistance de la symptomatologie psychotique

36% des patients sont sous association de médicaments neuroleptiques.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans une population nord américaine : 27% au Canada (2001) (31) et 38% aux Etats Unis (1985) (50). En Autriche, une étude a montré que 41 à 62% des patients atteints de schizophrénie utilisaient plusieurs antipsychotiques (1999) (32). En Italie, 28% des patients suivis en ambulatoire et 45% des patients hospitalisés recevaient une association de neuroleptiques (1997) (41). Au Japon, ces polythérapies peuvent atteindre jusqu'à 90% d'une population traitée (1999) (19) mais pour des doses plus faibles de médicaments. Au Royaume-Uni, 50% d'une population hospitalisée recevaient au moins deux neuroleptiques (2002) (21).

La polythérapie neuroleptique est donc fréquente, variant finalement peu d'un pays à l'autre, et dépendant de facteurs liés au patient. Ici, dans notre étude de 253 patients, la population recevant plusieurs neuroleptiques est caractérisée par des indicateurs de mauvaise évolution (vie en foyer, invalidité permanente, sans activité professionnelle...), une précocité de leurs troubles, une évolution longue de leur maladie et des hospitalisations fréquentes.

Deux études de 2005 (3 et 7) ont mis en évidence que l'administration concomitante de plusieurs neuroleptiques était conjointe à la persistance de symptômes positifs, surtout l'hostilité (3) et l'agitation (7).

La corrélation entre polychimiothérapie neuroleptique et évolution défavorable ou persistance des symptômes positifs, reflète la réflexion logique des prescripteurs qui est de combiner plusieurs médicaments quand la réponse à la monothérapie n'est plus suffisante. Ceci est mis en évidence par l'étude.

La prescription majoritaire des neuroleptiques de deuxième génération (77%) montre que les médecins se rallient à l'avantage d'utiliser ces molécules en première intention.

Aucune association d'antipsychotique dominante n'émane de l'analyse précise de tous ces traitements combinés. La Clozapine est associée à un autre neuroleptique dans 11 cas sur 26. Au Danemark, cette association montait jusqu'à 35% (1994) (29).

Aucun résultat ne montre l'utilisation préférentielle d'une combinaison connue par son effet favorable.

Nous en arrivons à la conclusion suivante : la recherche n'apporte que peu d'élément sur les traitements combinés d'antipsychotiques, car en fait il n'y a pas de recherche sur ce sujet ou très peu.

Il est donc presque logique que les médecins mettent en place des stratégies thérapeutiques empiriques, uniquement basés sur leurs propres expériences cliniques. Il paraît alors plus qu'urgent d'étudier ces combinaisons pour pouvoir déterminer lesquelles sont efficaces et sûres afin d'atteindre un objectif clair pour tous, l'évolution favorable des patients.

## 5. ASSOCIATION D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LES SCHIZOPHRENIES

En France, la conférence de consensus de 1994 (15) préconisait la monothérapie sans pour autant s'interdire la possibilité de combiner deux neuroleptiques.

Une étude datant de 2000 incluant 892 patients schizophrènes révélait que 46,8% d'entre eux se voyaient prescrire au moins deux médicaments neuroleptiques, le TERCIAN® ou le NOZINAN® étant privilégiés comme deuxième neuroleptique lors de ces combinaisons (5).

Wang et Coll aux Etats-Unis (47), relèvent que 15% des patients schizophrènes en ambulatoire se voient prescrire au moins deux neuroleptiques. Ce pourcentage s'élevant à près de 50% chez une population de sujets hospitalisés. On retrouve ces mêmes chiffres à quelques unités près dans de très nombreux pays.

Même si l'intérêt de traitement combiné n'a jamais été réellement prouvé, l'inverse a été mis en évidence. En 1989, Godeleski et al. ont rapporté lors d'une étude que 8 schizophrènes sur 14 avaient rechuté lors du passage de la bithérapie à la monothérapie. De plus des cliniciens ont observé que c'est pendant les périodes de chevauchement entre deux neuroleptiques, lors d'un changement de traitement, que les patients semblent le plus apaisés et stabilisés.

Il est possible de déterminer diverses circonstances à la mise en place d'une bithérapie (44) :

- Début de traitement en phase aigue
- Recherche de la potentialisation d'une molécule d'efficacité insuffisante
- Période de chevauchement de deux molécules lors d'un changement de neuroleptique, c'est la seule indication retenue récemment lors d'une conférence de consensus (23)
- Patient traité par un neuroleptique retard (c'est-à-dire en injectable) dont le résultat est insuffisant
- Résistance avant et sous Clozapine

Les bénéfices d'une bithérapie peuvent être intéressants en début de traitement sur plusieurs points :

- deux molécules peuvent agir en synergie lorsque la monothérapie s'avère inefficace. Le neuroleptique leader est alors préférentiellement un neuroleptique de deuxième génération, on y associe un neuroleptique classique comme le TERCIAN®. On peut aussi associer le CLOPIXOL®.
- La combinaison de deux molécules peut être utilisée pour obtenir une rapidité d'action plus grande. Stahl propose alors d'allier typique et atypique. Il envisage une réduction du neuroleptique typique dans la poursuite du traitement et une augmentation de l'atypique ; sans pour autant préciser de délais. Cependant il semblerait plus logique d'augmenter les doses d'un médicament pour augmenter son efficacité plutôt que d'envisager son association à un autre.

L'intérêt des combinaisons est donc certain en début de traitement, mais lorsque la thérapeutique est déjà bien avancée et qu'elle semble insuffisante à la bonne réintégration sociale et tout simplement à la bonne vie du patient ; que doit-on privilégier ? Le changement de molécule ou l'association de deux produits ?

On se doit d'attendre 6 semaines à 3 mois pour apprécier l'efficacité d'une séquence thérapeutique neuroleptique. Stahl pense qu'il peut s'avérer utile d'associer ponctuellement un neuroleptique typique chez un patient traité au long cours par un neuroleptique de deuxième génération, si celui-ci présente une recrudescence de signes d'agressivité.

Pour les patients sous traitement neuroleptique retard, on peut être obligé périodiquement de compléter son action par une molécule anxiolytique et/ou sédatrice. S'il y a rechute alors que les doses du neuroleptique à action prolongée sont au maximum, il est alors possible de potentialiser le traitement leader par l'ajout d'un deuxième antipsychotique per os, en privilégiant bien évidemment un neuroleptique d'une famille différente. En revanche la combinaison de deux neuroleptiques retard reste une pratique clinique exceptionnelle. Les publications sont quasi inexistantes sur ces méthodes thérapeutiques.

Le principal objectif d'une bithérapie est clair, il s'agit d'endiguer au maximum les symptômes les plus bruyants de la maladie comme le délire, l'agressivité, l'anxiété et la discordance.

Il est à noter que les éventuelles indications des associations de neuroleptiques semblent s'affiner au fur et à mesure des articles scientifiques étudiées. Plus précisément que les patients psychotiques

chroniques, les patients souffrant de schizophrénie semblent être plus souvent concernés par la prescription de combinaisons neuroleptiques.

Selon une étude nantaise de 2002 regroupant 102 patients schizophrènes hospitalisés (44) :

- 33% des patients étaient traités par une association de neuroleptiques
- Ces associations étaient le plus fréquemment représentées par un neuroleptique atypique + un neuroleptique typique ; de façon privilégiée avec la Cyamémazine. On retrouvait aussi l'association neuroleptique atypique + Halopéridol ciblant alors la persistance des symptômes positifs.
- La bithérapie était souvent en place depuis plus d'un an et la monothérapie n'était pas envisagée par la suite pour ces patients
- Les raisons de ces combinaisons sont la persistance des angoisses psychotiques que les associations benzodiazépine + neuroleptique n'ont pas réussi à traiter, ainsi que la constance des symptômes positifs
- L'entourage du patient incite aussi à la poursuite de ce traitement combiné

La diversité des symptômes schizophréniques peut expliquer l'utilisation de plusieurs neuroleptiques.

Les alliances thérapeutiques les plus retrouvées, lors de cette enquête, étaient (44) :

- 2 neuroleptiques typiques : HALDOL® + TERCIAN® par exemple
- 1 atypique + 1 typique : avec comme neuroleptique leader un atypique combiné à la Cyamémazine par exemple

Cependant on ne retrouve aucune étude scientifique démontrant une efficacité supérieure d'une de ces associations sur une autre.

Lors de cette étude deux cas de figure principaux étaient relevés dans le cadre des combinaisons neuroleptiques :

- persistance d'une angoisse psychotique insuffisamment contrôlée par l'ajout d'une benzodiazépine avec association préférentielle : atypique + Cyamémazine
- persistance d'une symptomatologie productive importante où l'association comprend un atypique et un classique type Fluphénazine ou Halopéridol

Est-il possible de mettre en place un protocole d'utilisation des neuroleptiques, c'est-à-dire de hiérarchiser l'utilisation des neuroleptiques et leurs associations ?

Une proposition est faite (44) suite à l'étude réalisée à Nantes sous forme d'arbre décisionnel visant à « planifier » les étapes de prise en charge médicamenteuse des décompensations schizophréniques ; c'est-à-dire lors d'une rechute chez un patient diagnostiqué schizophrène. Le premier essai d'une thérapeutique neuroleptique devrait se faire en monothérapie avec le choix soit d'un neuroleptique atypique, soit d'un classique, soit d'un NAP. Avant toute association, le prescripteur doit se demander si la posologie et la durée d'utilisation du neuroleptique étaient optimales.

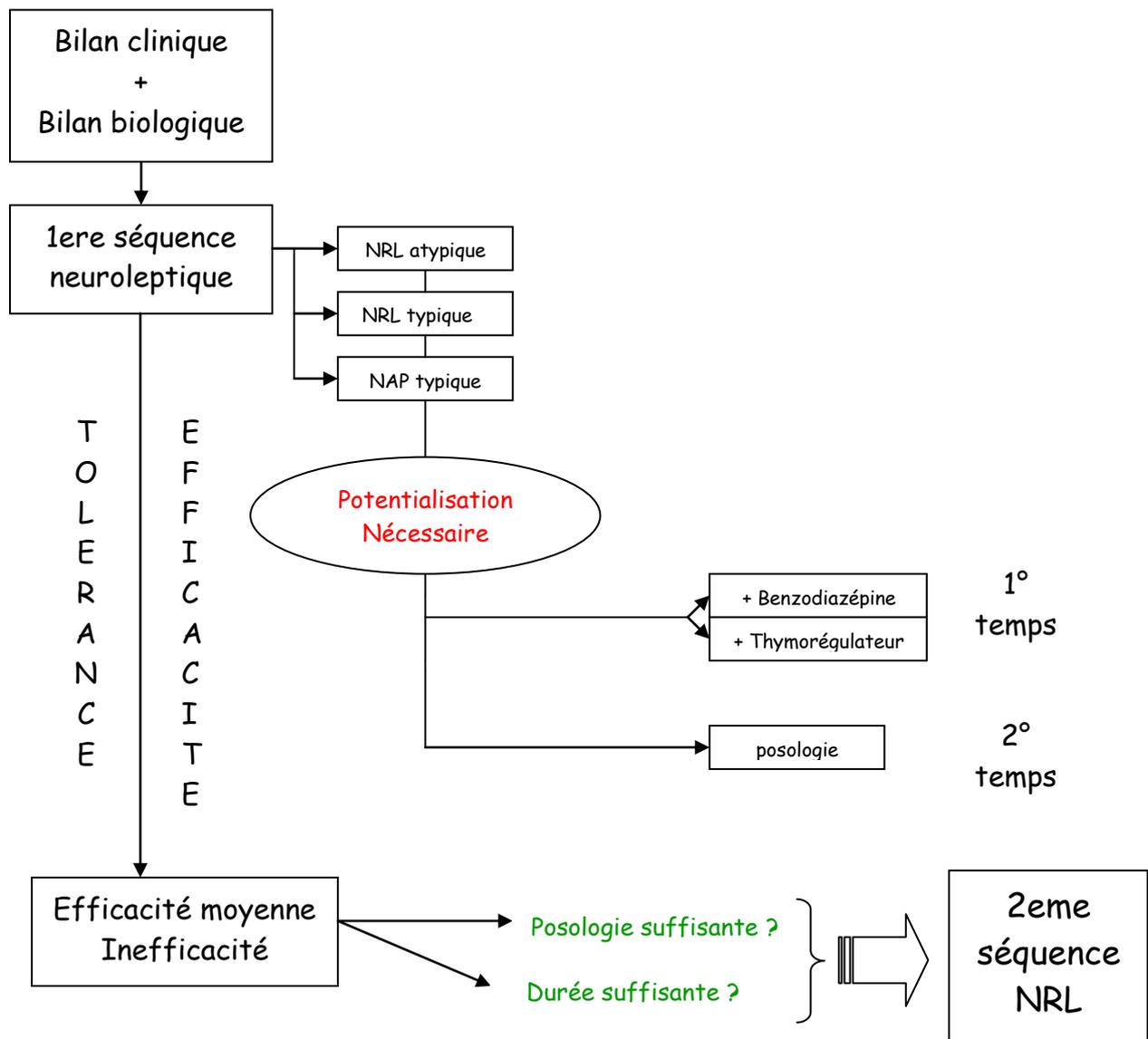


Fig 1 (a) : Arbre décisionnel hiérarchisant la stratégie thérapeutique lors d'un décompensation schizophrénique (44)

Seulement par la suite, si l'efficacité est moyenne on peut potentialiser l'action du neuroleptique en lui joignant une benzodiazépine ou un thymorégulateur.

La deuxième séquence neuroleptique se déroulera selon le même protocole, mais avec une autre molécule. Si celle-ci ne semble toujours pas suffisamment efficace et n'apaise pas de façon convaincante le patient, le prescripteur mettra en place une troisième séquence neuroleptique dont l'issue pourra être différente des deux premières.

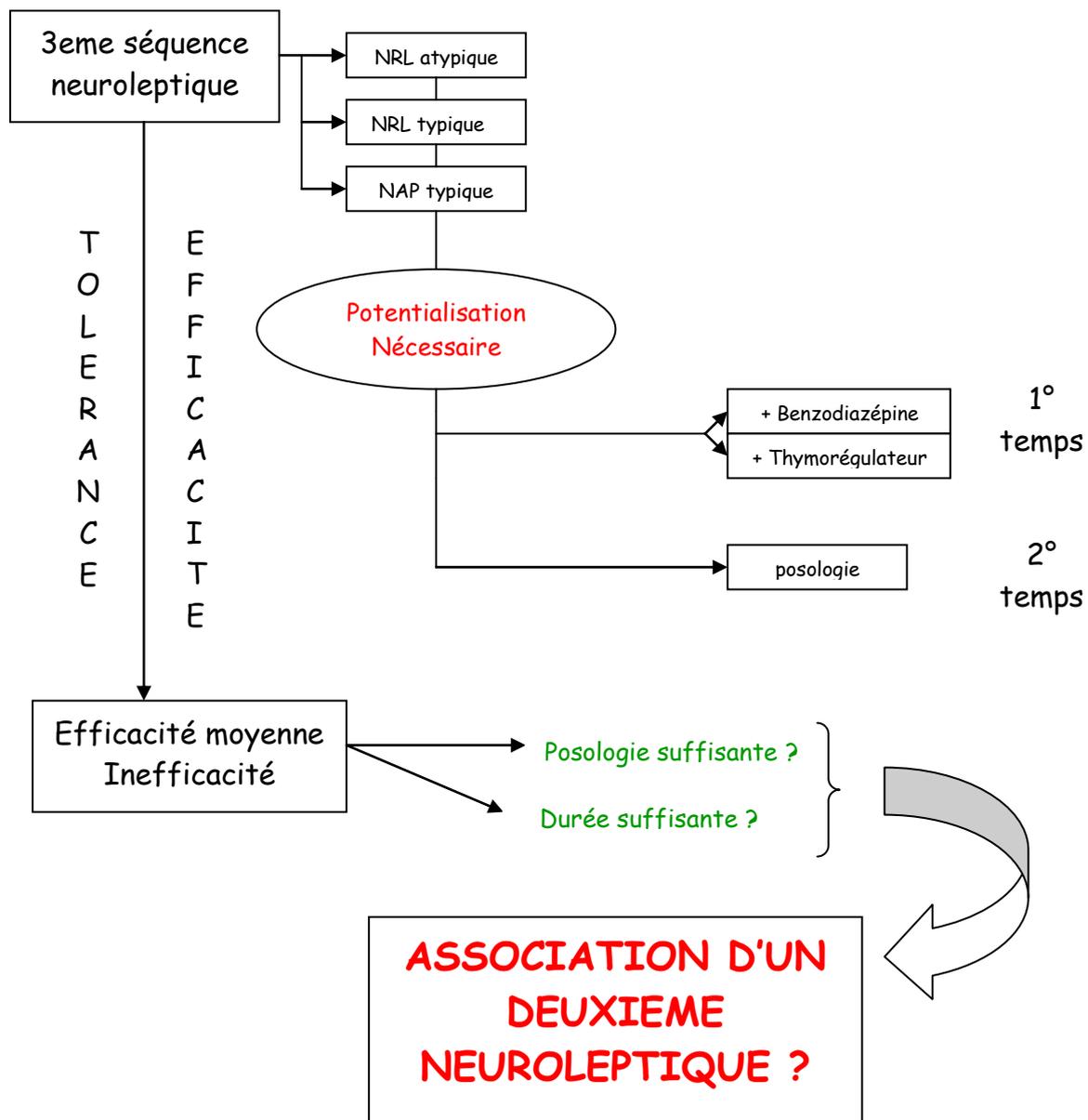


Fig 1 (b) : Arbre décisionnel hiérarchisant la stratégie thérapeutique lors d'un décompensation schizophrénique (44)

## 6. THESES SUR LE MEME THEME

Nous ne sommes bien évidemment pas les premiers à nous pencher sur l'association de neuroleptiques en chimiothérapie psychiatrique. De nombreux articles scientifiques évoquent déjà ce problème comme nous l'avons vu précédemment. Mais des thèses ont aussi déjà été élaborées sur ce sujet, thèses soutenues en 1988 et 1995. Il nous semble plus que pertinent de faire le comparatif avec ces travaux, afin d'analyser l'évolution des prescriptions de neuroleptiques en milieu hospitalier.

En 1988 (25), une enquête a été réalisée au CHS de Villejuif dans le cadre du stage de cinquième année hospitalo-universitaire par un étudiant en pharmacie. La question des combinaisons de neuroleptiques entre eux était déjà posée à l'époque alors que le choix thérapeutique était nettement plus mince qu'aujourd'hui. Cette étude relevait alors que 49% des patients recevaient au moins deux neuroleptiques, 30% des sujets n'étaient traités que par un médicament neuroleptique, et donc 21% de la population restante ne se voyait pas prescrire de neuroleptique.

En 1995 (10), cette thématique est de nouveau proposée pour l'élaboration d'une thèse, sachant que celle-ci ne tient toujours pas compte des antipsychotiques de seconde génération. Le taux de polythérapies neuroleptiques atteignait alors les 60,4%.

Ils en venaient tous deux à la même conclusion qui est que malgré les différentes recommandations, le prescripteur semble toujours préférer utiliser la spécificité de chaque molécule.

Les neuroleptiques de seconde génération n'apparaissent pas encore dans ces deux thèses, notre travail permet d'apporter ces renseignements supplémentaires.

## 3° PARTIE

ENQUETE AU SEIN DE L'HOPITAL  
PSYCHIATRIQUE ST JACQUES DE  
NANTES

## 1. BUT DE L'ETUDE

« Neuroleptique » ou « neuroleptiques » ?

Voilà la principale question que nous nous sommes posée au cours du stage en psychiatrie de 5<sup>o</sup> année hospitalo-universitaire.

Le but de cette enquête est donc de faire un état des lieux des prescriptions de traitement neuroleptique, c'est-à-dire d'analyser les ordonnances comportant des médicaments neuroleptiques afin de voir s'ils sont prescrits en mono ou polythérapie, et d'étudier les circonstances de ces éventuelles polychimiothérapies.

## 2. METHODE

Notre étude est transversale, c'est-à-dire que nous avons déterminé arbitrairement une date pour effectuer notre travail, ici le 4 septembre 2007.

D'une part il nous semblait plus aisé d'arrêter un jour pour réaliser cette enquête étant donné l'évolution parfois très rapide des traitements neuroleptiques (surtout en secteur fermé pour apaiser un patient particulièrement agité ou angoissé, par exemple). D'autre part, le but de notre étude est de faire un état des lieux, c'est-à-dire une coupe, une observation à un instant t d'une population donnée. De ce fait nous avons fixé aléatoirement cet instant t.

Il est à noter que nous pouvons d'ores et déjà émettre une critique sur cette méthode : un patient ayant un neuroleptique le 4 septembre pouvait très bien ne plus l'avoir le jour suivant, ou au contraire s'en voir prescrire un supplémentaire. Et inversement, des patients en bithérapie le jour j pouvaient ne plus l'être le lendemain.

Nous avons sélectionné les patients sur dossier en fonction uniquement du traitement qui leur était prescrit à la date déterminée. Tous les patients ayant au moins un médicament neuroleptique au jour du 4 septembre 2007 dans leur chimiothérapie étaient obligatoirement inclus dans l'étude.

Il est plus qu'important de mentionner à ce stade que nous avons choisi d'exclure de l'étude deux molécules apparentées aux neuroleptiques de part leur structure et de part leur action antagoniste dopaminergique :

- Le Métoprocloramide ou PRIMPERAN\*, bien évidemment non utilisé à des fins psychiatriques
- L'Alimémine ou THERALENE\*, jugeant que celui-ci n'était utilisé que pour ses propriétés sédatives

Il faut aussi noter que nous n'avons pas tenu compte des traitements « si besoin », ainsi que « en cas de refus de prise per os ». En effet, il est quasi impossible de retrouver dans les dossiers si ceux-ci ont été effectivement administrés ou non.

Toutes les prescriptions des patients hospitalisés le 4 septembre dans le secteur de Psychiatrie I ont été analysées. Jugeant le nombre de personnes incluses dans l'étude insuffisant, nous avons décidé d'étendre nos recherches au service de Psychiatrie II 3° Nord.

Il est important d'expliquer qu'en France les services de psychiatrie sont sectorialisés. C'est-à-dire que les patients nécessitant une hospitalisation sont dirigés vers tel ou tel secteur en fonction de leur adresse postale et non en fonction de leur pathologie. Cette remarque a sa pertinence ici car elle met en évidence le fait que nous sommes en présence de patients aux troubles variés et donc aux traitements tout aussi larges. Nous n'avons en aucun cas privilégié des pathologies lourdes et donc aux traitements conséquents, afin de ne pas influencer les résultats de notre enquête.

L'étude englobe donc 4 unités.

Les 3 unités du secteur de Psychiatrie I :

- L'hôpital de semaine : unité de 11 lits ouverte en permanence sur l'extérieur. Les patients y sont hospitalisés volontairement, du lundi au vendredi, et rentrent donc à leur domicile le week-end. (unité légère)
- Le 1°Est : unité de 10 lits fermée. (unité lourde, avec des CSI si besoin)
- Le 2°Ouest : unité de 23 lits semi-ouverte. (avec des CSI si besoin)

Et l'unité de Psychiatrie II 3°Nord : unité fermée de 23 lits (avec des CSI si besoin)

Il est à noter que le 2°Ouest et le 3°Nord accueillent de très nombreux patients institutionnalisés, c'est-à-dire hospitalisés à long terme.

Une fois la population à inclure dans l'étude déterminée à l'aide d'un premier questionnaire (annexe 1), nous avons étudié plus finement les différentes thérapeutiques neuroleptiques utilisées, en monothérapie, en bithérapie et même plus.

### 3. RESULTATS

#### a) Etude globale de notre population

➤ Nombre de patients inclus et thérapeutique neuroleptique administrée

Nous arrivons à un total de 67 patients hospitalisés le 4 septembre 2007 au sein de ces 4 unités psychiatriques. Le sexe ratio était de 41 hommes hospitalisés pour 26 femmes.

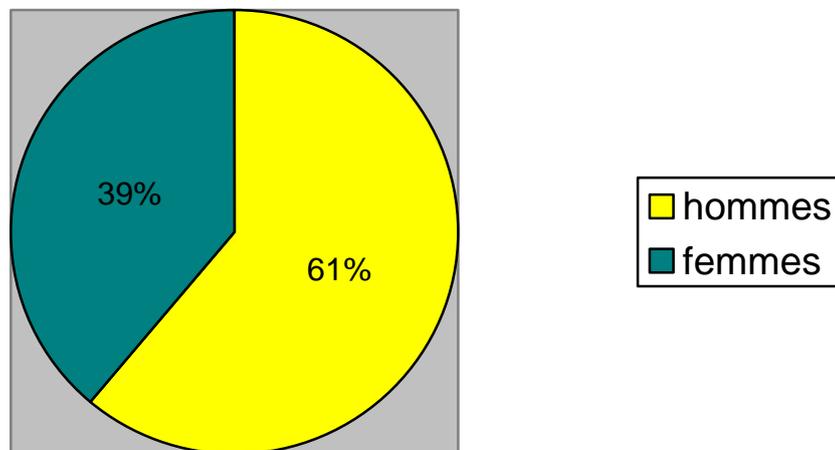


Fig 2: Répartition de la population étudiée en fonction du sexe

Si nous tenons uniquement compte de la population incluse dans notre enquête, c'est-à-dire des patients sous traitement neuroleptique, nous obtenons alors 59 personnes, 21 femmes pour 38 hommes.

Donc au jour du 4 septembre 2007, 59 patients prenaient au moins un médicament appartenant à la famille des neuroleptiques et pour 25 de ces patients, soit 42,4% de la population incluse dans l'étude, le traitement neuroleptique était au moins double.

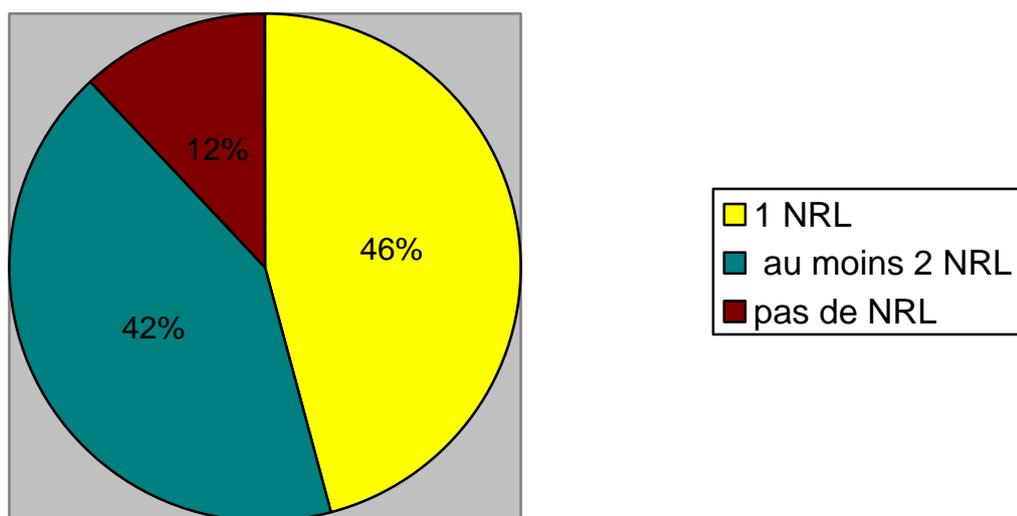


Fig 3: Répartition de la population étudiée en fonction de la thérapeutique neuroleptique prescrite

Par la suite, nous tiendrons uniquement compte de ces 59 patients sous prescription neuroleptique.

➤ Age de notre population

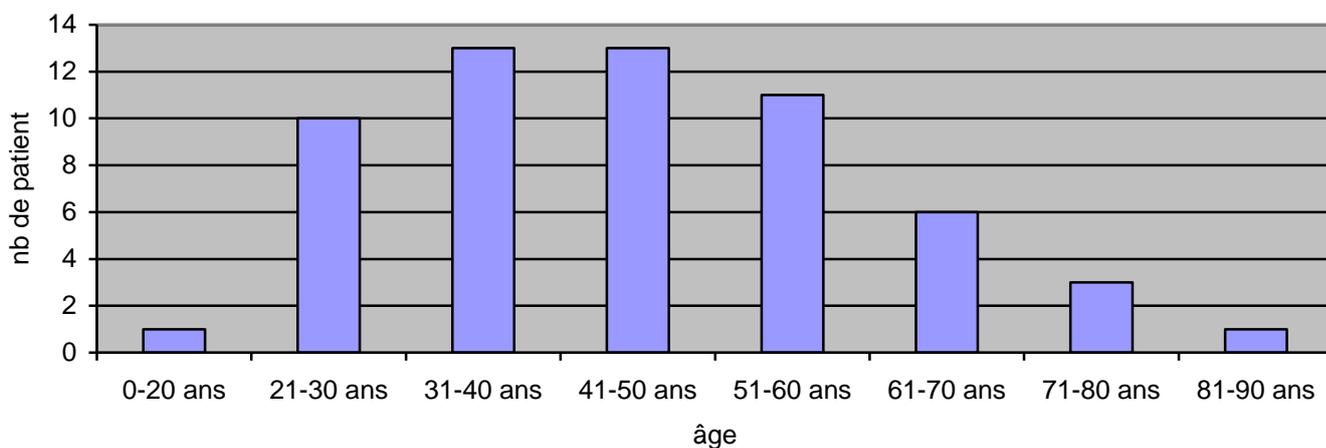


Fig 4: Répartition de la population par tranche d'âge

La répartition de la population suit une courbe de type Gaussienne, c'est-à-dire que l'âge des patients se distribue de façon homogène autour d'un pic qui serait ici la quarantaine.

➤ Ancienneté des troubles dont souffre notre population

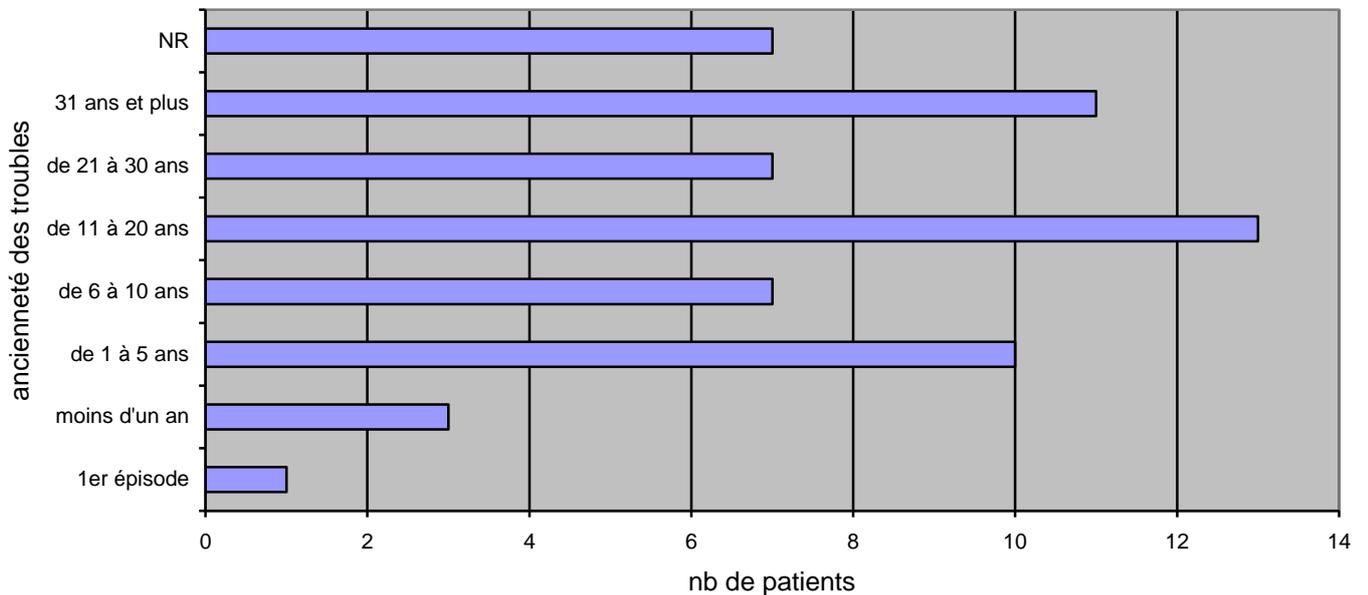


Fig 5: Répartition de la population en fonction de l'ancienneté des troubles psychiatriques

Nous avons ici tenu compte de la toute première date d'apparition des troubles que ce soit par le biais d'une première hospitalisation, d'une première consultation, ou de tout autre indice pouvant nous permettre de déterminer plus ou moins précisément le début des troubles psychiatriques de nos patients. Dans certains dossiers patients, il a été impossible de retrouver les informations concernant la genèse des troubles.

En majorité, 52%, nos patients ont des troubles vieux de plus de 10 ans. Et presque 20% de nos sujets souffrent de troubles psychiatriques évoluant depuis plus de 30 ans, ce sont généralement des personnes institutionnalisées.

➤ Nombre d'hospitalisation

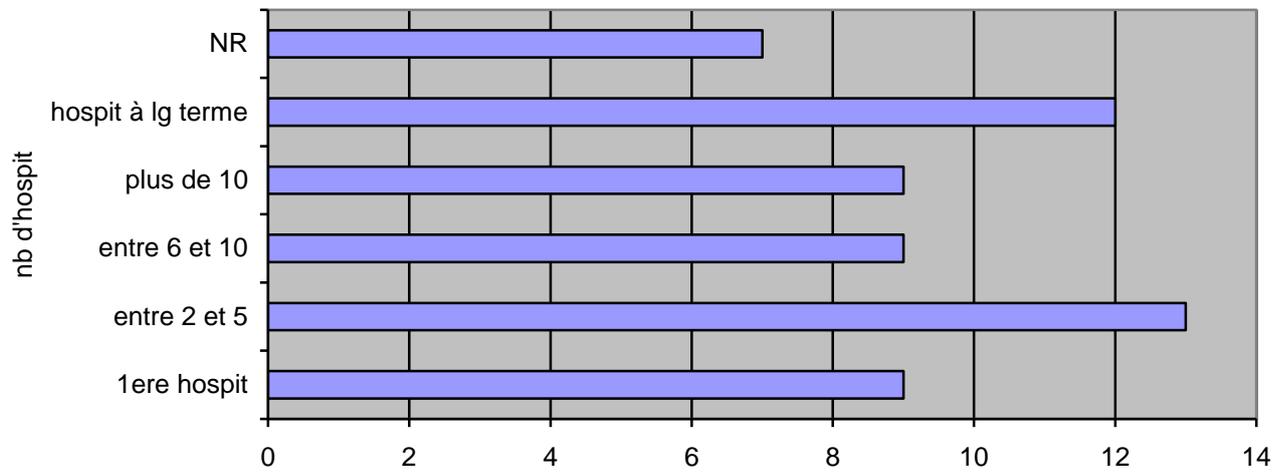


Fig 6: Répartition de la population en fonction du nombre d'hospitalisation

12 de nos patients sont institutionnalisés c'est-à-dire qu'ils sont hospitalisés à long terme soit sans prévision de sortie, soit dans l'attente d'un foyer, d'un appartement thérapeutique, ou d'une famille d'accueil. Ces patients correspondent en majorité à ceux ayant des troubles évoluant depuis plus de 20 ans.

Pour 9 de nos patients, il s'agissait ici d'une première hospitalisation. Ceux-ci étaient pour la plupart déjà suivis en ville ou en consultation ambulatoire, mais à la suite d'une décompensation, l'hospitalisation s'est avérée utile.

➤ Durée totale d'hospitalisation

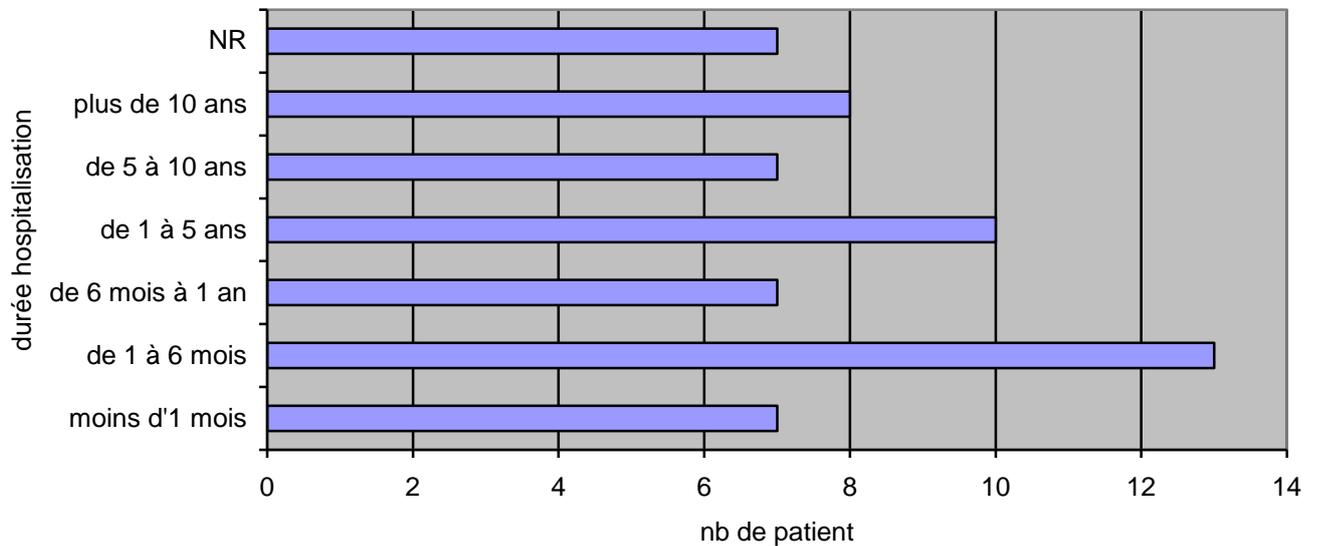


Fig 7: Répartition de la population en fonction de la durée totale d'hospitalisation

Il nous semble que cet item est plus pertinent que le précédent. En effet, dans notre étude est inclus un service où l'hospitalisation se fait à la semaine. Donc à chaque nouvelle semaine correspond administrativement une nouvelle hospitalisation. Cela fausse donc plus ou moins nos résultats car le nombre d'hospitalisation ne corrèle alors en rien avec la gravité des troubles. Il sera intéressant de faire le rapprochement par la suite entre le nombre de médicaments neuroleptiques prescrits et la durée de séjour hospitalier, nous le ferons dans l'analyse de nos associations.

➤ Niveau d'insertion professionnelle de notre population

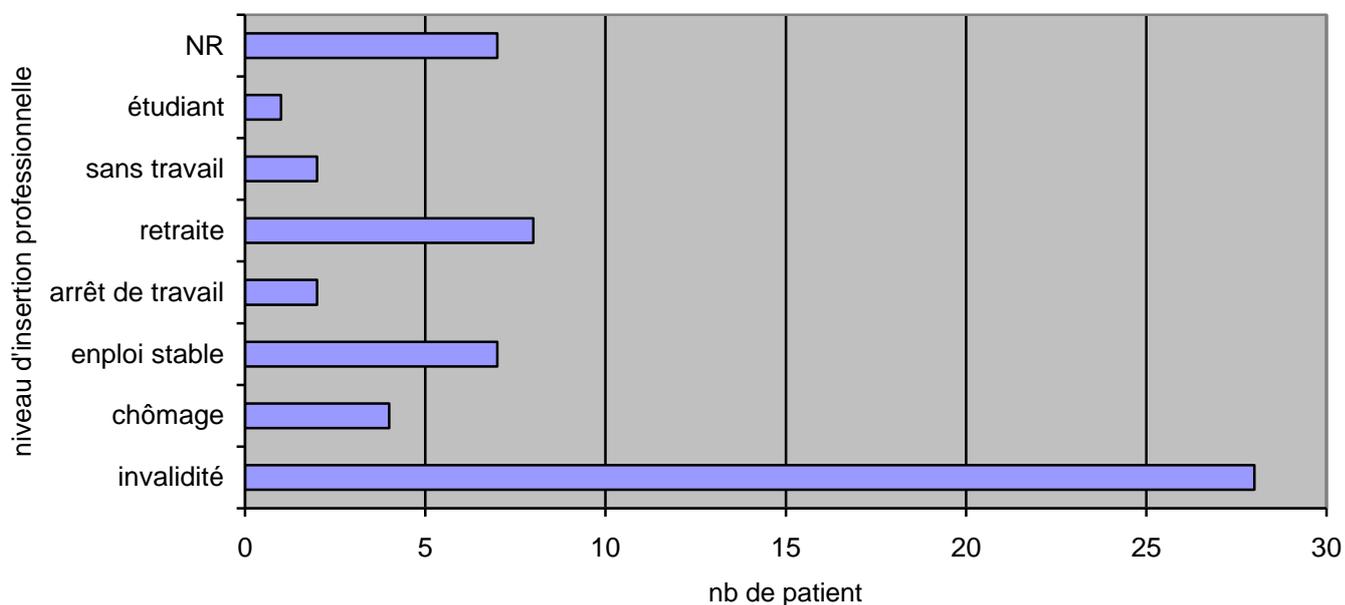


Fig 8: Répartition de la population en fonction du niveau d'insertion professionnelle

Une très grande majorité de notre population, 43%, est sans activité professionnelle ; étant dans l'incapacité de travailler, ils sont en invalidité totale ou permanente et touchent alors très souvent l'allocation adulte handicapé pour subvenir à leurs besoins. En revanche, d'autres ont un emploi stable ou en sont à la recherche. Nous retrouvons aussi des retraités en nombre non négligeable.

➤ Diagnostic clinique des différents troubles touchant notre population

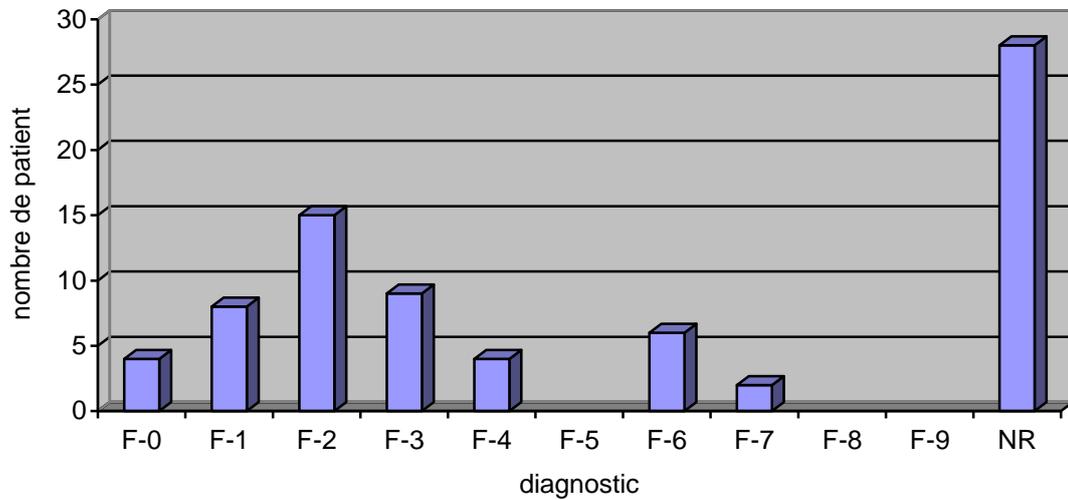


Fig 9: Répartition de la population en fonction du diagnostic

---

En psychiatrie, le diagnostic d'une maladie est posé par le biais de la cotation CIM-10 (Annexe 4), littéralement « classification internationale des maladies » (28). Il est à noter que tous les psychiatres n'utilisent pas forcément cette cotation, nous avons donc de nombreux patients non référencés dans cet item. Cependant un diagnostic était tout de même posé pour ces patients, mais sans l'aide de cet outil. Il sera pertinent, comme précédemment, de faire le parallèle entre diagnostique clinique et thérapeutique utilisée, surtout pour les polythérapies.

➤ Traitement psychotrope associé à la thérapie neuroleptique

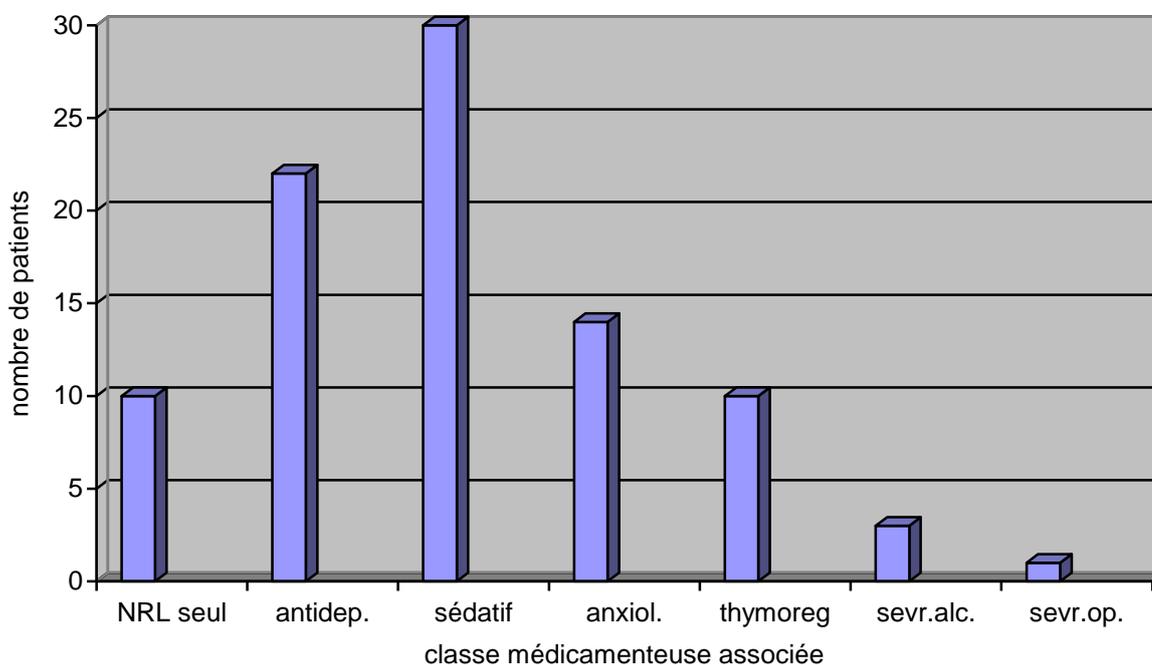


Fig 10: traitement psychotrope associé à la thérapie neuroleptique

17% des neuroleptiques sont prescrits en thérapie neuroleptique pure, c'est-à-dire qu'ils ne sont associés à aucun autre traitement psychotrope. Sur ces dix cas, on retrouve 6 associations de neuroleptiques combinant un neuroleptique atypique et un typique, ce dernier jouant alors le rôle de l'anxiolytique dans la plupart des cas au vue de la molécule et des doses administrées. 3 prescriptions sur ces 10 concernent un neuroleptique atypique, et seulement 1 sur 10 un neuroleptique typique (TERCIAN® au coucher).

Dans 37,2% des cas, la thérapie neuroleptique est associée à un traitement antidépresseur. Presque 23,7% des neuroleptiques se voient coprescrire une molécule anxiolytique. Que ce soit une benzodiazépine ou un antihistaminique, les prescriptions sont hétérogènes. 50,8% des antipsychotiques sont combinés à un médicament à visée hypnotique. On retrouve principalement des apparentés aux benzodiazépines (STILNOX®, IMOVANE®), ou des benzodiazépines bien évidemment administrés le soir au coucher, ou encore l'Alimémazine.

17% des neuroleptiques sont associés à médicament thymorégulateur, DEPAMIDE® et DEPAKOTE® sont très largement préférés. On retrouve 3 fois sur ces 10 cas, l'association du LEPONEX® avec un thymorégulateur, idem pour le CLOPIXOL®.

Dans notre population de patients, nous ne retrouvons que 3 patients en période de sevrage alcoolique, et un seul sous médicament substitutif aux opiacées.

## b) Thérapies neuroleptiques utilisées

Toutes les prescriptions neuroleptiques, mono, bi, et trithérapie, sont répertoriées dans un tableau annexé (Annexe 5).

### ➤ MONOTHERAPIES NEUROLEPTIQUES

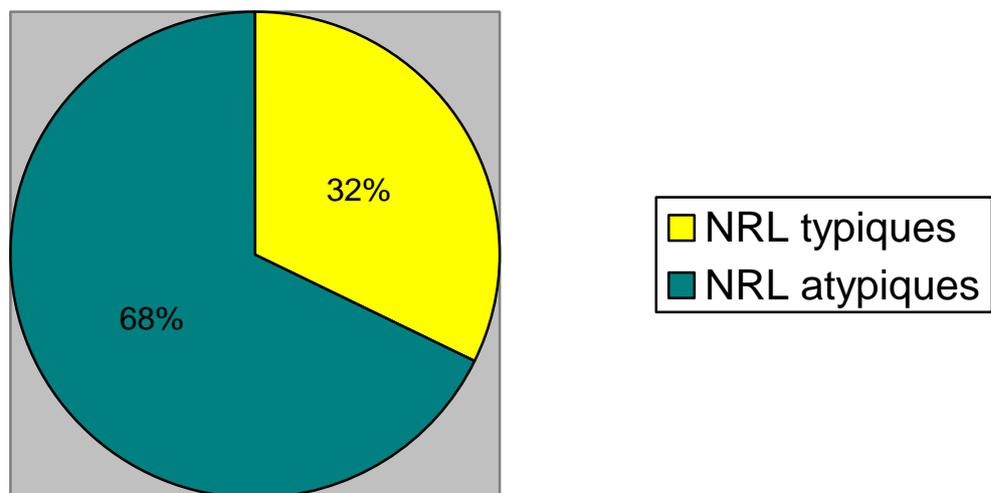


Fig 11: Distribution de la population en fonction du type de neuroleptique prescrit

34 patients ne reçoivent qu'un seul médicament neuroleptique. Parmi eux, 11 (soit 32%) sont traités par un neuroleptique typique, et donc les 23 autres (soit 68%) par un neuroleptique atypique. Cette répartition en faveur des neuroleptiques de seconde génération est justifiée par le fait qu'ils entraînent moins d'effets secondaires que ceux de première génération.

Etudions cette distribution plus précisément.

- Traitement par un neuroleptique typique

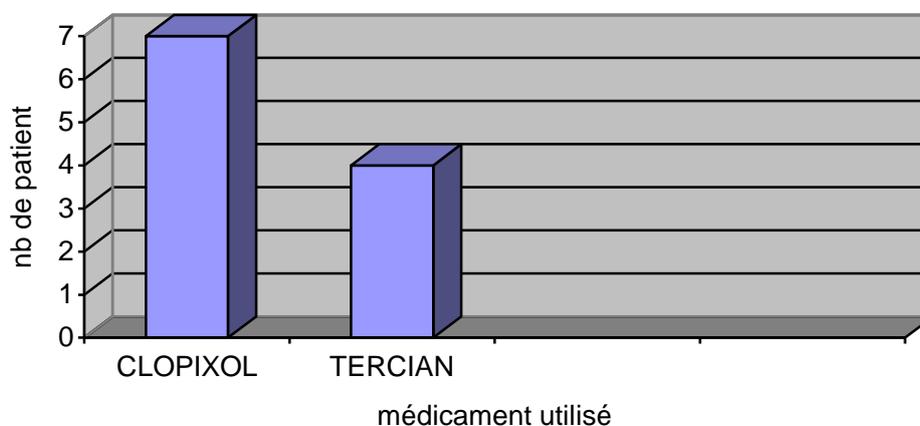


Fig 12: Neuroleptiques typiques prescrits

Cette distribution est étonnante. Il est assez troublant de ne retrouver que deux molécules prescrites en monothérapie.

On peut évidemment supposer que le TERCIAN® utilisé seul à des posologies relativement faibles (100 mg/j maximum pour nos 4 patients, sachant que la posologie adulte peut aller jusqu'à 600 mg/j), est choisi ici pour ses propriétés plus anxiolytiques et sédatives qu'antipsychotiques.

De plus, il est net ici que les habitudes du prescripteur tiennent une place importante dans le choix de la thérapeutique. En effet 5 des 7 traitements par CLOPIXOL® étaient prescrits dans un seul et même service. Comme réponse à cette remarque, un psychiatre m'a fait relevé que l'on utilise d'autant mieux les molécules que l'on connaît bien et sur lesquelles on a un recul suffisant.

- Traitement par un neuroleptique atypique

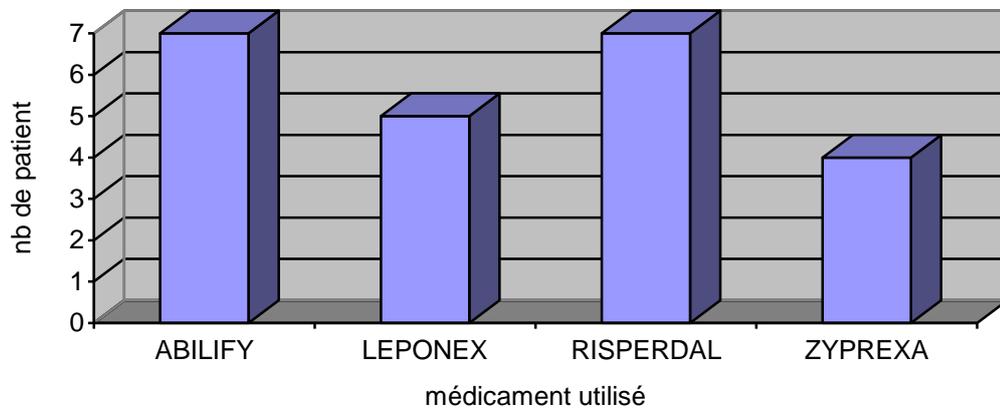


Fig 13: Neuroleptiques atypiques prescrits

La distribution est homogène. Nous notons d'emblée qu'il n'y avait aucun traitement en monothérapie par le LOXAPAC®.

On peut être surpris de l'importance de l'ABILIFY® dans le choix thérapeutique des prescripteurs. Cette molécule étant relativement récente, nous avons peu de recul sur son utilisation, son mécanisme d'action est encore mal connu et son coût onéreux (113,17€ la boîte de 28 comprimés). On aurait pu alors s'attendre à une prescription plus restreinte de ce médicament.

On note aussi logiquement moins de traitement sous LEPONEX®, celui-ci étant réservé aux schizophrénies résistantes. Et sous ZYPREXA®, du fait de son effet secondaire principal (prise de poids importante) souvent mal toléré par les patients.

Le RISPERDAL® reste le médicament le plus prescrit, il est choisi à 30% par les prescripteurs lorsque ceux-ci privilégient une monothérapie avec un neuroleptique atypique.

## ➤ BITHERAPIES NEUROLEPTIQUES

Il nous semble important de mentionner dès à présent que les patients recevant une bithérapie ont des caractéristiques en commun. Ce sont plus fréquemment des hommes, 68,2% contre 31,8% de femmes. Ces hommes approchent la cinquantaine, sont presque tous en invalidité, et leurs troubles datent de plus de 20 ans en grande majorité. Leurs hospitalisations sont fréquentes et bon nombre d'entre eux sont institutionnalisés.

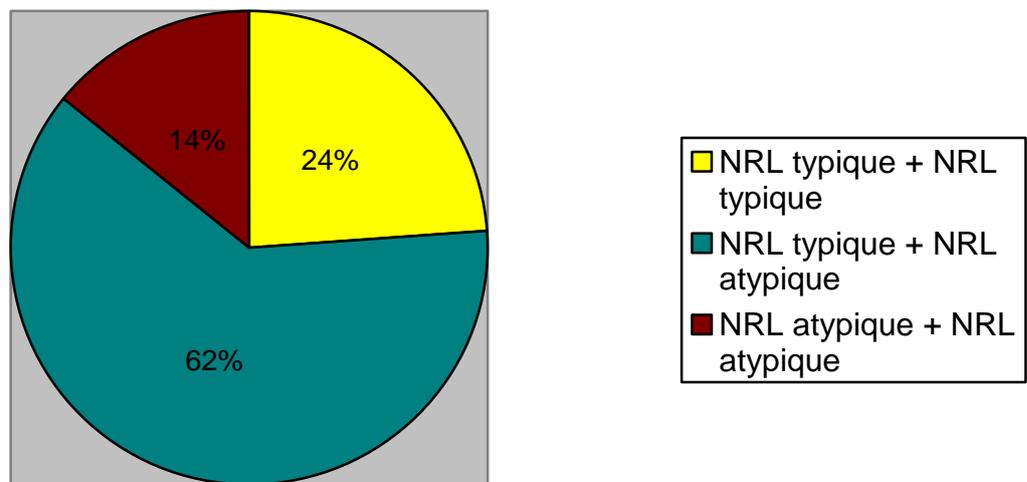


Fig 14: Distribution des patients sous bithérapie en fonction de l'association utilisée

On observe une nette prédominance de l'association d'un neuroleptique typique avec un atypique (62%), sur l'association de deux neuroleptiques typiques (24%) et de deux neuroleptiques atypiques (14%).

Ces données sont à rapprocher des résultats d'études que nous avons vu précédemment dans notre revue de la littérature.

- Bithérapie de deux neuroleptiques typiques

Ces combinaisons sont retrouvées dans 3 secteurs sur 4. Majoritairement, c'est l'Halopéridol qui est le plus souvent combiné à un autre neuroleptique, atypique et typique confondus (43%).

On retrouve 4 associations différentes :

- HALDOL® + TERCIAN®
- PIPORTIL® + NOZINAN®
- FLUANXOL® + NOZINAN®
- CLOPIXOL® + TERCIAN®

Il s'agit pour les deux premières de ces associations, d'une combinaison de deux molécules à action antipsychotique franche, aux vues des doses administrées.

Pour les deux autres, nous sommes en présence de combinaisons d'un neuroleptique leader à action franche antipsychotique en vue d'une diminution du délire, de l'agressivité, de la discordance, de la psychorigidité ; à un neuroleptique plutôt anxiolytique, surtout aux vues des posologies utilisées (200 mg au maximum par jour). Il est « drôle » d'associer un autre neuroleptique surtout si ce n'est que pour provoquer une anxiolyse et une sédation.

Pourquoi ne pas privilégier une autre classe médicamenteuse ? On éviterait ainsi effet secondaire et interaction médicamenteuse.

Cette réflexion sera communiquée aux différents prescripteurs lors de notre questionnaire sur les méthodes de prescription des neuroleptiques.

- Bithérapie d'un neuroleptique typique et d'un atypique

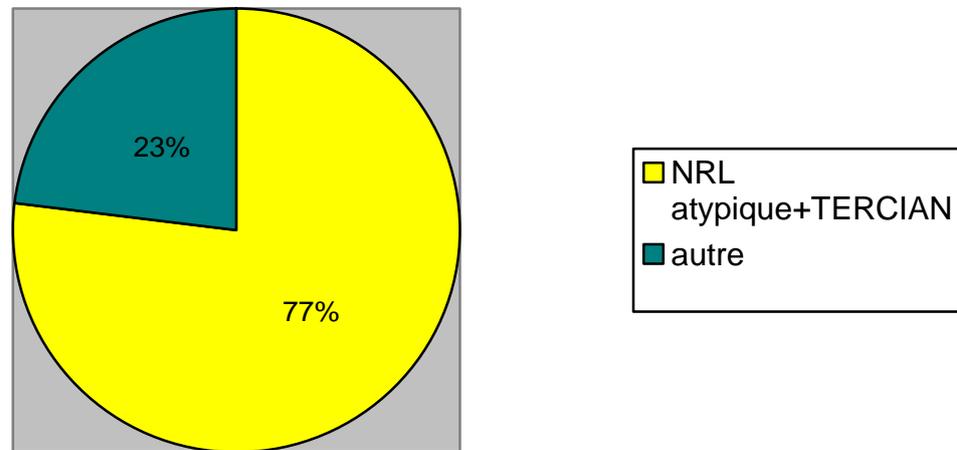


Fig 15: Prépondérance de l'association atypique et TERCIAN dans les combinaisons atypique et typique

Ces associations sont prescrites dans tous les secteurs concernés par l'étude.

Nous rejoignons ici la remarque faite précédemment. Le TERCIAN® est très souvent joint à une thérapeutique neuroleptique à action antipsychotique franche, pour ses propriétés anxiolytiques.

Nous nous posons alors toujours la même question : Pourquoi choisir d'associer un neuroleptique si ce n'est que l'anxiolyse qui est recherchée ? Nous tenterons d'y répondre plus tard.

La Risperidone est principalement combinée (41,2%) à un autre neuroleptique.

Sur 14 prescriptions combinées d'un neuroleptique typique et d'un atypique, on retrouve pour 8 d'entre elles, soit 57%, une association RISPERSDAL® et TERCIAN® ; pour 3 d'entre elles, soit 21%, on retrouve une association ZYPREXA® et TERCIAN®.

Pour les autres, nous ne retrouvons que des cas uniques : SOLIAN® + CLOPIXOL®, LARGACTIL® + LOXAPAC®, RISPERSDAL® + NOZINAN, HALDOL® + ZYPREXA® et LEPONEX® + TERCIAN®.

- Bithérapie de deux neuroleptiques atypiques

Il est troublant de remarquer ici que toutes ces associations étaient prescrites dans un seul et même service, par un seul et même médecin.

On retrouve 3 associations différentes :

- LEPONEX® + RISPERDAL®
- LEPONEX® + ABILIFY®
- LOXAPAC® + ABILIFY®

Pour nos deux associations comprenant du LEPONEX®, il ne s'agissait pas d'une période de relais. Le traitement par Clozapine était instauré depuis quelques temps mais celui-ci semblait toujours insuffisamment efficace, alors un autre neuroleptique à action antipsychotique a été joint. Ces combinaisons ne sont donc pas conjoncturelles mais bien mises en place au long terme.

Quant à l'association avec la Loxapine, on pourrait penser qu'elle est utilisée pour ses propriétés anxiolytiques, comme nous l'avons déjà vu avec les neuroleptiques de première génération. Ici, les doses administrées sont de 360mg par jour et ne reflètent donc pas du tout un traitement anxiolytique. De telles posologies (même supra thérapeutiques ici car pour les adultes on recommande 300mg par jour maximum) sont utilisées pour parvenir à une action antihallucinoïde franche.

Donc contrairement à ce qui a pu être noté précédemment, ces associations sont bien des associations de deux molécules antipsychotiques.

Il est pertinent de faire remarquer que le clinicien se doit de ne pas oublier qu'actuellement aucune stratégie d'adjonction d'un atypique à la Clozapine n'a clairement été étayée (24).

## ➤ ASSOCIATIONS DE PLUS DE 2 NEUROLEPTIQUES - ETUDE AU CAS PAR CAS

Nous avons 3 patients dans ce cas, 2 hommes pour 1 femme, 2 d'entre eux ont la trentaine, le troisième approche les 65 ans. Ils sont tous les trois en invalidité permanente, mais l'ancienneté de leurs troubles et leurs durées d'hospitalisations sont très variables.

### ▪ RISPERDAL® + LEPONEX® + CLOPIXOL® + NOZINAN®

C'est une femme de 35 ans, hospitalisée en totalité durant 9 mois. Elle réside en unité fermée. Elle est diagnostiquée F 20.0 selon la cotation CIM-10. Il s'agit ici d'une mise en place de traitement par LEPONEX®. Le RISPERDAL® est diminué peu à peu avant d'être complètement retiré du traitement. CLOPIXOL® et NOZINAN® persisteront par la suite, et sont à des posologies trop fortes pour être uniquement anxiolytiques. Même si celui-ci ne fait pas parti de notre enquête, le THERALENE® est aussi administré à cette patiente !! Un autre anxiolytique est aussi combiné. C'est un traitement neuroleptique pur, il n'y a pas d'antidépresseur ou de thymorégulateur. Tous les neuroleptiques ont déjà été tentés chez elle, sur des périodes plus ou moins longues. Devant cette résistance, la mise en place du LEPONEX® semble légitime et même obligatoire.

### ▪ LEPONEX® + LOXAPAC® + NOZINAN®

Il s'agit d'un homme de 32 ans, qui a connu une décompensation schizophrénique à l'âge de 20 ans. Il souffre de schizophrénie paranoïde évolutive résistante. Il est hospitalisé de façon permanente depuis plus de 5 ans. Le LEPONEX® est prescrit à dose très importante (800mg par jour), associé à des posologies élevées de LOXAPAC® (300 mg par jour) et de NOZINAN® (200mg par jour). Il a en plus du THERALENE® au coucher. Il se voit prescrire un double traitement correcteur, anticholinergique et laxatif. De plus ce patient subit des séances d'électro-convulsivo-thérapie, potentialisant l'action des médicaments. Malgré cette thérapeutique lourde, le patient ne répond que partiellement au traitement et n'est toujours pas stabilisé. Il n'a pas d'autre traitement psychotrope de prescrit.

### ▪ ABILIFY® + HALDOL® + TERCIAN®

Cet homme de 63 ans hospitalisé au long cours depuis bientôt 10 ans, est traité par 6 ampoules d'HALDOL DECANOAS® toutes les 4 semaines, soit la posologie maximale pour ce produit. Le TERCIAN® est prescrit comme anxiolytique. L'ABILIFY® a été introduit en dernier, car malgré le

traitement de fond, une très forte agressivité persistait chez ce patient. L'amélioration a été très nette avec l'ajout de ce troisième neuroleptique, et la tolérance reste bonne.

Ces polychimiothérapies sont extrêmement lourdes en lien avec des troubles schizophréniques résistants à de simples monothérapies neuroleptiques.

➤ CAS PARTICULIER : association de deux formes galéniques différentes

C'est-à-dire que le patient n'est traité que par une seule molécule mais celle-ci est administrée par voie orale et sous forme retard en injectable.

Quel est l'intérêt de cette méthode ?

Si l'on administre à doses maximales un neuroleptique par voie injectable, quelle pertinence y a-t'il à l'administrer en plus par voie orale ? On peut comprendre l'intérêt pour des patients tolérants bien de telles posologies et présentant une amélioration, mais tout en sachant qu'il n'y a pas d'AMM validant ces pratiques. Le risque principal étant de majorer les effets indésirables et de sédaté plus que de raison notre patient.

Cependant, un argument en faveur de cette méthode peut être ici avancé : Soni et al. (37) ont décrit un taux élevé de rechutes chez des patients recevant le même neuroleptique per os et en NAP lors de l'essai du passage à la seule forme retard, malgré des doses équivalentes administrées.

### c) Traitement neuroleptique et effets indésirables

Tableau 1 : Prescription de traitement correcteur en fonction de la thérapeutique neuroleptique administrée

NRL	TRAITEMENTS CORRECTEURS POUR...			
	SEP	CONSTIPATION	BOUCHE SECHE	HYPOTENSION
1 atypique	4/23 Soit 17,4%	9/23 Soit 39,1%	3/23 Soit 13,0%	3/23 Soit 13,0%
1 typique	1/11 Soit 9,1%	5/11 Soit 45,5%	-	-
atypique + atypique	1/3 Soit 33,3%	2/3 Soit 66,6%	1/3 Soit 33,3%	-
atypique + typique	2/14 Soit 14,3%	1/14 Soit 7,1%	1/14 Soit 7,1%	1/14 Soit 7,1%
typique + typique	3/4 Soit 75,0%	2/4 Soit 50,0%	1/4 Soit 25,0%	-

- Pour le traitement des syndromes extrapyramidaux, nous avons tenu compte de médicaments anticholinergiques comme ARTANE®, PARKINANE®, AKINETON®, LEPTICUR® qui ont l'AMM pour diminuer ces syndromes pseudo-parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Il est étonnant de voir ici que ces traitements correcteurs sont plus prescrits avec des neuroleptiques atypiques que typiques, alors qu'ils sont censés entraîner peu voir pas ces effets indésirables. On retrouve par contre une certaine logique par la suite : une association de neuroleptiques atypiques entraînera plus de risque de dyskinésie qu'une thérapeutique d'atypique seul ; une association de neuroleptiques typiques entraînera plus de risque de dyskinésie qu'une thérapeutique typique seule. De plus les combinaisons de neuroleptiques typiques se voient beaucoup plus souvent associés un médicament anticholinergique que les combinaisons d'antipsychotiques atypiques.
- Pour pallier la constipation très souvent occasionnée par les antipsychotiques, il est souvent administré des accélérateurs de transit aussi bien par voie orale type FORLAX®, que par voie rectale comme les suppositoires EDUCTYL®. Les neuroleptiques classiques semblent entraîner plus souvent ce type de soucis, mais la tendance est inversée lors d'association. Il faut noter ici

que la sédentarité avérée des patients hospitalisés n'améliore en rien le risque de constipation. Une association de neuroleptiques de première génération entraînera plus de risque de constipation que l'utilisation d'un neuroleptique classique en monothérapie. De même, une association de neuroleptiques de seconde génération entraînera plus de risque de constipation que l'utilisation d'un neuroleptique atypique en monothérapie.

- Nous avons tenu compte pour diminuer les effets de bouche sèche des traitements sialagogues per os comme le SULFARLEM S25®, et des traitements locaux de substituts salivaires type ARTISIAL®. La tendance semble illogique par rapport à la définition des antipsychotiques de seconde génération, ils semblent aussi bien en monothérapie qu'en bithérapie entraîner plus souvent ce type d'effet indésirable. De façon identique à l'item précédent, une association de neuroleptiques typiques entraînera plus de risque de sensation de bouche sèche que l'utilisation d'un neuroleptique typique seul. Et une association de neuroleptiques de deuxième génération entraînera plus de risque de sensation de bouche sèche que l'utilisation d'un antipsychotique atypique en monothérapie.
- L'hypotension est engendrée aussi par l'utilisation des neuroleptiques. Des médicaments comme GUTRON®, SEGLOR® ou HEPTAMYL® sont alors prescrits pour diminuer ces effets. Là encore les résultats ne semblent pas en accord avec le profil de théorie connue, les atypiques semblent engendrer plus souvent de telles conséquences.

Nos résultats ne sont pas toujours convaincants et ne correspondent pas toujours à l'index théorique attendu.

Peut-être notre échantillon est-il trop petit ? Peut-être ces traitements correcteurs n'ont pas été prescrits à bon escient ? En effet, il a été relevé dans de nombreux dossiers la prescription d'anticholinergiques sur quelques jours, puis retirés du traitement, puis réintégrés.

Il faut tout de même noter que globalement les associations d'antipsychotiques entraînent plus de risque de SEP (28,6% versus 14,7%) et plus de syndrome de bouche sèche (14,3% versus 13,0%) que les monothérapies de neuroleptiques. De plus, les combinaisons de deux molécules appartenant à la même génération semblent engendrer plus fréquemment des effets indésirables en terme de SEP, de constipation et de bouche sèche que les associations typique et atypique.

Il est intéressant de mentionner aussi que 100% des patients traités par des associations de plus de deux antipsychotiques se voyaient prescrire un médicament anticholinergique afin de pallier les désagréments des syndromes extrapyramidaux.

Majoritairement, plus le nombre de neuroleptique administré chez une même personne augmente plus les effets indésirables augmentent aussi. Et donc le nombre de médicament correcteur augmentera. Ceci pouvant diminuer considérablement l'observance du patient.

Nous remarquerons qu'une des RMO précitée est tout à fait respectée. Nous ne sommes jamais en présence d'une prescription concomitante de deux médicaments correcteurs anticholinergiques.

#### 4. ANALYSE DE L'ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES

##### a) Polythérapie et durée d'hospitalisation

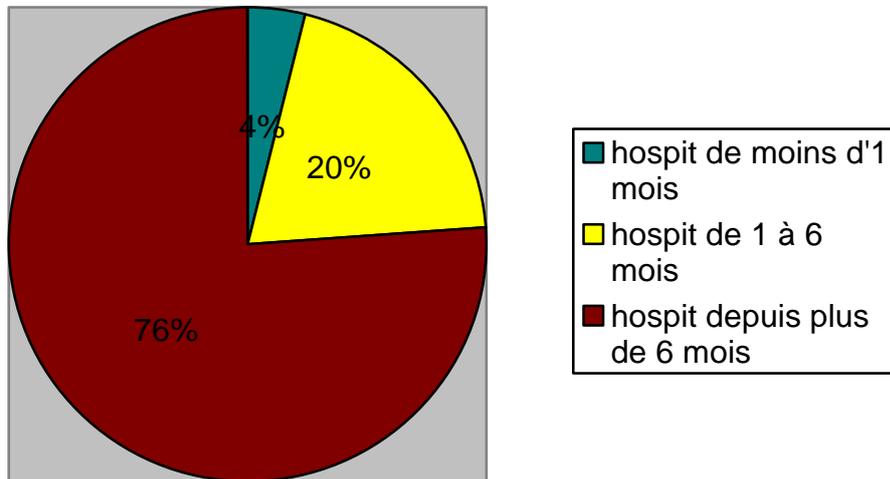


Fig 16: Distribution des bithérapies neuroleptiques en fonction de la durée d'hospitalisation

Plus le temps d'hospitalisation est long, plus la part des combinaisons neuroleptiques est importante. Est-ce l'association d'antipsychotiques qui entraîne un allongement du temps de séjour (comme vu précédemment dans différentes études) ?

Ou au contraire, est-ce la résistance au seul neuroleptique prescrit qui oblige à garder plus longtemps un patient hospitalisé avant de trouver la thérapeutique adaptée ? Ces deux hypothèses peuvent être émises.

Pour les hospitalisations d'une durée supérieure à 6 mois, nous retrouvons logiquement nos trois patients traités par plus de deux neuroleptiques. Nous avons 44% d'association typique et atypique, 12% de combinaison atypique et atypique, et 8% de typique et typique.

Pour les sujets hospitalisés depuis moins de 6 mois, nous ne retrouvons que des prescriptions d'associations atypique et typique, avec majoritairement le TERCIAN® comme deuxième neuroleptique. Pour le patient en bithérapie et hospitalisé depuis moins d'1 mois, il s'agit d'une association au TERCIAN® à faible dose au coucher.

Donc plus les hospitalisations sont longues, plus le risque de prescription de combinaisons antipsychotiques est important. De plus les molécules associées sont à visée antipsychotique (et pas uniquement anxiolytique ou sédatif) et sont utilisées à des doses importantes.

## b) Polythérapie et diagnostic clinique

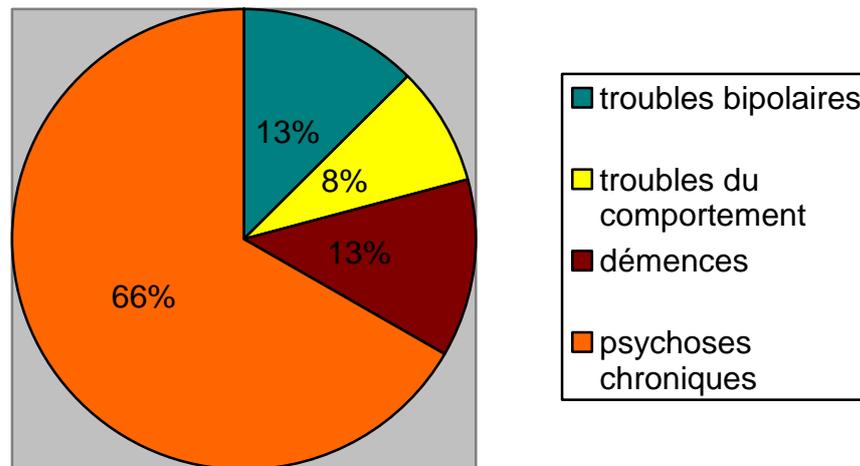


Fig 17: Distribution des polythérapies neuroleptiques en fonction du diagnostic

Notre échantillon est composé de 25 patients, soit tous ceux sous polythérapie neuroleptique inclus dans notre étude.

Nous retrouvons majoritairement des associations neuroleptiques prescrites pour traiter des psychoses chroniques. Cependant si l'on se réfère à la définition du terme psychose on peut alors considérer que les démences organiques (ici alcooliques et frontales), les troubles bipolaires (encore appelés Psychoses Maniaco-Dépressives), et les troubles du comportement sont considérés comme des psychoses. En effet, les psychoses sont définies comme des maladies mentales graves atteignant globalement la personnalité du patient et justifiant le plus souvent une prise en charge thérapeutique intensive avec parfois la nécessité d'une hospitalisation contre le gré du patient (30).

Donc on peut en conclure que 100% des associations de neuroleptiques sont prescrites dans le cadre de psychoses.

Mais, nous l'avons vu, toutes les associations de neuroleptiques ne se «valent» pas.

Nous allons différencier les associations d'un neuroleptique typique ou atypique à action antipsychotique franche et d'un neuroleptique à visée uniquement anxiolytique, des associations de deux neuroleptiques à visée antipsychotique, et ainsi déterminer leurs indications de prescription.

Nous donnons ici plus d'importance à la dose du médicament administré qu'à la molécule elle-même. Car comme nous l'avons vu précédemment, un même neuroleptique peut avoir des propriétés différentes en fonction de sa posologie.

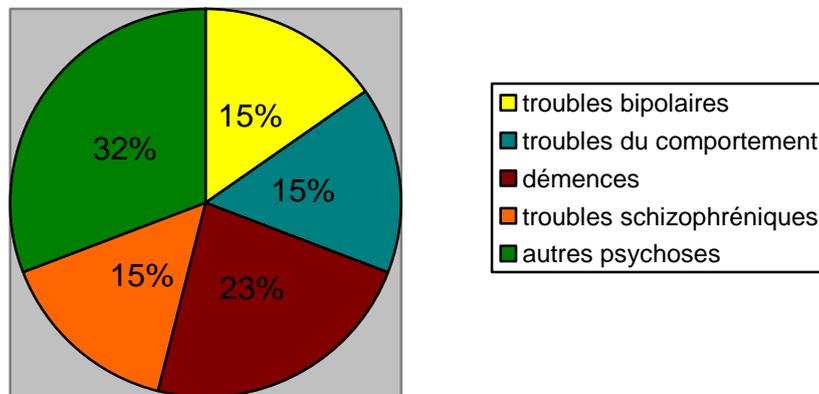


Fig 18 : Distribution des associations d'un NRL à action antipsychotique et d'un NRL à action anxiolytique en fonction du diagnostic (13 patients)

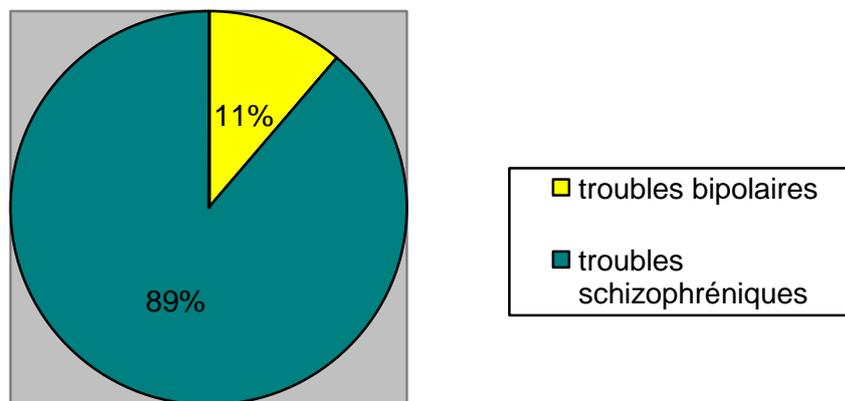


Fig 19 : Distribution des associations de 2 NRL à action antipsychotique en fonction du diagnostic (9 patients)

De plus, toutes les associations de plus de deux neuroleptiques étaient prescrites dans le cadre de schizophrénie évolutive résistante.

On peut affirmer alors, que les polythérapies neuroleptiques composées de plusieurs molécules aux mêmes effets antipsychotiques ( visant à la diminution du délire, de l'agressivité, de la discordance) sont prescrites en quasi totalité dans le cadre de schizophrénie, définie comme une psychose grave survenant chez l'adulte jeune, habituellement chronique, cliniquement caractérisée par des signes de

dissociation mentale, de discordance affective et d'activité délirante incohérente, entraînant généralement une rupture de contact avec le monde extérieur et un repli autistique (30).

Nous pourrions donc éventuellement retenir la schizophrénie comme indication empirique des associations de médicaments neuroleptiques à visée antipsychotique, si bien sûr celle-ci est évolutive et résistante aux traitements de première intention.

Les autres associations, composées d'un neuroleptique à action antipsychotique et d'un neuroleptique à visée uniquement anxiolytique et sédatrice, sont privilégiées pour traiter des pathologies moins graves, comme les troubles bipolaires, les troubles du comportement, les démences et autres psychoses (troubles du développement, de la personnalité...)

Il persiste tout de même quelques interrogations sur certaines prescriptions neuroleptiques. Nous remarquons, par exemple, la prescription de LEPONEX®, en association, dans une démence alcoolique. Alors que cet antipsychotique a une AMM uniquement validée pour les schizophrénies résistantes, c'est-à-dire d'évolution longue et n'ayant pas été traitées par 3 cures de neuroleptiques différents. Nous pouvons alors nous interroger sur l'efficacité et la pertinence de telles stratégies.

### c) Instauration, objectifs et conséquences des polythérapies

Au-delà de la prescription des neuroleptiques elle-même, il nous semblait intéressant d'étudier la mise en place de ces combinaisons afin d'essayer de comprendre la logique, la méthode et les habitudes des médecins prescripteurs.

Nous avons donc mis en place un deuxième questionnaire (Annexe 2), concernant uniquement les patients ayant au moins deux médicaments neuroleptiques, afin d'affiner notre travail sur les modalités de mise en place de ces polychimiothérapies.

Ce questionnaire a été rempli pour chaque association de neuroleptiques, d'une part par le biais de l'analyse des dossiers patients et d'autre part grâce aux entretiens avec les différents médecins prescripteurs afin de mieux comprendre le pourquoi et le comment des polythérapies neuroleptiques.

Tableau 2 : Résultats du questionnaire sur les associations de neuroleptiques, mené sur 25 patients

ASSOCIATION	d'emblée	9 soit 36%
	secondaire	16 soit 64%
EXISTENCE D'UN PRODUIT LEADER	oui	25 soit 100%
	non	
OBJECTIF DE L'ASSOCIATION	potentialisation	24 soit 96%
	relais en cours	5 soit 20%
	prescription non réactualisée	6 soit 24%
BENEFICES THERAPEUTIQUES	oui	21 soit 84%
	non	4 soit 16%
TOLERANCE	bonne	20 soit 80%
	mauvaise	5 soit 20%
EFFETS SECONDAIRES	apparition/accentuation	5 soit 20%
	non	20 soit 80%
CHANGEMENT DE NEUROLEPTIQUE	oui (dans l'année précédente)	16 soit 64%
	non (dans l'année précédente)	9 soit 36%
UTILISATION DE LA CLOZAPINE AVANT ASSOCIATION	oui	6 soit 24%
	non	19 soit 76%
AUGMENTATION DU PRODUIT LEADER AVANT ASSOCIATION	oui	12 soit 48%
	non	12 soit 48%
	NR	1 soit 4%
ANTECEDENTS D'AUTRES ASSOCIATIONS	oui	21 soit 84%
	non	1 soit 4%
	NR	3 soit 12%

Les bithérapies sont majoritairement établies à la suite de monothérapies insuffisamment efficaces. Cependant, il y a tout de même 36% de bithérapies administrées d'emblée, c'est-à-dire instaurées directement au début de l'hospitalisation ; mais ceci ne signifie pas forcément qu'elles aient été prescrites telles quelles à l'initiation du traitement. On peut éventuellement supposer que ces patients étaient suivis auparavant en ville, ou qu'ils avaient déjà été hospitalisés.

Pour toutes les polythérapies neuroleptiques, le prescripteur centre toujours le traitement autour d'un médicament leader, et ceci même pour les thérapeutiques à plus de deux neuroleptiques. Ce qui montre bien que l'autre molécule associée est là pour pallier les limites d'efficacité du neuroleptique leader.

L'objectif de quasi toutes ces associations est de potentialiser l'action du premier neuroleptique prescrit. Cependant 20% de ces combinaisons ne devraient être que temporaires car un changement de thérapeutique est envisagé. Le relais peut alors être différé ou être interrompu si la potentialisation du neuroleptique s'avère bénéfique pour le patient.

Dans 84% des cas, les polythérapies semblent apporter de nets bénéfices thérapeutiques au patient. Mais 16% de notre population n'est toujours pas stabilisée avec cette méthode. Que sera-t-il envisagé pour ces patients par la suite ?

La tolérance reste bonne à 80% selon les prescripteurs. Or 36% de nos sujets sont sous traitement anticholinergique... la tolérance est-elle définie de la même façon par le prescripteur et le patient ?

64% de nos patients avaient déjà connu un changement dans leur thérapeutique neuroleptique, et même dans les trois derniers mois pour 24% d'entre eux. Ceci montre bien l'évolution parfois très rapide des thérapies neuroleptiques.

Le quart de nos patients s'étaient déjà vu prescrire préalablement de la Clozapine avant d'être traités par une association de neuroleptique.

Il est intéressant de noter qu'une petite moitié de nos médecins n'a pas augmenté la posologie du neuroleptique leader avant de choisir de l'associer à une autre molécule neuroleptique. Un dosage et une durée inappropriés d'un médicament peuvent amener à la fausse conclusion que celui-ci est

inefficace. La logique voudrait que l'on optimise au maximum une molécule pour juger de son efficacité ou non.

84% de nos patients ont déjà eu des antécédents d'associations neuroleptiques. Ceci signifie que certains de nos sujets en monothérapie au jour de notre enquête ont déjà été traités par une combinaison de neuroleptiques dans le passé ; et que d'autres en polythérapie le jour de notre enquête avaient déjà testé d'autres associations. On peut donc supposer plus largement que tout patient sera traité ponctuellement par une combinaison de neuroleptique.

#### d) Modalités de prescription des médicaments neuroleptiques

Après avoir longuement lu tous les dossiers patients, des interrogations se sont posées.

En effet lors des études des historiques médicamenteux, nous avons plusieurs fois rencontré des situations étonnantes voir déconcertantes, telles que :

- des traitements correcteurs instaurés pour quelques jours (voir une seule journée) puis supprimés
- des traitements antipsychotiques chez des patients non psychotiques
- des thérapeutiques administrées puis arrêtées puis réintroduites par la suite
- des associations infructueuses par le passé, retentées ultérieurement
- des associations de neuroleptiques d'emblée ou dans un délai de quelques jours

De plus, lors des échanges avec les différents médecins prescripteurs nous avons souvent évoqué la réflexion préalable à la mise en place d'une thérapeutique.

Et il est ressorti de l'enquête l'importance des habitudes d'un médecin dans toute mise en place de traitement.

C'est pourquoi, nous avons décidé d'élaborer un dernier questionnaire (Annexe 3) visant à mieux cerner les modalités de prescription des médicaments neuroleptiques.

A certaines de ces interrogations la réponse des prescripteurs a été unanime. Sur d'autres points, les pratiques diffèrent beaucoup.

Avant d'analyser ces échanges, ils m'ont expliqué, d'une même voix, les problèmes « techniques » qui peuvent survenir à l'hôpital argumentant certaines erreurs des dossiers patient. Entre médecins

urgentistes, internes, internes de garde et psychiatres, un patient peut avoir plusieurs médications avant d'arriver dans son service. Ceci expliquerait les thérapeutiques administrées sur une seule journée et autres « bugs médicamenteux ». Six médecins psychiatres ont pris le temps de nous recevoir, et ont eu la gentillesse de nous répondre.

- En première intention, 50% de ces psychiatres privilégient la prescription d'un neuroleptique atypique, 16% celle d'un neuroleptique typique, et 34% n'ont pas de préférence et ne choisissent qu'en fonction de la clinique (action à court, moyen ou long terme) et des antécédents du patient.
- L'efficacité ou plutôt l'inefficacité d'un traitement sera jugée de manière différente en fonction des prescripteurs. 50% d'entre eux s'arrêtent sur une durée précise au-delà de laquelle le traitement sera considéré comme insuffisant ; durée allant de 10 jours, à 1 mois, et jusqu'à 1 mois et demi. Pour l'autre moitié de nos psychiatres, là encore le jugement dépend de l'objectif de la thérapeutique, c'est-à-dire s'il y a urgence ou non. L'efficacité d'un neuroleptique se devra d'être rapide pour traiter un état d'agitation par exemple, alors qu'un délai de 2 à 4 semaines pourra être proposé pour une mise en place de traitement à l'hôpital. Et l'on propose même l'allongement de ce délai à plusieurs mois en ambulatoire.
- 100% de nos médecins prescripteurs privilégient la monothérapie. Un d'eux m'explique d'ailleurs « Je privilégie la monothérapie. C'est pour cela que ma préférence va aux spécialités ayant le plus de formes disponibles (comprimés, solutions buvables, formes retard et semi-retard, formes orodispersibles...) ce qui permet de s'adapter aux circonstances sans avoir à changer de spécialité ni à introduire un second neuroleptique. »
- A propos de la question « A partir de combien d'échec d'une monothérapie neuroleptique décidez-vous de passer à une association ? », les avis divergent. Le tiers d'entre eux fixe la limite de 3 essais infructueux avant de choisir d'associer un second neuroleptique. Pour 3 de nos médecins, là encore « ça dépend »... Une association ponctuelle, conjoncturelle peut être faite très rapidement afin de faire face à un état d'agressivité ou d'agitation très important. Sinon, le choix se fera toujours en fonction de la clinique. Un médecin me fait même remarquer que l'on ne choisit

pas toujours de combiner deux neuroleptiques « Ce sont parfois les effets particulièrement positifs du chevauchement de deux prescriptions successives avec aggravation de la symptomatologie au moment de l'arrêt de la prescription la plus ancienne qui amènent à maintenir la bithérapie. » Un des psychiatres ne s'est pas prononcé.

- La moitié de nos prescripteurs ont des bithérapies privilégiées. A court terme, l'association avec un neuroleptique typique type TERCIAN® ou NOZINAN® est appréciée pour diminuer rapidement agitation, agressivité ou angoisse. Deux d'entre eux n'en ont pas. Un médecin ne s'est pas prononcé.
- 66% ont cependant remarqué empiriquement une ou plusieurs associations particulièrement efficaces. La plus souvent rapportée est ZYPREXA® + ABILIFY®. Le reste des interrogés n'a rien relevé.
- Après l'étude de nos dossiers, nous avons observé que parfois une molécule antipsychotique était prescrite chez des sujets ne souffrant pas de troubles psychotiques. Mise à part la prescription de neuroleptique type TERCIAN® ou NOZINAN® à faible dose à visée anxiolytique chez des patients non psychotiques, et le ZYPREXA® et le CLOPIXOL® qui peuvent selon leur AMM être utilisés dans les troubles bipolaires pour traiter un état maniaque; Nous avons retrouvé du RISPERDAL® ou encore du LEPONEX® chez des patients diagnostiqués non psychotiques. La plupart des médecins m'expliquent alors l'intérêt du RISPERDAL® pour diminuer une psychorigidité ou une agressivité, et du LEPONEX® dans les démences alcooliques ou frontales... Tout ceci est-il validé « officiellement » ? Un psychiatre me dit ne jamais prescrire d'antipsychotiques à des patients non psychotiques.
- 100% des prescripteurs jugent que le TERCIAN® est un neuroleptique à part entière (sans faire référence à une posologie quelconque). Mais seulement la moitié d'entre eux considère que le THERALENE® en soit un.

- Nous avons observé que de nombreuses fois le TERCIAN® était prescrit à de faibles doses (de 25 à 100mg au coucher alors que la posologie adulte maximale est de 600mg/jour) pour dans ce cas là ses propriétés anxiolytiques et sédatives. S'il n'est administré que dans ce but, pourquoi ne pas le remplacer par un médicament d'une autre classe médicamenteuse ? Une benzodiazépine ou un antihistaminique sont alors suggérés. Tous me rapportent alors les effets indésirables des benzodiazépines (dépendance, troubles de la mémoire...) pour argumenter le choix d'un neuroleptique. En oubliant peut-être que ceux-ci en ont aussi, surtout en association avec un autre neuroleptique (comme vu dans la littérature et dans notre étude). Et tous jugent l'efficacité de l'ATARAX® insuffisante.

Ces arguments sont-ils suffisants pour exclure ces deux catégories de médicaments qui éviteraient pourtant d'associer un autre neuroleptique, diminuant ainsi le risque d'effets secondaires et aussi les traitements correcteurs en découlant. Le traitement allégé mettant alors nettement moins l'observance du patient en danger.

- Pour l'instauration d'un éventuel traitement correcteur (ici les médicaments anticholinergiques pour traiter les SEP), les prescripteurs ont des habitudes différentes. Deux d'entre eux le prescrivent devant l'effet indésirable constaté, deux autres devant un effet indésirable gênant c'est-à-dire s'il y a plainte du patient. Un psychiatre réfléchit différemment et m'explique qu'il le prescrit quand « ce n'est pas possible de faire autrement car la multiplication des prescriptions est un important facteur d'inobservance du traitement. Souvent l'apparition des effets secondaires va de pair avec la survenue de l'efficacité clinique qui permet alors la diminution de la posologie. La recherche de la posologie minimale efficace doit être un souci constant. »

Dans ces différents cas tous s'accordent à dire qu'il faut ponctuellement diminuer l'anticholinergique pour voir s'il y a réapparition des effets secondaires. Ce protocole doit être réitéré tous les deux à trois mois.

Un des psychiatres me dit qu'il est possible de prescrire des antiparkinsonniens à titre systématique à un patient à qui l'on prescrit pour la première fois un neuroleptique aux urgences. Argumentant alors : « La survenue de dyskinésies aiguës est vécue de manière très angoissante lorsque l'on n'y est pas préparé. [...] Et pourrait entraîner un refus total des neuroleptiques ultérieurement. »

- Si la monothérapie est inefficace et que le patient présente déjà des effets secondaires gênants, le tiers de nos prescripteurs n'hésite pas à joindre un deuxième neuroleptique, l'autre tiers privilégie le changement de molécule mais avoue qu'une combinaison est envisageable si tous les neuroleptiques ont déjà été tentés. Et le tiers restant évalue le rapport bénéfice/risque avant de combiner un deuxième neuroleptique : « Chez un schizophrène chronique ayant un vécu délirant majeur avec risque de passage à l'acte, il faut parfois accepter une hypertonie, des dyskinésies tardives, une constipation opiniâtre, une plainte d'impuissance, une prise de poids conséquente afin de préserver un minimum de vie sociale. »
  
- Nous nous étions posé la question lors de l'élaboration de notre enquête si les laxatifs et accélérateurs de transit pouvaient être considérés comme traitement correcteur des effets indésirables des médicaments neuroleptiques. Quatre de nos psychiatres ont jugé que oui, nous avons donc décidé de le faire apparaître dans notre étude.
  
- Et enfin, nous avons demandé aux prescripteurs l'intérêt de l'ABILIFY® et sa place dans l'arsenal thérapeutique des psychoses. Un psychiatre le définit comme le leader actuel dans le traitement de la schizophrénie. Deux autres le décrivent comme un antipsychotique d'association, c'est-à-dire qu'ils préconisent toujours de le combiner à un neuroleptique leader et donc de ne pas le prescrire en première intention. Le reste de nos prescripteurs l'utilisent peu ou pas mais reconnaissent que son effet stimulant peut s'avérer intéressant dans certains états déficitaires. Il est « drôle » de constater que les psychiatres l'utilisant sont dans des services dépendant de l'université, et que ceux ne le prescrivant pas dans un service n'en dépendant pas...

Les habitudes diffèrent en fonction des expériences cliniques rencontrées par chacun de ces psychiatres. Il faut noter cependant qu'il existe des degrés divers dans ces habitudes.

En effet, à plusieurs reprises certains médecins n'ont pas répondu de façon arrêtée aux questions et ont expliqué que le choix de la thérapeutique ne se faisait qu'en fonction de la clinique et des antécédents du patient. Alors que d'autres n'ont pas toujours apporté ces nuances.

L'unanimité ne s'est faite que vis-à-vis d'une seule interrogation, parfaitement en rapport avec le sujet de ce travail. Ils privilégient tous la monothérapie pour un traitement sous médicament neuroleptique.

## 5. DISCUSSION

Dans notre étude portant sur 59 patients, 42% de ceux-ci étaient traités par une association d'au moins deux neuroleptiques. Cette thérapeutique médicamenteuse se retrouve presque à égalité de prescription avec les monothérapies neuroleptiques (46%). Ce taux de polythérapie correspond à certains résultats d'études comme celles réalisées en Italie (45%), en Autriche (41 à 62%) ou au Royaume-Uni (50%).

Après analyse de notre enquête, nous avons observé que la population la plus susceptible de recevoir un traitement combiné est caractérisée par des indicateurs de mauvaise évolution : invalidité permanente, bénéficiaire de l'allocation adulte handicapé, sans activité, présentant un profil évolutif marqué par un début précoce de leur trouble, une évolution longue au moment de l'étude, un nombre et une durée d'hospitalisation plus importants.

L'association entre polypharmacie et évolution défavorable, ou persistance d'importants symptômes positifs, laisse supposer que les médecins prescrivent une combinaison de neuroleptiques quand les patients répondent mal à un traitement unique. Ils respectent une certaine logique que nos chiffres reflètent. C'est vrai qu'il peut s'avérer difficile d'admettre que des troubles aussi complexes puissent être traités de manière satisfaisante à l'aide d'un simple produit. Comment, par exemple, une seule molécule pourrait-elle soigner simultanément dans la schizophrénie les symptômes positifs, négatifs, cognitifs et thymiques ?

Majoritairement, les associations retrouvées sont représentées par un neuroleptique atypique à visée franche antipsychotique combiné à un neuroleptique classique aux propriétés anxiolytiques et sédatives. Peut-on alors réellement parler de bithérapie neuroleptique si l'un des deux neuroleptiques ne joue que le rôle d'anxiolytique ? Ne pourrait-on pas éviter ces associations en privilégiant l'adjonction d'une benzodiazépine ou d'un antihistaminique en remplacement du deuxième neuroleptique ?

On ne retrouve que quelques associations de molécules aux mêmes activités antipsychotiques, celles-ci étant prescrites en quasi-totalité dans le cadre de schizophrénie résistante.

Tous traitements combinés semblent suivre une même logique qui est de pallier les limites d'action d'un médicament en y joignant un autre. Ceci est appuyé par les prescripteurs eux-mêmes qui centrent toujours leurs ordonnances autour d'un neuroleptique leader. Les associations peuvent se justifier alors, surtout aux vues des bénéfices thérapeutiques observés (84% versus 16%). Cependant

les associations entraînent plus d'effets secondaires que les monothérapies, engendrant alors un risque de non prise du traitement par le patient à cause des effets indésirables eux-mêmes et à cause du surplus de médicament que cela oblige à prendre. Or, nous savons que l'adhésion au traitement joue un rôle primordial dans le pronostic des patients. Le prescripteur se doit alors de limiter le nombre de médicaments prescrits afin d'optimiser au maximum l'observance du patient. Weiden et al. (49) ont observé lors d'une étude sur 4325 registres médicamenteux de patients schizophrènes que même une adhésion partielle au traitement augmente significativement le risque de réadmission à l'hôpital.

De plus, même si en théorie l'association neuroleptique peut se concevoir, le prescripteur se doit d'attendre suffisamment longtemps pour juger de la réelle inefficacité d'une monothérapie. Mais est-il éthique de prendre le temps devant des patients en souffrance morale importante ?

La stratégie en est elle-même se justifie, mais uniquement si celle-ci est centrée autour du patient en tenant uniquement compte de ses antécédents et de la clinique. Il faudrait alors occulter une éventuelle pression familiale, de l'équipe soignante et de l'hôpital (un nombre limité de lit amène forcément à réagir vite et à vouloir traiter [trop] rapidement certains cas). Sans oublier la pression des laboratoires pharmaceutiques. Mais cela est-il possible car comme nous l'avons vu précédemment, la clinique ne justifie pas toujours à elle seule le choix thérapeutique d'un prescripteur.

Rappelons aussi la part importante des habitudes du psychiatre dans la mise en place d'un traitement. La bonne attitude ne serait-elle pas justement de remettre en cause ces habitudes ? Mais comment faire dans un domaine aussi particulier que celui de la psychiatrie, où l'expérience remplace les protocoles puisque ceux-ci n'existent que très peu et que les rares recommandations établies ne sont pas toujours respectées.

## 6. COMPARATIF EN VILLE

La plupart des prescripteurs hospitaliers s'engagent à la monothérapie à la fin de l'hospitalisation, et nous explique bien que c'est la conduite à tenir en ambulatoire. Nous devrions donc dans l'idéal ne retrouver que des monothérapies neuroleptiques en ville. Qu'en est-il ?

Lors de notre stage de sixième année officinale, nous avons récupéré toutes les ordonnances où au moins un neuroleptique y figurait. Nous nous retrouvons alors en présence de 26 prescriptions au total, dont 19 soit 73% sont des monothérapies, 5 soit 19% sont représentées par des bithérapies et 2 soit 8% sont des trithérapies.

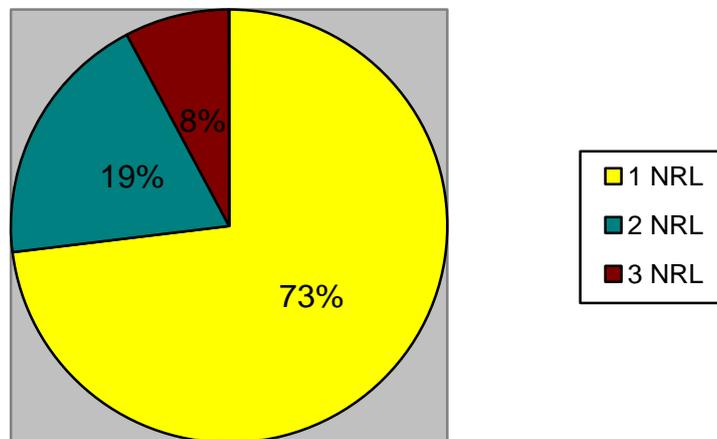


Fig 20 : Distribution des thérapeutiques neuroleptiques en ville

Il est pertinent de faire remarquer ici qu'une de ces deux trithérapies émane d'un psychiatre de l'hôpital St Jacques de Nantes, les neuroleptiques y figurant sont RISPERDAL®, LEPONEX®, TERCIAN®. On est ici en présence d'une association secondaire de deux antipsychotiques atypiques en vue d'une mise en place d'un traitement sous LEPONEX®. Cette trithérapie n'est logiquement que temporaire, le chevauchement n'est que ponctuel. De plus le patient ici était hospitalisé en Psy I lors de notre enquête du 4 septembre 2007, il n'était alors qu'en bithérapie « partielle » pourrions-nous dire, il était en effet à des doses maximales de RISPERDAL CONSTA® en injectable, associé à des posologies per os de RISPERDAL® maximales elles aussi, et le TERCIAN® lui était prescrit au coucher. Il est donc logique qu'après un échec de monothérapie à des doses si élevées, soit alors tenté l'utilisation de la Clozapine. (Ce patient était déjà en échec sur d'autres molécules neuroleptiques). Il n'y avait aucun traitement correcteur mis en place. On

retrouvait un thymorégulateur et deux anxiolytiques coprescrits. En revanche, l'autre trithérapie était prescrite par un médecin (et non psychiatre ) de ville, le patient suivant ce traitement depuis des années. L'association NOZINAN®, SOLIAN® et MODECATE® en injectable était prescrite. Un traitement correcteur par AKINETON® était lui aussi administré, aux côtés d'un anxiolytique et d'un sédatif.

Les bithérapies n'étaient que des associations neuroleptiques typiques et atypiques. 4 sur 5 étaient représentées par la combinaison d'un antipsychotique atypique (ABILIFY®, SOLIAN®, RISPERDAL®, LOXAPAC®) avec le TERCIAN®.

Même si les polythérapies neuroleptiques sont beaucoup moins représentées à la ville qu'en milieu hospitalier, elles sont toujours présentes. En majorité ces associations sont celles d'un neuroleptique de seconde génération à un neuroleptique classique pour son action anxiolytique et sédatif.

## CONCLUSION

La polythérapie neuroleptique est une pratique courante en milieu hospitalier psychiatrique, qu'elle soit instaurée de façon ponctuelle ou sur du plus long terme. Cependant tous s'accordent à dire qu'elle ne devrait être qu'une exception et non la règle. Mais peut-on encore parler d'exception lorsque les bithérapies sont prescrites en nombre égal aux monothérapies. De plus elles demeurent en contradiction avec les recommandations médicales opposables établies.

Faudrait-il alors modifier ces RMO, ou mieux différencier RMO hospitalières et ambulatoires ?

Faudrait-il élaborer des protocoles précis en vue d'établir des étapes dans la mise en place des traitements neuroleptiques ?

La combinaison d'un neuroleptique incisif antihallucinatoire et d'un neuroleptique anxiolytique semble être consacrée par l'usage. Mais ne devrait-elle pas tout simplement être officialisée ?

Ou mieux encore, ne devrait-on pas « l'interdire » ? En remplaçant par exemple, systématiquement un neuroleptique utilisé à faible dose pour ses vertus anxiolytiques, par un autre médicament aux mêmes propriétés.

Ne faudrait-il pas d'ailleurs tester et officialiser toutes les associations neuroleptiques possibles en vue de hiérarchiser ces combinaisons et de poser leurs indications précises ?

Mais cela paraît impossible, aux vues des nombreux obstacles susceptibles d'être rencontrés lors de l'élaboration de tels essais cliniques.

Autant de propositions auxquelles la recherche se devrait de répondre afin d'optimiser au maximum l'efficacité de ces traitements, en limitant leurs éventuels effets indésirables, et permettre ainsi la réintégration la plus aisée possible des patients. D'autant plus que la liste des neuroleptiques pourrait très bien venir à s'allonger, en effet d'autres molécules commercialisées à l'étranger ne le sont pas encore en France (Ziprasidone, Quétiapine, Sertindole).

Dans sa globalité, ce travail permet d'apporter de réelles données, surtout grâce au développement en trois temps de l'enquête. Il permet de confirmer des résultats antérieurs et en apporte de nouveaux, même si notre échantillon de population reste modeste.

Concernant la pratique officinale, la connaissance profonde de ces thérapeutiques ne peut être que bénéfique au professionnalisme d'un pharmacien. La bonne maîtrise de ce type de

médicaments, de leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses me semble indispensable pour établir un réel lien avec ces patients au contact parfois difficile, et optimiser ainsi leur observance vis-à-vis du traitement. Celle-ci étant primordiale pour l'efficacité de la thérapeutique.

# BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatry Association. 2003. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2<sup>nd</sup> ed. Am J Psychiatry. 161:1-57
2. ANDEM Psychiatrie. 1995. Prescription des neuroleptiques.[http://pagesperso-orange.fr/p.pinguet-fmc.etoile/references/andem/ANDEM\\_Psy.html](http://pagesperso-orange.fr/p.pinguet-fmc.etoile/references/andem/ANDEM_Psy.html) consulté le 03/01/08
3. Biancosino B, Barbeci C, Marmai L, Dona S, Grassi L. 2005. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric in patients : a prospective study. Int Clin Psychopharmacol. 20:305-9
4. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ et al. 1990. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr bull. 16:551-61
5. Brunot A, Lachaux B. 2000. Etude pharmaco-épidémiologique de la prescription des antipsychotiques en milieu psychiatrique en France. L'Encéphale
6. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM et al. 2002. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993 and 1989. Am J Psychiatry. 159:1932-5
7. Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cincotta SL, Baldessarini RJ. 2005. Use of combinations of antipsychotics : Mc Lean Hospital inpatients, 2002. Hum Psychopharmacol Clin. 20:485-92
8. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. 2004. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients : case-control study of risks versus benefits. Am J Psychiatry. 161:700-6
9. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. 2007. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophrenia Research. 89:91-100
10. Dolivet C. 1996. Traitement neuroleptique : monothérapie ou polythérapie. Thèse détenue à la BU de Lille II
11. Dorosz P. 2007. Guide pratique des médicaments. Edition Maloine

12. Forget J. 1995. Réflexions au sujet des RMO. [http : //www.afpep-snpp.org/snpp/bipp/bipp%206/RMO.html](http://www.afpep-snpp.org/snpp/bipp/bipp%206/RMO.html), consulté le 03/08/07
13. Franck N. 2005. Neuroleptiques. Centre hospitalier Le Vinatier et Institut des Sciences Cognitives. [www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt](http://www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt) consulté le 04/02/08
14. Friedmann J, Ault K, Powchik P. 1997. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry*. 42:522-3
15. Frison- Roche ed. 1994. Conférence de consensus sur la stratégie au long cours dans les psychoses schizophréniques
16. Ginestet D, Kapsambelis V. 1996. Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte. Médecine Sciences Flammarion
17. Honer WG, Thornton EA, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A et coll. 2006. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 354:472-82
18. Huguelet P, Nawaz Khan A, Morand-Collomb S, Morh S, Etter M. 2006. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients souffrant de troubles psychotiques. *Rev Can Psychiatrie*. Vol 51 n°12
19. Ito C, Kubota Y, Sato M. 1999. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 53:S35-S40
20. Kinon BJ, Lieberman JA. 1996. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs : a critical analysis. *Psychopharmacology*. 124: 2-34
21. Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. 2002. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatr Bull*. 26:411-4

22. Lemperiere T, Feline A, Gutmann A, Ades J, Pilare C. 2006. Psychiatrie de l'adulte. Abrégés Masson.
23. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM et al. 2002. The Mount Sinai Conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophrenia Bul.* 28:5-16
24. Miller AL, Craig CS. 2002. Combination antipsychotics : pros, cons, and questions. *Schizophrenia Bul.* 28:105-9
25. Montagnie V. 1988. Les associations de neuroleptique en chimiothérapie psychiatrique ; Résultats d'une enquête réalisée au cours d'un stage de 5eme année hospitalo universitaire au CHS de Villejuif. Thèse détenue à la BU de Chatenay-Paris 11
26. Nawaz Khan A. 2005. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques. Genève.
27. Olie JP, Dalery J, Azorin JM. 2001. Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? Eticom-Acanthe édition.
28. OMS-Genève. 1994. Classification Internationale des Troubles mentaux et des Troubles du comportement ; Critères diagnostiques pour la recherche. Edition Masson.
29. Peacock L, Gerlach J. 1994. Clozapine treatment in Denmark concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry.* 55:44-9
30. Postel J. 1993. Dictionnaire de psychiatrie et de psychopathologie clinique. Ed Larousse. p 446-447
31. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. 2001. Antipsychotic polypharmacy : a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry.* 46:334-9

32. Rittmannsberger H, Meise U, Schauflinger K, Horvath E, Donat H, Hinerhuber H. 1999. Polypharmacy in psychiatric treatment : Patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *Eur Psychiatry*. 14:33-40
33. Rouillon F. 2005. Guide pratique de psychiatrie, 2<sup>o</sup> édition. Médiguides Masson.
34. Satterlee W, Dellva MA, Beasley C et al. 1997. Effectiveness of olanzapine in long-term continuation treatment. Presented at NCDEU, Boca Raton Florida
35. Shiloh M, Zemishlary Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P et al. 1997. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *British Journal of Psychiatry*. 171:569-573
36. Shriqui CL. 2005. polypharmacie en psychiatrie : nouvelles tendances, vieilles moeurs. *L'information psychiatrique*. 81:101-9
37. Soni SD, Sampath G, krska J. 1992. Rationalizing neuroleptic polypharmacy in chronics : Effects on changing to a single depot preparation. *Acta Psychiatr Scand*. 85:354-9
38. Stahl SM. 1999. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 60:S31-S41
39. Stahl SM. 2001. Does evidence from clinical trials in psychopharmacology apply in clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 62 :6-7
40. Stahl SM. 2002. Polypharmacologie essentielle. 2<sup>o</sup> tirage
41. Tibaldi G, Munizza C, Bollini P, Pirfo E, Punzo F, Gramaglia F. 1997. Utilisation of neuroleptic drugs in Italian mental health services : a survey in Piemont. *Psychiatric serv*. 48:213-7
42. Vaudelle-Malbosc C, Agin A, David A. 1997. Les références médicales opposables sont-elles applicables en milieu hospitalier psychiatrique ? [http :  
//cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2078689](http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2078689), consulté le 03/08/07

43. Vanelle JM, Brocher T. 1994. Les schizophrénies résistantes : aspect clinique et thérapeutique
44. Vanelle JM, Ciudin D, Loirat JC. 2003. Association de neuroleptiques dans le traitement des schizophrénies : pratique et pertinence. *Annales Médico Psychologiques*. 458-463.
45. Vijayalaksmy P, Levin E, Schleifer S. 2005. Antipsychotic polypharmacy : is there evidence for its use ? *J Psychiatr Pract*. 11:248-57
46. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. 1998. Mortality in schizophrenia : antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a ten years prospective study. *Br J Psychiatry*. 173 : 325-9
47. Wang PS, West JC, Taniclian T, Pincus HA. 2000. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull*. 26:451-7
48. Waring EW, Devin PG, Dewan V. 1999. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination. *Can J Psychiatry*. 44:189-90
49. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. 2004. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 55:886-91
50. Wilson WH, Ban TA, Guy W. 1985. Pharmacotherapy of chronic hospitalized schizophrenics : prescription practises. *Pharmacopsychiatry*. 14:75-82

# LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Arbre décisionnel hiérarchisant la stratégie thérapeutique lors d'une Décompensation schizophrénique.....	47/48
<u>Figure 2</u> : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe.....	54
<u>Figure 3</u> : Répartition de la population étudiée en fonction de la thérapeutique neuroleptique prescrite.....	55
<u>Figure 4</u> : Répartition de la population par tranche d'âge.....	55
<u>Figure 5</u> : Répartition de la population en fonction de l'ancienneté des troubles psychiatriques.....	56
<u>Figure 6</u> : Répartition de la population en fonction du nombre d'hospitalisation.....	57
<u>Figure 7</u> : Répartition de la population en fonction de la durée totale d'hospitalisation.....	58
<u>Figure 8</u> : Répartition de la population en fonction du niveau d'insertion professionnelle.....	59
<u>Figure 9</u> : Répartition de la population en fonction du diagnostic.....	60
<u>Figure 10</u> : Traitement psychotrope associé à la thérapeutique neuroleptique.....	61
<u>Figure 11</u> : Distribution de la population en fonction du type de neuroleptique prescrit.....	62
<u>Figure 12</u> : Neuroleptiques typiques prescrits .....	63
<u>Figure 13</u> : Neuroleptiques atypiques prescrits.....	64
<u>Figure 14</u> : Distribution des patients sous bithérapie en fonction de l'association étudiée.....	65
<u>Figure 15</u> : Prépondérance de l'association atypique et TERCIAN dans les combinaisons atypique et typique.....	67

<u>Figure 16</u> : Distribution des bithérapies neuroleptiques en fonction de la durée d'hospitalisation.....	74
<u>Figure 17</u> : Distribution des bithérapies neuroleptiques en fonction du diagnostic.....	75
<u>Figure 18</u> : Distribution des associations d'un neuroleptique antipsychotique et d'un neuroleptique anxiolytique en fonction du diagnostic.....	76
<u>Figure 19</u> : Distribution des associations de 2 neuroleptiques antipsychotiques en fonction du diagnostic.....	76
<u>Figure 20</u> : Distribution des thérapeutiques neuroleptiques en ville.....	87

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prescription de traitement correcteur en fonction de la thérapeutique  
neuroleptique administrée.....71

Tableau 2 : Résultats du questionnaire sur les associations de neuroleptiques.....78

# ANNEXES

## Annexe 1

Etude transversale des prescriptions de neuroleptiques à l'hôpital St Jacques de Nantes
---

- Patient : âge, sexe
- Ancienneté des troubles
- Nombre d'hospitalisation(s)
- Durée totale d'hospitalisation
- Niveau d'insertion professionnelle
- Existence d'une thérapeutique associée à la chimiothérapie
- Diagnostic (selon la cotation CIM 10)
- Traitement
  
- Traitement correcteur
- Neuroleptique(s) utilisé(s)
  
- Pour quelle(s) indication(s)

POTIER charlotte - étudiante en 6<sup>o</sup> année de pharmacie  
Préparation de la thèse en vue du passage du diplôme de Dr en Pharmacie



- Antécédent(s) d'association ?

POTIER charlotte - étudiante en 6<sup>o</sup> année de pharmacie  
Préparation de la thèse en vue du passage du diplôme de Dr en Pharmacie

MODALITES DE PRESCRIPTION DES NEUROLEPTIQUES
--

1. Que choisissez-vous en première intention : un neuroleptique classique ou atypique ?
2. A partir de quel délai jugez-vous de l'inefficacité d'un traitement neuroleptique ?
3. Cherchez-vous toujours à privilégier la monothérapie ?
4. A partir de combien d'échec d'une monothérapie neuroleptique décidez-vous de passer à une association ?
5. Avez-vous des bithérapies neuroleptiques privilégiées ?
6. Avez-vous remarqué empiriquement une association particulièrement efficace ?
7. Pourquoi prescrire un antipsychotique à un patient non psychotique ?
8. Considérez-vous que le TERCIAN\* et le THERALENE\* soient des neuroleptiques à part entière ?
9. S'ils sont utilisés à visée uniquement anxiolytique ou sédatrice, pourquoi ne pas les remplacer par une autre classe médicamenteuse (BZD, antihistaminique) ?
10. A partir de quand choisissez-vous d'instaurer un traitement correcteur ?
11. Si un patient présente déjà des effets secondaires sous neuroleptique, mais que la monothérapie semble inefficace, choisissez-vous d'associer un deuxième neuroleptique ?

12. Considérez-vous que les accélérateurs du transit fassent partie des traitements correcteurs ?

13. Quelle place faites-vous à l'ABILIFY\* dans l'arsenal thérapeutique des psychoses ?

POTIER charlotte- Etudiante en 6<sup>o</sup> année de pharmacie  
Thèse en vue du passage du diplôme d'état de Dr en pharmacie

## Annexe 4

### Cotation CIM 10

- F-0 : troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
- F-1 : troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives
- F-2 : schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants
- F-3 : troubles de l'humeur
- F-4 : troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes
- F-5 : syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
- F-6 : troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
- F-7 : retard mental
- F-8 : troubles du développement psychologique
- F-9 : troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance ou l'adolescence

Annexe 5

	NRL principal	2° NRL	3° NRL	Nombre
N R L  A T Y  P I  Q U E	<b>Clozapine</b> seule			5
	Association avec la clozapine			4
		Aripiprazole		1
		Rispéridone		1
		Cyamémazine		1
		Loxapine	Lévomépromazine	1
	<b>Rispéridone</b> seule			7
	Association avec la Rispéridone			7
		Cyamémazine		6
		Lévomépromazine		1
	<b>Amisulpride</b> seul			
	Association avec l'Amisulpride			2
		Zuclopthixol		2
	<b>Olanzapine</b> seul			4
Association avec l'Olanzapine			3	
	Cyamémazine		3	
<b>Aripiprazole</b> seul			7	
Association avec l'aripiprazole			1	
	Loxapine		1	

	NRL principal	2° NRL	3° NRL	Nombre
N	<b>Halopéridol</b> seul			
	Association avec l'Halopéridol			3
		Cyamémazine		1
			Aripirazole	1
	Olanzapine		1	
	<b>Cyamémazine</b> seule			4
T	<b>Zuclopendixol</b> seul			7
	Association avec le Zuclopendixol			1
		Cyamémazine		1
P	<b>Flupentixol</b> seul			
	Association avec le Flupentixol			1
		Lévomépromazine		1
	<b>Pipotiazine</b>			
Q	Association avec le Pipotiazine			1
		Lévomépromazine		1
	<b>Chlorpromazine</b>			
E	Association avec la chlorpromazine			1
		Loxapine		1

**POTIER Charlotte**

Titre de la thèse :

**Importance et pertinence des polythérapies neuroleptiques en milieu hospitalier : Etude transversale au sein de l'hôpital psychiatrique St Jacques de Nantes**

---

Résumé de la thèse :

Les références médicales opposables sont applicables depuis 1994 en milieu hospitalier. Selon celles-ci, la combinaison de plusieurs neuroleptiques chez un même patient est à proscrire ; sauf pour quelques cas exceptionnels où elle peut être tolérée si elle est cliniquement justifiée et régulièrement réévaluée.

Qu'en est il réellement sur le terrain ?

L'enquête menée sur 59 patients à l'hôpital psychiatrique St Jacques de Nantes, nous révèle un complet désaccord avec ces références de prescription. Monothérapies et polythérapies neuroleptiques sont prescrites en nombre quasi équivalent.

Nous allons tenter de comprendre pourquoi et de quelles façons ces stratégies sont mises en place, afin de déterminer leur réelle pertinence thérapeutique.

---

**MOTS CLES** : NEUROLEPTIQUE – ASSOCIATION – MONOTHERAPIE – POLYTHERAPIE – RMO – ENQUETE CLINIQUE

---

**JURY**

**Président** : Mme GRIMAUD Nicole, Maître de Conférence de Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

**Asseseurs** : M. VANELLE Jean-Marie, Professeur en Psychiatrie

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Mme MASSON Laurence, Pharmacien Officinal, Nantes

---

POTIER Charlotte

16 rue de la Béraudière, 44000 Nantes