

**UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE**

**ANNEE 2006**

**N°55**

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu devant le jury interrégional  
le 24 octobre 2006  
Par M. Guy-Claude BORDERAN**

**Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 06 mai 1987 tient lieu de :**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

-----  
**Analyse de prescriptions de rispéridone injectable retard en  
hospitalisation de Psychiatrie en 2005 et 2006 au CHU de Nantes.**

-----  
**JURY**

**Président : M. Jean-Yves PETIT  
Professeur de Pharmacologie et Pharmacocinétique Université de Nantes**

**Membres du Jury: Mme Brigitte MAULAZ-PRUD'HOMME  
Pharmacien chef de service, Hôpital Saint-Jacques CHU de Nantes  
M. Olivier DUVAL  
Professeur de Chimie Organique et Thérapeutique –Université d'Angers  
Dr Catherine PERROT  
Pharmacien Inspecteur de Santé Publique DRASS Pays de la Loire**

## INTRODUCTION

La schizophrénie, psychose grave et chronique, est un véritable enjeu de santé publique, dont la prévalence est estimée à 1% de la population générale.

Les progrès de la médecine et de la science ces dernières années, ont permis le développement de nouvelles molécules et protocoles thérapeutiques concourant à l'amélioration de la qualité de vie ces patients.

Bien que les neuroleptiques atypiques par leur efficacité et leur profil de tolérance, ont permis une réelle amélioration de la symptomatologie schizophrénique de ces patients, elles n'ont par réussi à résoudre les problèmes liés à la mauvaise observance des formes orales d'antipsychotiques.

Le RisperdalConsta® LP, administré par voie intra-musculaire, tous les quatorze jours, tente de résoudre ce problème de non-compliance au traitement oral. Depuis avril 2005, cette nouvelle formulation galénique de risperidone, est référencée au CHU de Nantes, avec l'accord du COMEDIMS. ( Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles)

En août 2006, cent-vingt-six patients différents, avaient déjà reçu au moins une injection de cette spécialité, et nous avons voulu mieux comprendre ces prescriptions, par l'analyse rétrospective de trente-trois dossiers de patients, hospitalisés dans trois secteurs de Psychiatrie à l'Hôpital Saint-Jacques du CHU de Nantes. (Psychiatrie III, Psychiatrie IV et Psychiatrie V)

Nous allons voir ici, que si l'administration intra-musculaire d'une forme retard d'un antipsychotique, peut au prime abord sembler une solution, cette dernière demeure incomplète, par bien des aspects.

Nous soulignerons aussi le surcoût engendré par cette formulation galénique, et les limites des indications thérapeutiques, récemment réévaluées par le laboratoire fabricant lui-même.

Enfin lors de l'analyse de ces dossiers, nous avons remarqué, que malgré les recommandations théoriques de monothérapie pour ce type de patients, dans la majorité des cas, on retrouve des polythérapies.

**PARTIE I :**

**LES SCHIZOPHRENIES**

# 1 Les psychoses

## 1.1. Définition

Les psychoses sont 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. Le terme de psychose a été créé par le psychiatre E. Feuchtersleben, qui l'utilisa pour la première fois en 1844 dans son cours de pathologie mentale [1].

## 1.2. Classification des psychoses

La classification des psychoses se fait en précisant :

- l'évolution de la pathologie: aiguë ou chronique ;
- l'étiologie : organique, affective, etc. ;
- la nature : schizophrénique, dépressive, etc.

# 2 Les schizophrénies

## 2.1. Définition

La schizophrénie (du grec *skhizô*, je divise et *phrên*, esprit) est une psychose grave, habituellement chronique, survenant chez l'adulte jeune. Cliniquement la schizophrénie se caractérise 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 [1].

## 2.2. Historique de la schizophrénie

### 2.2.1 Les bases du concept de la schizophrénie

Elles furent établies par la psychiatrie française dès le début du XIX<sup>e</sup> siècle, lorsque celle-ci commença à s'attacher à une différenciation des troubles psychiques [2].

En 1845, Griesinger, psychiatre germanophone, fut le premier à tenir compte des critères évolutifs dans la description des troubles mentaux, qu'il attribue encore à une psychose unique [3].

Puis en 1871, Hecker, s'inspirant des idées de son maître Khalbaum décrit l'hébéphrénie [4], qu'il caractérise *d'excitation niaise légère, évoluant rapidement après un stade dépressif vers une incohérence.*

Khalbaum de son côté, décrit en 1874 la catatonie [5] comme une *folie de tension*, ayant une évolution en quatre phases successives : mélancolique, maniaque, confuso-stuporeuse et démentielle.

### **2.2.2 Kraepelin**

Au cours des huit éditions de son *Traité de psychiatrie* (1883 - 1908), Kraepelin établit une classification des maladies mentales sur des critères cliniques les plus objectifs. Il définit les psychoses chroniques en deux grands groupes :

- la psychose maniaco-dépressive ;
- la *démence précoce* ("dementia praecox") avec 3 formes principales (hébéphrénique, catatonique et paranoïde).

Kraepelin définit la démence précoce comme une maladie endogène marquée par un affaiblissement psychique progressif évoluant vers une détérioration intellectuelle et de la cohérence interne de la personnalité [1] [2].

### **2.2.3. Bleuler**

En 1911, Bleuler dans son traité *Démences précoces ou le Groupe des schizophrénies*, définit la schizophrénie comme un mode de réaction à un processus pathologique greffé sur des personnalités de divers types, dont l'évolution est chronique ou par poussées. Le critère diagnostique principal de la schizophrénie selon Bleuler est la "dissociation des diverses fonctions psychiques".

Bleuler distingue deux types de symptômes :

- Les symptômes fondamentaux, durables, conditionnés par la dissociation mentale ;
- Les symptômes accessoires, "naissant seulement par la réaction du psychisme malade" [2] [6].

## **2.3. Symptomatologie et différentes formes cliniques de schizophrénie**

### **2.3.1. Les formes cliniques [1] [7] [12]**

Les principales formes cliniques de la schizophrénie sont au nombre de six et se caractérisent par une gravité variable :

- L'hébéphrénie ou type désorganisé, forme principale (environ 20 %des formes de schizophrénies), marquée par la présence de perturbations psychomotrices importantes, par l'importance des troubles affectifs (discordance et ambivalence) et l'absence de délires structurés.
- La schizophrénie atypique ou de type indifférencié, caractérisée par un comportement désorganisé, des hallucinations, une incohérence ou des idées délirantes.
- La schizophrénie paranoïde, caractérisée par des délires incohérents, une perturbation des perceptions et parfois richement hallucinatoire (en particulier auditive). Cette forme de schizophrénie est la plus fréquente.
- La forme résiduelle, caractérisée par une absence fréquente de symptômes schizophréniques et la persistance de troubles assez mineurs du comportement et de l'activité. Elle correspond au stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique.

- La schizophrénie simple, caractérisée par une survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement et d'une diminution globale des performances.
- La schizophrénie catatonique, forme psychomotrice avec catalepsie, négativisme, parakinésie et maniérisme. Des attitudes imposées ou des postures catatoniques peuvent être maintenues pendant une période prolongée, avec la survenue d'épisodes d'agitation violente caractéristiques.

### 2.3.2. Les symptômes

L'approche clinique s'organise classiquement autour d'un trépied symptomatique [1] [10] :

- *la discordance ou dissociation psychique*, correspondant à un défaut d'harmonie entre la pensée, les sentiments ou les comportements avec leur expression ;
- *activité délirante*, correspondant à un désordre des facultés mentales. Elle est caractérisée par son mécanisme (hallucinatoire, interprétatif, imaginatif, intuitif) et par son thème (persécution, jalousie, érotomanie, culpabilité, influence, mégalomanie) ;
- *l'autisme schizophrénique*, correspondant à une introversion pathologique avec altération du rapport à la réalité, voire une opposition au monde extérieur.

### **2.3.3. Symptomatologie positive et négative**

En 1980, T. Crow propose une classification à partir de l'imagerie médicale (I.R.M.), d'études des récepteurs dopaminergiques et de données psycho-pharmacologiques : la schizophrénie de type I (positive ou productrice) et la schizophrénie de type II.

Cette classification clinique a été introduite en prenant en compte la description de la schizophrénie, la physiopathologie des troubles et la réponse pharmacologique **(Tableau I)** :

- les symptômes positifs, caractérisés par un début brutal, une évolution aiguë, des fonctions intellectuelles conservées, une probable augmentation des récepteurs dopaminergiques D2, une bonne réponse aux neuroleptiques [1].
- les symptômes négatifs présentent un début insidieux, une évolution chronique et déficitaire, l'élargissement des ventricules, une mauvaise réponse aux neuroleptiques [1].

Cette classification bien que très discutée, a une grande importance dans le pronostic de la maladie mais aussi sur sa thérapeutique [6].

**Tableau I : Classification des formes cliniques de la schizophrénie selon T. Crow**

	<b>Positive (Type I)</b>	<b>Négative (Type II)</b>
	Fonctionnement prémorbide normal	Fonctionnement prémorbide pauvre
	Début relativement aigu	Début insidieux
<b>Symptomatologie</b>	Prédominance des symptômes positifs : hallucinations, délires, exacerbation et rémission des symptômes	Prédominance des symptômes négatifs : émoussement affectif, pauvreté du discours, évolution chronique ou détériorative
	Fonctionnement social relativement adapté	Mauvais fonctionnement social : chômage, rupture sociale
<b>Données cognitives</b>	Performances normales aux tests	Perturbation des tests neuropsychologiques
	Scanner normal	Atrophie cérébrales au scanner
<b>Pharmacologie</b>	Bonne réponse aux neuroleptiques	Mauvaise réponse aux neuroleptiques
	Nécessite de hautes doses de neuroleptiques	Meilleure réponse sous faibles doses de neuroleptiques

## 2.4. Épidémiologie

La prévalence de la schizophrénie est estimée entre 0,2 et 1% de la population selon les études [8]. Le nombre de patients schizophrènes en France est estimé à 600 000. 90 % des patients ont entre 15 et 55 ans. Les premiers symptômes se manifestent en général plus tôt chez les hommes (entre 15 et 25 ans) que chez les femmes (entre 25 et 30 ans) [9].

Le sex-ratio de la pathologie schizophrénique varie en fonction de l'âge [49]:

- entre 15 et 25 ans, il est de 2 hommes pour 1 femme ;
- entre 25 et 35 ans, il est approximativement égal ;
- entre 35 et 45 ans, il est de 1 homme pour 2 femmes.

L'incidence de la schizophrénie est estimée entre 0,2 et 0,6 pour mille, selon l'analyse de 26 études européennes (Jablensky, 1986) [10].

## 2.5. Diagnostic

Deux classifications internationales sont utilisées pour le diagnostic des schizophrénies :

- Le *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* ou *DSM* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)  
Le DSM est un manuel proposé aux États-Unis par l'Association américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association) pour établir un diagnostic psychiatrique après l'examen d'un malade mental. Ce manuel en est à sa quatrième version révisée (DSM IV<sub>R</sub>) [1][11].
- La *Classification Internationale des Maladies* ou *CIM*. Cette classification est élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui en est depuis 1996 à sa dixième version (CIM-10) [12].

### 2.5.1. Diagnostic de la schizophrénie selon le DSM-IV

Le DSM-IV permet de poser le diagnostic de la schizophrénie en fonction de six critères :

- Critère A : *Symptômes caractéristiques*. Au moins deux des symptômes suivants sont présents, avec une durée significative sur une période de 1 mois :
  - idées délirantes ;
  - hallucinations ;
  - discours désorganisé ;
  - comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
  - symptômes négatifs.
  
- Critère B : *Dysfonctionnement social / des activités*. Sont présents, avec une durée significative depuis la survenue de la perturbation, un dysfonctionnement dans les domaines du travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels.
  
- Critère C : *Durée*. Des signes permanents de la perturbation persistent au moins six mois.
  
- Critère D : *Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur*.
  
- Critère E : *Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance*.
  
- Critère F : *Exclusion des troubles de développement (autisme, déficience, ...)*.

Les différentes formes cliniques sont définies par la symptomatologie prédominante au moment de l'évaluation.

### **2.5.2. Diagnostic de la schizophrénie selon le CIM-10**

La CIM-10 réunit sous la troisième section du chapitre V, dans le groupe F2, la schizophrénie, les troubles schizotypiques et les troubles délirants (F20 - F29), et un groupe assez large de troubles psychotiques aigus et transitoires. Les pathologies du groupe F2 de la CIM-10 sont :

- F20 : Schizophrénie. Les différentes formes cliniques de la pathologie schizophrénique y sont classées [12] ;
- F21 : Trouble schizotypique ;
- F22 : Troubles délirants persistants ;
- F23 : Troubles psychotiques aigus et transitoires ;
- F24 : Trouble délirant induit ;
- F25 : Troubles schizo-affectifs ;
- F28 : Autres troubles psychotiques non organiques ;
- F29 : Psychose non organique, sans précision.

### **2.5.3. Echelles d'évaluations cliniques**

#### **2.5.3.1. La PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [13]**

La PANSS est une échelle à 30 items, cotées de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle est composée de sous échelles permettant de calculer les scores : 7 items relatifs à la symptomatologie positive, 7 items relatifs à la symptomatologie négative et 16 items de psychopathologie générale (**Tableau II**).

**Tableau II : Echelle de la La PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)**

<p><b>Symptômes positifs PANSS</b></p>	<p>P1 Idées délirantes P2 Désorganisation conceptuelle P3 Activité hallucinatoire P4 Excitation P5 Idées de grandeur P6 Méfiance, persécution P7 Hostilité</p>
<p><b>Symptômes négatifs PANSS</b></p>	<p>N1 Eroussement émotionnel N2 Retrait affectif N3 Mauvais contact N4 Repli social passif, apathie N5 Difficultés d'abstraction N6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation N7 Pensée stéréotypée</p>
<p><b>Items de psychopathologie générale</b></p>	<p>G1 Préoccupations somatiques G2 Anxiété G3 Sentiments de culpabilité G4 Tension G5 Maniérisme et troubles de la posture G6 Dépression G7 Ralentissement moteur G8 Non coopération G9 Contenu inhabituel de la pensée G10 Désorientation G11 Manque d'attention G12 Manque de jugement et de conscience de sa maladie G13 Trouble de la volition G14 Mauvais contrôle pulsionnel G15 Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques) G16 Evitement social actif</p>

Outre cette cotation dimensionnelle, il est possible également d'évaluer le patient selon une typologie catégorielle (diagnostics de sous-types) qui permet ainsi de distinguer les formes positives, négatives et mixtes de la schizophrénie. Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques.

#### **2.5.3.2. La SANS (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms) [14]**

La SANS permet d'apprécier les symptômes déficitaires dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou chez des patients présentant un trouble psychiatrique grave.

L'échelle est constituée de 25 items regroupés selon 5 composantes et cotés de 0-5. Plus spécifiquement, l'instrument permet de documenter les symptômes suivants : émoussement affectif, alogie, avolition-apathie, anhédonie-retrait social et troubles de l'attention (**Tableau III**).

**Tableau III : Echelle de la SANS (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms)**

<p><b>Retrait ou pauvreté affective</b></p>	<p>Expression figée du visage Diminution des mouvements spontanés Pauvreté de l'expression gestuelle Pauvreté du contact visuel Absence de réponses affectives Affect inapproprié Monotonie de la voix Evaluation globale de la pauvreté affective</p>
<p><b>Alogie</b></p>	<p>Pauvreté du discours Pauvreté du contenu du discours (idéique) Barrages Augmentation de la latence des réponses Evaluation globale</p>
<p><b>Avolition – Apathie</b></p>	<p>Toilette, hygiène Manque d'assiduité au travail ou à l'école Anergie physique Evaluation globale</p>
<p><b>Anhédonie – Retrait Social</b></p>	<p>Intérêts et activités de loisirs Intérêts et activités sexuels Incapacité à vivre des relations étroites et intimes Relations avec les amis et collègues Evaluation globale</p>
<p><b>Attention</b></p>	<p>Inattention dans les activités sociales Inattention durant la cotation Evaluation globale</p>

### 2.5.3.3. Le BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [15]

L'échelle abrégée d'évaluation psychiatrique est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items. Cette échelle est destinée à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses fonctionnelles. Chaque item de la BPRS décrit un symptôme ou un comportement rencontré couramment en clinique, l'intensité de ces items étant cotée de 1 (absence) à 7 (fréquence maximale). Le BPRS offre l'avantage de mesurer les symptômes anxio-dépressifs, mais ne mesure que 4 symptômes positifs et 3 symptômes négatifs de la psychose (**Tableau IV : ci-dessous**).

**Tableau IV : Echelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)**

Préoccupation somatique	Hostilité
Anxiété	Méfiance
Retrait affectif	Comportement hallucinatoire
Désorganisation conceptuelle	Retentissement moteur
Sentiments de culpabilité	Non coopération
Tension	Pensées inhabituelles
Maniérisme et attitude	Emoussement affectif
Mégalomanie	Excitation
Tendances dépressives	Désorientation

## **2.6. Schizophrénie et neurotransmission [8] [17] [18] [19]**

### **2.6.1. Le système dopaminergique**

La dopamine intervient dans les processus cognitifs, la régulation des comportements émotifs, la commande des mouvements complexes, l'inhibition de la prolactine.

Les récepteurs de la dopamine sont regroupés en deux familles :

- « famille D<sub>1</sub> » avec les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub> ;
- « famille D<sub>2</sub> » avec les récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>.

Les mécanismes à l'origine des manifestations de la schizophrénie seraient liés à :

- une insuffisance de transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (hypofrontabilité), à relier aux récepteurs D<sub>1</sub>, responsable des manifestations déficitaires de la maladie ;
- une hyperactivité dopaminergique des systèmes mésolimbiques (en réaction à l'hypoactivité mésocorticale, par le jeu de boucles cortico-souscorticales ), à relier aux récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>4</sub> pour les manifestations productives et au récepteur D<sub>3</sub> pour certaines manifestations déficitaires (comme le faisait déjà pour partie l'hypoactivité mésocorticale).

### **2.6.2. Le système sérotoninergique**

La sérotonine intervient dans les troubles psychiatriques, la régulation de l'humeur, l'anxiété, la dépression, les processus de mémorisation, la vigilance, la douleur, la thermorégulation, les comportements sexuels et alimentaires. Le système sérotoninergique est lié au système dopaminergique. La sécrétion de la sérotonine entraîne une inhibition de la sécrétion de la dopamine.

### **2.6.3. Le système glutaminergique**

L'acide glutamique (glutamate, sous sa forme ionisée) est un neurotransmetteur exciteur. Il intervient au niveau central par la régulation des états de veille et de sommeil paradoxal, par son action sur les neurones cholinergiques du tronc cérébral et du noyau basal de Meynert. L'hypothèse glutaminergique a été évoquée lors de l'utilisation de certains anesthésiques généraux particuliers, la phencyclidine et la kétamine dont les réveils d'anesthésie s'accompagnaient d'états psychotiques aigus. La phencyclidine et la kétamine sont des antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA (N Méthyl D Aspartate).

**PARTIE II :**

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie ne peut se réduire à l'emploi d'une seule méthode thérapeutique. Le traitement pharmacologique est associé à des mesures non pharmacologiques visant à favoriser l'observance, à rendre acceptable le vécu du patient et à palier ses déficiences (restauration cognitive, amélioration des compétences sociales, réinsertion socio-professionnelle). La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est donc pharmaco-psycho-sociale.

## **1. L'hospitalisation** [20] [20 bis]

Les objectifs de l'hospitalisation sont d'abord d'assurer au malade, parfois contre sa volonté (hospitalisation sous contrainte), une assistance complète garantissant sa survie (prévention des risques suicidaires), et la prévention d'actes hétéroagressifs (liés au délire). Elle permet d'entreprendre un traitement médicamenteux adapté et contrôlé.

L'efficacité de l'hospitalisation à plein temps porte sur la réduction des symptômes, portant les indications de l'hospitalisation à plein temps, les états aigus, les moments de décompensation des états chroniques, mais aussi les malades difficiles, peu ou mal stabilisés.

Devant la nécessité de l'hospitalisation du patient schizophrène, plusieurs cas de figures se présentent :

- Hospitalisation libre (HL), le malade accepte l'hospitalisation ;
- Hospitalisation sous contrainte, le médecin peut être amené à contraindre l'hospitalisation pour des patients qui ne sont pas en mesure de consentir à l'hospitalisation et pour lesquels la prescription des soins devra être imposée (dans le cadre de la Loi du 27 Juin 1990) :
  - l'hospitalisation sur demande d'un tiers (HDT), elle est justifiée quand les troubles mentaux du patient rendent son consentement impossible et quand son état rend indispensables des soins immédiats avec surveillance en milieu hospitalier. Dans ce cas, un tiers signe la demande manuscrite d'admission.

Le tiers peut être un membre de la famille, un proche ou personne agissant dans son intérêt (à l'exclusion des personnels soignants ou de direction de l'établissement hospitalier). Une hospitalisation à la demande d'un tiers impose la rédaction de plusieurs pièces administratives :

- ***Demande émanant d'un tiers*** : cette demande doit comprendre nom, prénom, âge, profession et domicile de la tierce personne demandant l'hospitalisation sous contrainte du patient ainsi que la nature de ses relations avec ce dernier (Encadré 1);
  
- ***Deux certificats médicaux*** : dont l'un rédigé par un médecin n'exerçant pas dans l'établissement hospitalier où le patient sera admis en HDT (Encadré 2);
  
- ***Une pièce assurant l'identité du patient.***

Encadré 1

**Demande manuscrite en vue d'une hospitalisation à la demande d'un tiers**

Je, soussigné, (nom, prénom et nom de jeune fille s'il y a lieu), domicilié à (.....), né le à (.....), profession (.....), degré de parenté avec le malade ou nature des relations avec le malade (.....), demande l'admission en hospitalisation sur demande d'un tiers dans le service de psychiatrie de (.....), conformément à l'article L.333 du Code de la santé publique de :

Mr/Mme : .....

né le, à : .....

fil(s) de et de (nom de jeune fille de la mère) : .....

domicilié à : .....

profession : .....

suivant le certificat médical délivré par M. : .....

A .....le.....

Signature

Encadré 2

**Certificat médical en vue d'une hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT)**

Je soussigné, Docteur X, (Nom, Prénom), exerçant en tant que ...à ....., certifie avoir examiné ce jour :

Mr/Mme Y : .....

Age : .....

Profession : .....

Adresse : .....

et avoir constaté les éléments suivants :.....(décrire les comportements et l'état mental du patient, les faits graves rapportés par l'entourage en précisant toujours qui les a exprimés, sans donner de diagnostic).

Les troubles mentaux de Mr (Mme) Y. rendent impossible son consentement, son état impose des soins immédiats assortis d'une surveillance constante en milieu hospitalier habilité en application de l'article L. 3212-1 du Code de Santé Publique.

Fait à ....., le.....

Signature

- l'hospitalisation d'office (HO), elle concerne les malades mentaux compromettant l'ordre public et la sécurité des personnes. Il s'agit alors d'une mesure administrative prise par le préfet du département (préfet de police à Paris). Deux procédures sont possibles :
  - une procédure courante où le médecin rédige un certificat médical circonstancié et le préfet prononce, au vu de celui-ci, l'hospitalisation d'office (Encadré 3) ;
  - une procédure d'urgence, en cas de danger imminent, pour la sûreté des personnes, le médecin atteste de la dangerosité du patient et le maire peut alors prendre des mesures d'urgence (Encadré 4).

Tout comme pour l'HDT, la production de certificats après examen du patient hospitalisé en HO est obligatoire :

- Un certificat immédiat doit être établi dans les 24 heures par un psychiatre de l'établissement ;
- Un certificat dans la quinzaine puis les certificats mensuels, ces derniers devant être rédigés 1 mois après l'admission dans l'établissement.

Encadré 3

**Demande manuscrite en vue d'une hospitalisation d'office** (procédure normale)

Je soussigné, Docteur (.....), certifie avoir examiné ce jour :

Mr ou Mme : .....  
né(e) le , à : .....  
domicilié(e) : .....

et avoir constaté que son comportement révèle des troubles mentaux manifestes suivants : *(décrire l'état mental du malade et son comportement, agitation, violence, délire, idées de suicide... en insistant sur les éléments cliniques démontrant la dangerosité pour le malade et ses proches en rappelant l'absence de consentement et l'urgence des soins appropriés ; il n'est pas obligatoire de mentionner le diagnostic).*

**Ce comportement compromet gravement l'ordre public et la sûreté des personnes. Son état justifie son hospitalisation d'office dans un établissement spécialisé habilité à soigner les personnes atteintes de troubles mentaux, en application de l'article L.3222-1 du code de la santé publique modifié par le Loi du 27 Juin 1990.**

Date et signature

Encadré 4

**Demande manuscrite en vue d'une hospitalisation d'office** (procédure d'urgence)

Je soussigné, Docteur (.....), certifie avoir examiné ce jour :

Mr ou Mme : .....  
né(e) le , à : .....  
domicilié(e) : .....

et avoir constaté que son comportement révèle des troubles mentaux manifestes suivants : *(décrire l'état mental du malade et son comportement, agitation, violence, délire, idées de suicide... en insistant sur les éléments cliniques démontrant la dangerosité pour le malade et ses proches en rappelant l'absence de consentement et l'urgence extrême des soins appropriés ; il n'est pas obligatoire de mentionner le diagnostic possible) et constitue par son comportement un danger imminent pour la sûreté des personnes.*

**Son état justifie son hospitalisation d'office dans un établissement spécialisé habilité à soigner les personnes atteintes de troubles mentaux, en application de l'article L.3213-1 du code de la santé publique modifié par la Loi du 27 Juin 1990.**

Date et signature

## 2. Le problème de l'inobservance et ses conséquences

### 2.1. Les facteurs de risques de non-observance

Beaucoup de patients schizophrènes recevant un traitement antipsychotique au long cours et jugés symptomatiquement stables par leurs thérapeutes, ne réalisent pas pour autant un rétablissement optimal. La raison première à ce rétablissement partiel réside dans une faible observance au traitement antipsychotique par voie orale [21, 22].

Plus de 35% des patients montrent des problèmes de non-observance durant les 4 à 6 premières semaines de traitement, et 75% des patients dans un délai de deux ans sont non observants [23] [24].

L'observance au traitement peut être influencée par divers facteurs [27] [28][29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] :

- l'« insight », ou la prise de conscience de la maladie. Un défaut d'insight serait prédictif d'une mauvaise observance médicamenteuse. L'insight est régulièrement évoqué dans les causes de non-observance ;
- l'alliance thérapeutique. En effet, l'attitude du médecin en matière de communication, le type de relation entre le médecin et son patient et les habitudes de prescriptions sont des points essentiels en matière d'observance ;
- les facteurs liés aux traitements. Les effets indésirables liés au traitement par des neuroleptiques seraient à l'origine de 25 à 66% des causes de mauvaise observance (effets extrapyramidaux, akinésie, akatisie, dysfonctionnements sexuels, prise de poids,...). De plus, le changement de traitement antipsychotique (pouvant être lié à une inefficacité de la molécule), les co-prescriptions de plus de 3 médicaments, ainsi que le nombre de prises quotidiennes, sont des facteurs identifiés comme nuisibles à l'observance ;

- les caractéristiques socio-démographiques :
  - L'âge et le sexe, les patients les moins observants seraient ceux aux âges extrêmes de la maladie : les plus jeunes, mais également les plus âgées à cause d'un déficit mnésique ou par la complexité des traitements ;
  - le statut conjugal, le célibat étant considéré comme un facteur de mauvaise observance ;
  - l'entourage, l'isolement et le fait de vivre seul apparaissent dans plusieurs études comme des facteurs augmentant le risque de mauvaise observance ;
- l'abus et/ou la dépendance à l'alcool et aux toxiques , correspond à environ 50% des patients qui souffrent de schizophrénie. Une revue de la littérature rapporte que la non-observance thérapeutique est 12 fois plus fréquente dans un groupe de patients souffrant de troubles psychotiques et d'abus de substances par rapport à un groupe sans problème d'abus.

## **2.2. Conséquences de la mauvaise observance [25] [26] [36] [37] [38].**

Sur l'ensemble des cas de rechutes survenant un an après une première hospitalisation, 40% sont attribuables à la non-observance, tandis que 60% sont dues à la perte d'efficacité du traitement ou autres. Une étude réalisée sur des patients atteints de schizophrénie estime que 55% des patients qui arrêtent leur traitement rechutent et sont réhospitalisés.

La non-observance est également associée de manière significative à une augmentation des consultations dans les services d'urgences psychiatriques, à une augmentation du risque de marginalisation, et à un risque accru de réhospitalisation.

Enfin, les rechutes ainsi que l'aggravation des symptômes des patients non-observants augmentent le coût des soins lié à la prolongation des périodes passées en épisodes aigus.

### 3. Les traitements médicamenteux

#### 3.1. Historique [6] [16]

La chimiothérapie des schizophrénies est essentiellement représentée par les neuroleptiques. Le chef de file des neuroleptiques est la chlorpromazine Largactil<sup>®</sup>, découverte par Pierre Deniker et Henri Laborit en 1952.

En 1957, Deniker et Delay élaborent une classification des drogues selon leur activité sur le système nerveux central (validé par le congrès mondial de psychiatrie de 1961) :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- diminution de l'agressivité et de l'agitation psychotiques ;
- action réductrice des psychoses aiguës et chroniques, végétatifs ;
- production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs ;
- action sous-corticale prédominante.

Ainsi, les neuroleptiques (groupe des thymoleptiques) sont inclus dans la classe des psycholeptiques (ou sédatifs psychiques) avec les tranquillisants (anxiolytiques, sédatifs classiques et antiépileptiques), les régulateurs de l'humeur et les hypnotiques.

Les neuroleptiques sont ensuite classés en deux grands groupes, les neuroleptiques classiques ou conventionnels et les neuroleptiques atypiques.

#### 3.2. Les neuroleptiques classiques ou conventionnels [9] [16] [43]

Les neuroleptiques dits conventionnels agissent principalement sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Selon l'« hypothèse dopaminergique », le blocage des récepteurs dopaminergiques mésolimbiques diminue les symptômes productifs délirés, hallucinations, ect). C'est aussi l'action spécifique des neuroleptiques sur les récepteurs D<sub>2</sub> striataux qui est à l'origine des effets indésirables extrapyramidaux de type syndromes pseudo-parkinsoniens (akinéto-hypertoniques).

On distinguera trois types de neuroleptiques conventionnels suivant leurs propriétés thérapeutiques :

- les neuroleptiques sédatifs, ils traitent surtout l'angoisse, l'agitation psychotique et la menace de passage à l'acte. Ils entraînent des manifestations surtout neurovégétatives (sommolence, asthénie, hypotension, tachycardie). Ce sont essentiellement le Largactil®, le Nozinan®, le Tercian® ;
- les neuroleptiques antiproductifs ou incisifs, ils « coupent » les principaux signes psychotiques «productifs», hallucinatoires et délirants des schizophrénies paranoïdes. Ce sont entre autres l'Haldol®, le Moditen®, l'Orap® ;
- les neuroleptiques antidéficitaires (désinhibiteurs), ils permettent une reprise de la communication, des mouvements pulsionnels et s'adressent donc aux schizophrènes désorganisés hébéphréniques avec diminution du rendement intellectuel. Ce sont, par exemple, le Piportil®, le Clopixol®, le Dogmatil®.

### **3.3. Les neuroleptiques atypiques [9] [44]**

Les neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques atypiques (APA) agissent :

- en limitant l'occupation des sites dopaminergiques D<sub>2</sub> striataux et donc de provoquer des effets indésirables extrapyramidaux moindres comparés aux neuroleptiques classiques ;
- sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> (sauf le Solian®).

Ce sont le Risperdal®, le Zyprexa®, le Solian® et le Leponex®. Ils se targuent d’agir sur la symptomatologie positive, la symptomatologie négative, voire la symptomatologie affective de la psychose. Les APA ont en communs des effets indésirables neurologiques diminués, mais chacun a un profil d’efficacité et de tolérance différent :

- le Leponex® serait la plus efficace sur les schizophrénies résistantes, mais son usage reste limité en raison du risque d’agranulocytose. Son profil de tolérance neurologique serait aussi meilleur que pour les autres APA mais provoquerait plus de diabète et de prise de poids ;
- le Zyprexa® semble ne pas montrer une meilleure tolérance que les autres APA au plan neurologique et provoquerait des effets métaboliques importants, à type de diabète et une prise de poids ;

#### **4. Les Neuroleptiques d'Action Prolongée : N.A.P [45] [46] [47]**

Certains antipsychotiques sont utilisés pour leur action prolongée pendant 3 à 6 semaines. La plupart résultent de l'estérification par un acide gras à longue chaîne d'un neuroleptique classique type Moditen®, Haldol® ou Piportil®. Ces neuroleptiques sont administrés par voie I.M. et une hydrolyse de l'ester libère progressivement le neuroleptique lui-même. Les posologies équivalentes par rapport aux mêmes neuroleptiques non retardés sont plus faibles.

Les avantages les plus évidents sont :

- la prévention de la rechute psychotique, les neuroleptiques retardés préviennent les décompensations psychotiques et réduiraient statistiquement le nombre de réhospitalisation ;
- la certitude de l’observance, celle-ci serait meilleure avec les NAP durant les premiers mois de traitement, pour enfin tendre vers une observance comparable au traitement per os ;

- la qualité de vie, les neuroleptiques retards améliorent les relations intra-familiales par la diminution des craintes ou des suspicions d'une mauvaise prise quotidienne. De plus, ils offrent un aspect de confort pour le patient et les soignants, pouvant ainsi modifier l'image du soin et ainsi améliorer la prise en charge à l'hôpital et le suivi en ambulatoire.

## 5. Le RisperdalConsta® LP [9] [39] [41] [48]



### 5.1. La rispéridone

La rispéridone est un antipsychotique neuroleptique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles. La rispéridone est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La substance se lie également aux récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques-H<sub>1</sub> et α<sub>2</sub>-adrénergiques. Elle ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques.

Le profil pharmacodynamique de la rispéridone diffère de celui des neuroleptiques classiques par une capacité moins marquée à diminuer l'activité motrice et à induire la catalepsie chez les animaux. En clinique, la rispéridone améliore les symptômes positifs et négatifs de la psychose schizophrénique, avec de rares effets secondaires extrapyramidaux.

## **5.2. Efficacité et tolérance [41] [48]**

L'efficacité de ce médicament LP (25 mg et 50 mg) dans le traitement des troubles psychotiques a été établie dans une étude contrôlée versus placebo de douze semaines chez 461 patients adultes psychotiques hospitalisés et ambulatoires ayant un diagnostic de schizophrénie répondant aux critères DSM-IV.

Dans une étude contrôlée de 12 semaines réalisée chez des patients stables présentant une schizophrénie, l'efficacité de ce médicament LP a été similaire à celle de la rispéridone orale.

L'efficacité et la tolérance à long terme (50 semaines) de ce médicament LP ont également été étudiées dans une étude en ouvert chez des patients psychotiques stables hospitalisés et ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs.

## **5.3. Galénique - Formulation**

En utilisant la technologie de propriété industrielle de Medisorb® développée par les États-Unis - Alkermes, Inc. La nouvelle formulation correspond à la rispéridone encapsulée dans des microsphères formées d'une matrice biodégradable de copolymère (poly-(d, l lactide-co-glycolipide)) qui sont mises en suspension dans un solvant aqueux pour être injectées par voie intramusculaire. Les microsphères se dégradent graduellement pour obtenir des concentrations thérapeutiques de rispéridone dans la circulation sanguine. Le polymère composant les microsphères se décompose en deux composés naturels, qui sont alors éliminés par le corps.

Le RisperdalConsta® LP existe sous 3 dosages : 25 mg, 37,5 mg et 50 mg de rispéridone.

#### **5.4. Mécanisme de libération et profil plasmatique de libération du principe actif**

La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P-450 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation.

Après injection IM unique de ce médicament LP, le profil plasmatique de libération correspond à une faible libération initiale (< 1 % de la dose) suivie d'une période de latence de 3 semaines. Après injection IM, la phase de libération principale débute à partir de la 3ème semaine, se poursuit pendant 4 à 6 semaines et se termine à la 7ème semaine. Une couverture par voie orale doit être poursuivie pendant les 3 à 4 premières semaines du traitement par RisperdalConsta® LP à la posologie efficace utilisée avant l'initiation du traitement.

Le profil de libération et le schéma posologique (injection IM toutes les 2 semaines) aboutissent au maintien prolongé de concentrations thérapeutiques plasmatiques. Les concentrations plasmatiques sont stables pendant 4 à 6 semaines après la dernière injection de ce médicament LP. La phase d'élimination est terminée 7 à 8 semaines environ après la dernière injection.

Après injections IM répétées de 25 mg et 50 mg de ce médicament LP toutes les 2 semaines, les concentrations médianes de la fraction active à la vallée et au pic fluctuent entre 9,9 et 19,2 ng/ml et 17,9 et 45,5 ng/ml, respectivement. La pharmacocinétique de la rispéridone est linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 25 et 50 mg injectées toutes les 2 semaines. Aucune accumulation de rispéridone n'a été observée au cours d'une administration prolongée (12 mois) chez des patients recevant des injections de 25 à 50 mg toutes les 2 semaines.

### 5.5. Posologies et équivalence entre la rispéridone orale et injectable

Le RisperdalConsta® LP sera utilisé uniquement en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone, par voie orale. L'existence d'une période de latence de 3 semaines pour l'effet clinique après la première injection de ce médicament LP, oblige l'administration de la rispéridone par voie orale pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement par ce médicament LP à la posologie efficace utilisée avant l'initiation de ce médicament LP.

Ce médicament doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée (aiguille NEEDLE-PRO) fournie dans le conditionnement. Les injections se feront alternativement dans chaque muscle fessier.

Pour établir la posologie initiale, au moment de l'étude, il fallait se référer aux données d'équivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et la forme à libération prolongée (avant le 03/07/2006) (**Tableau V** : ci-dessous).

**Tableau V :Equivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et le RisperdalConsta® LP.**

<i>Dose de rispéridone orale, en mg/jour</i>	<i>Dose de RISPERDALCONSTA™ L.P. (injection IM profonde) en mg toutes les 2 semaines</i>
≤ 2 mg	25 mg*
entre 2 et 4 mg	25 à 37,5 mg*
≥ 4mg	50 mg*

La posologie maximale de ce médicament LP ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines.

## **5.6 Reconstitution et manipulation**

Ce médicament peut être remis en suspension uniquement dans le solvant fourni dans le conditionnement de ce médicament et doit être administré uniquement avec l'aiguille sécurisée Needle-Pro 20G fournie dans le conditionnement

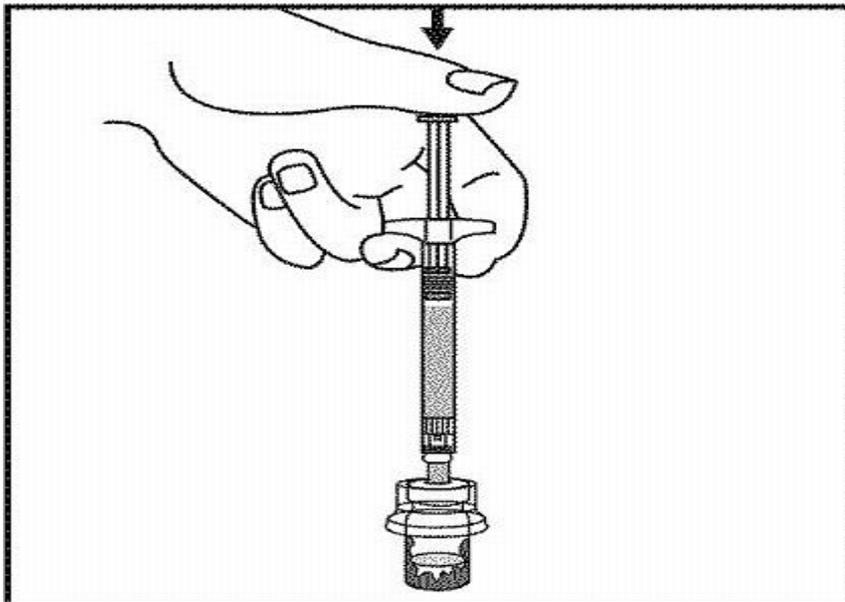
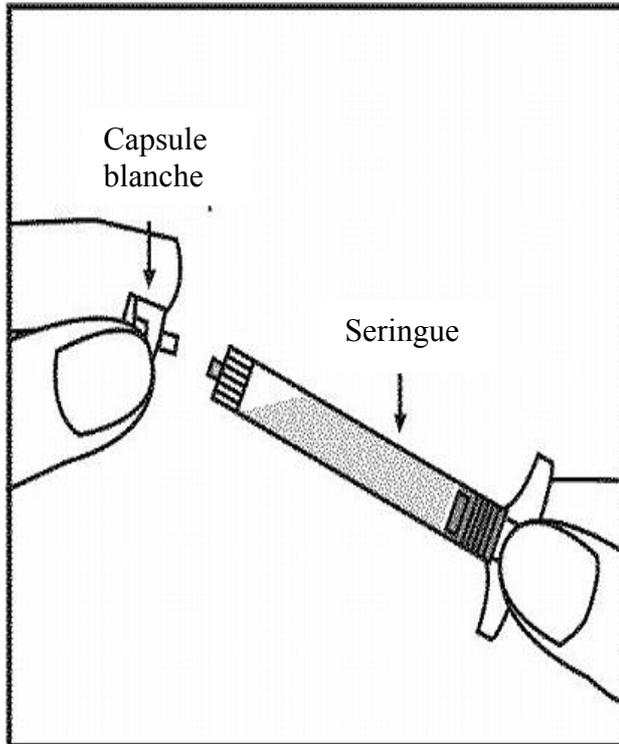
La préparation et l'administration du RisperdalConsta® LP s'effectuent en cinq étapes :

- Etape 1 : Préparation du matériel

Cette étape consiste à sortir le médicament du réfrigérateur afin de l'amener à température ambiante avant la reconstitution. Cette étape permettant aussi de fixer une des aiguilles Hypoint sur la seringue pré-remplie, en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre sur l'embout luer de la seringue .

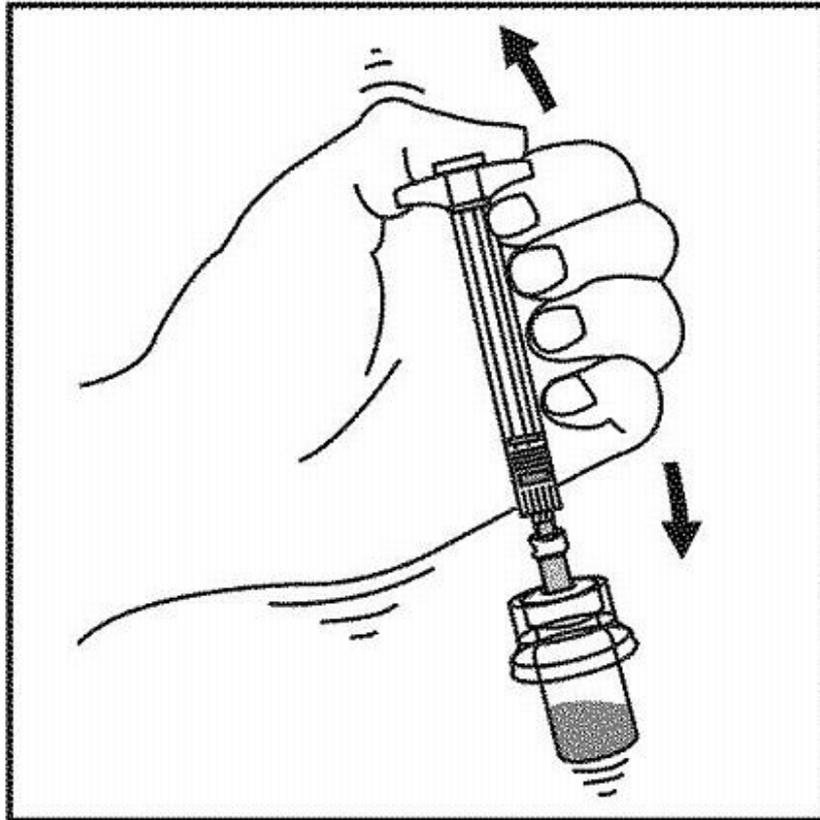
- Etape 2 : Reconstitution de la poudre pour suspension injectable

La totalité du solvant de reconstitution contenu dans la seringue doit être injectée dans le flacon de microsphères



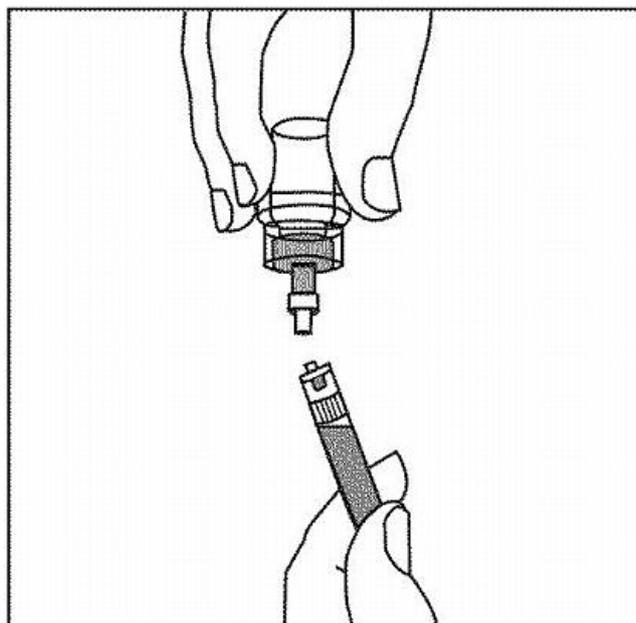
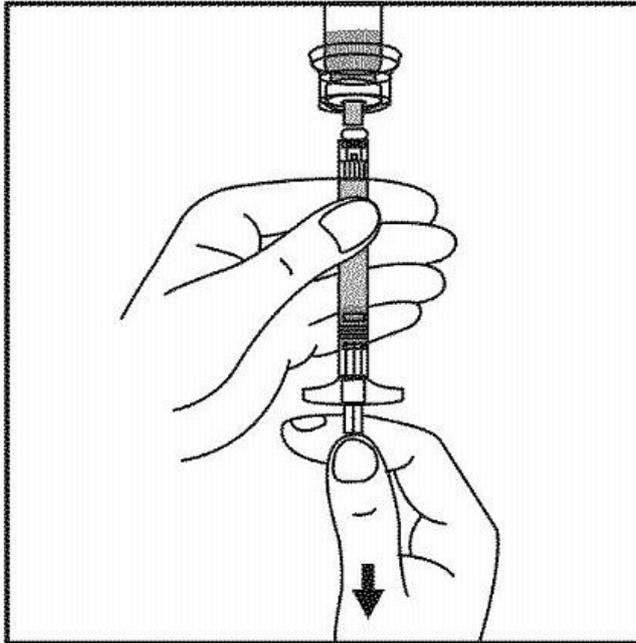
- Etape 3 : Mise en suspension de la poudre

Cette étape est très importante, puisque le manipulateur doit agiter vigoureusement le flacon pendant au moins dix secondes jusqu'à obtention d'une suspension homogène de la préparation.



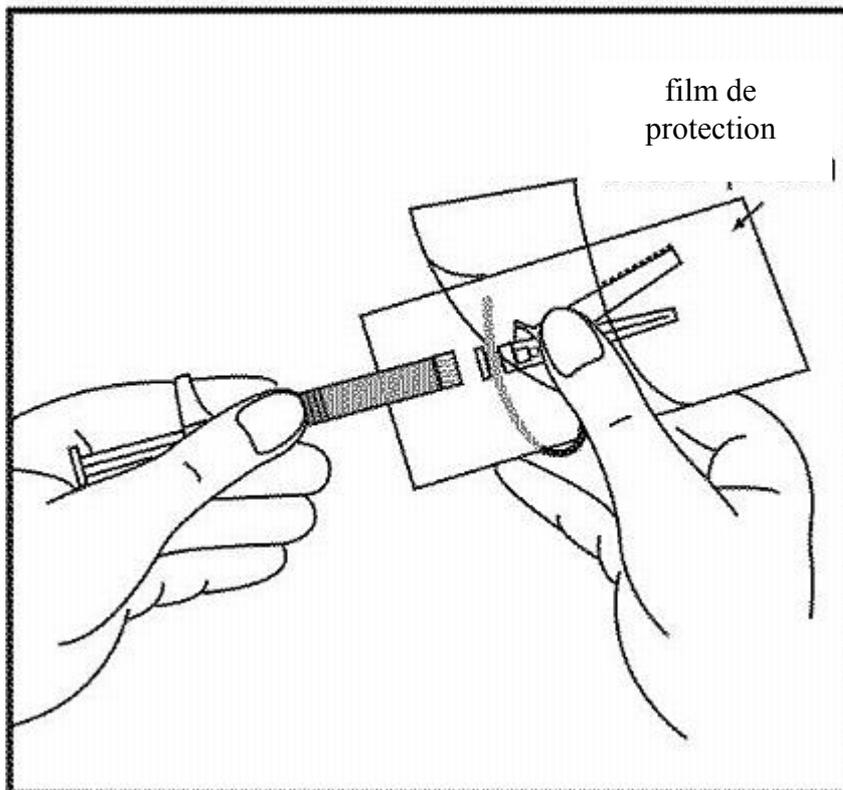
- Etape 4 : Prélèvement de la solution reconstituée

Prélever lentement la suspension du flacon maintenu en position verticale, mais avec une légère inclinaison, comme indiqué sur le schéma (Cf. notice) afin de s'assurer que la totalité du contenu de la suspension est prélevé dans la seringue.



- Etape 5 : Fixation de l'aiguille IM Needle-Pro 20G et injection

Cette étape consiste à ouvrir à moitié le film de protection recouvrant l'étui blister contenant le dispositif Needle-Pro. Le manipulateur doit ensuite saisir le capuchon protecteur de l'aiguille à l'aide du film de protection en plastique, fixer le dispositif Needle-Pro sur le corps de la seringue en le tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, positionner l'aiguille fermement sur son dispositif Needle-Pro en appuyant tout en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, puis préparer le patient pour l'injection.



### **5.7. Conditions de conservation**

Le RisperdalConsta® LP doit être conservé entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Si la conservation au réfrigérateur n'est pas possible, le RisperdalConsta® LP peut être conservé avant administration à une température ne dépassant pas + 25°C pendant une durée maximale de 7 jours. Il ne faut jamais exposer le RisperdalConsta® LP à une température supérieure à + 25°C.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à + 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre + 2 °C et + 8 °C.

### **5.8. Modalités de dispensation aux patients hospitalisés**

La dispensation du RisperdalConsta® LP au CHU de Nantes se fait via une ordonnance nominative ([Annexe 3](#)), ce qui permet un suivi de tous les patients ayant reçu ce médicament.

## **PARTIE III :**

# **ANALYSE A L'HÔPITAL SAINT-JACQUES DU CHU DE NANTES**

## **1 Objectifs**

Notre objectif principal était d'évaluer, chez des personnes souffrant de psychoses et en particulier de psychoses schizophréniques, les modalités de prescription du RisperdalConsta® LP, premier neuroleptique atypique sous forme retard.

Les objectifs secondaires étaient de repérer les déterminants socio-démographiques de l'observance thérapeutique afin de mettre en évidence une population cible et de comparer les durées d'hospitalisations avant et après initiation au traitement par RisperdalConsta® LP.

## **2 Matériels et Méthode**

### **2.1. Lieu de recrutement [40]**

Notre étude a été conduite dans les secteurs adultes de Psychiatrie III (chef de service : Dr Delvigne), Psychiatrie IV (chef de service : Dr Inial) et Psychiatrie V (chef de service : Dr Bocher) de l'hôpital Saint Jacques du CHU de Nantes.

Le CHU de Nantes compte 3089 lits répartis sur sept sites géographiques : Hôtel-dieu, Saint-Jacques, Laënnec, La Seilleraye, Beausejour, La Placelière et Bellier.

L'hôpital Saint Jacques compte 1014 lits dont 184 de gériatrie, 262 de Rééducation Fonctionnelle et 568 de Psychiatrie. Le pôle de Psychiatrie est composé de 5 secteurs de Psychiatrie adulte, un secteur d'addictologie et deux secteurs de Pédopsychiatrie de jour.

L'achat puis la dispensation du RisperdalConsta® LP au CHU de Nantes, ont débuté en avril 2005, suite à la décision favorable du COMEDIMS (Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) et succédé à deux essais cliniques sur cette même molécule au sein de l'établissement.

Le COMEDIMS a retenu pour RisperdalConsta® LP une utilisation préférentielle dans les cas suivants :

- patients nécessitant une observance au traitement ;
- patients tolérants mal les autres formes de RisperdalConsta® LP ;
- patients jeunes, pour s'assurer du bon impact du traitement.

Pour l'initiation du traitement, une estimation de trois injections en hospitalisation avait été évaluée lors de ce COMEDIMS.

## **2.2. Population étudiée**

L'impact économique du référencement au CHU de NANTES du RisperdalConsta® LP a été l'une des raisons du suivi nominatif des prescriptions du RisperdalConsta® LP à la pharmacie à usage intérieur (PUI) de Saint Jacques (Annexe 2).

Sur la période d'avril 2005 à septembre 2006, 126 patients différents ont été traités par le RisperdalConsta® LP à l'hôpital Saint Jacques. La moyenne de patients traités par mois est de 25 pour 568 lits d'hospitalisation.

Notre étude a été menée rétrospectivement sur ce groupe de sujets, par l'analyse des dossiers de soins médicaux et infirmiers.

### 2.3. Procédure

Les données ont été recueillies après accord des différents chefs de service des secteurs de psychiatries III, IV et V.

Une fiche de recueil standardisée a été élaborée pour les enregistrements des informations suivantes (Annexe 1) :

- caractéristiques socio-démographiques de l'observance thérapeutique :
  - l'âge et le sexe ;
  - le statut conjugal ;
  - l'abus et/ou dépendance aux toxiques ;
  - les tentatives de suicides.
  
- Nombre, nature des hospitalisations et motif de non observance renseignés dans le dossier médical (avoué par le patient ou déterminé par le praticien) ;
  
- modalités de traitement par le RisperdalConsta® LP:
  - posologie orale initiale et traitement associés ;
  - durée du relais per os ;
  - traitements associés à la forme IM ;
  - durée de traitement par voie parentérale.

### 3 Analyses statistiques

Les données ont été saisies et ont permis de réaliser une analyse descriptive de la population sur des critères socio-démographiques, les traitements antérieurs, les modalités de relais et les traitements lors de l'administration du RisperdalConsta® LP. Les résultats sont exprimés par la moyenne, la médiane et le pourcentage. Pour certaines variables, les valeurs des extrêmes sont également mentionnées.

Les données sont analysées à l'aide du test paramétrique de Student avec échantillons appariés : Student, t (32 degré de liberté *ddl* , pour un risque alpha  $\alpha$  de 5 %). Les résultats seront exprimés par la valeur « P value ». La taille de l'échantillon est de 33 patients, ce qui nous permet de formuler l'hypothèse que la distribution de l'échantillon est compatible avec l'hypothèse d'une distribution gaussienne.

Nous utiliserons aussi le test paramétrique du Chi Deux de Mc Nemar sur deux échantillons appariés permet de faire la comparaison des pourcentages du nombre de patients pris en charge en monothérapie versus polythérapie, avant et après l'initiation du RisperdalConsta® LP. Les résultats seront exprimés par la valeur « P value » à 1 degré de liberté, au risque  $\alpha$  de 5 %.

Afin de mettre en évidence les déterminants socio-démographiques de l'observance thérapeutique et de comparer les durées d'hospitalisations avant et après initiation au traitement par RisperdalConsta® LP, des sous-groupes ont été réalisés. Ces sous-groupes ont été définis en fonction des critères épidémiologiques de la schizophrénie (age et sex-ratio) [9 bis].

## 4 Résultats

### 4.1. Nombre de sujets inclus

L'échantillonnage des patients est exclusivement réalisé à partir du relevé des dispensations nominatives du RisperdalConsta® LP à la pharmacie à usage intérieur (PUI) de Saint Jacques (Annexe 2). Aucune analyse de dossiers n'a été effectuée avant de débiter cette étude. 33 dossiers exploitables ont été évalués à partir de 3 unités fonctionnelles psychiatriques du CHU de Nantes, avec une répartition des patients se faisant comme suit :

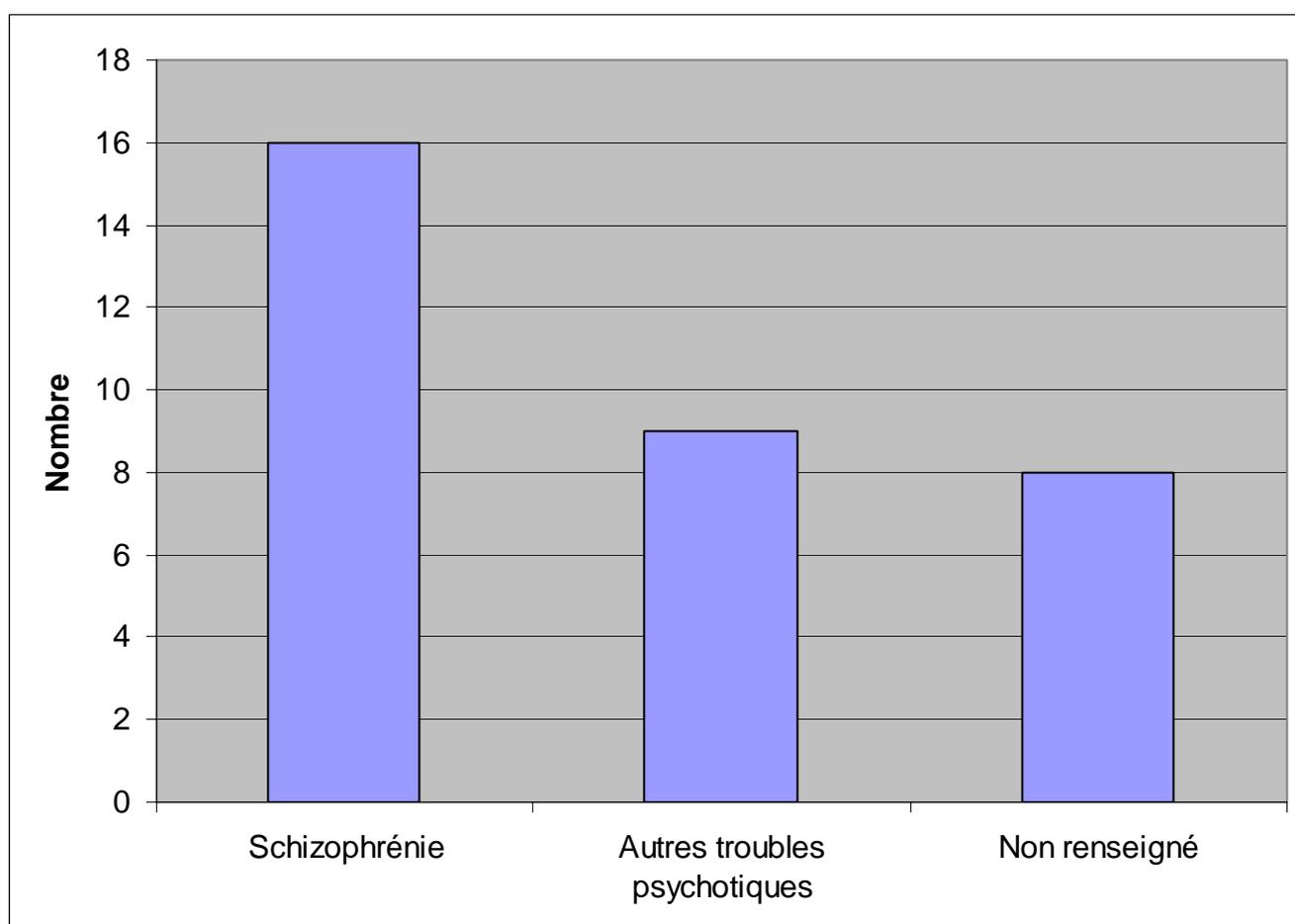
- Psychiatrie III : 14 patients ;
- Psychiatrie IV : 12 patients ;
- Psychiatrie V : 7 patients ;

## 4.2. Diagnostic

Le diagnostic des patients n'était pas toujours précisé dans le dossier des soins médicaux. Les résultats relatifs aux diagnostics des patients correspondent soit à une évocation de la pathologie dans le dossier médical, soit à une détermination selon le CIM-10 (ou version antérieure). Pour le diagnostic de la schizophrénie, aucune classification ne sera effectuée suites aux raisons évoquées ci-dessus (**Figure I**).

La schizophrénie a été diagnostiquée chez 48,5 % des patients étudiés (16 patients), dont 44 % sont des hommes. 27,3 % des patients présentaient une autre pathologie psychotique (9 patients). Pour 24,2 % des patients, le diagnostic ne figurait pas dans le dossier médical (8 patients).

**Figure I : Diagnostic des patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V ayant reçus du RisperdalConsta® LP**



### 4.3. Caractéristiques socio-démographiques

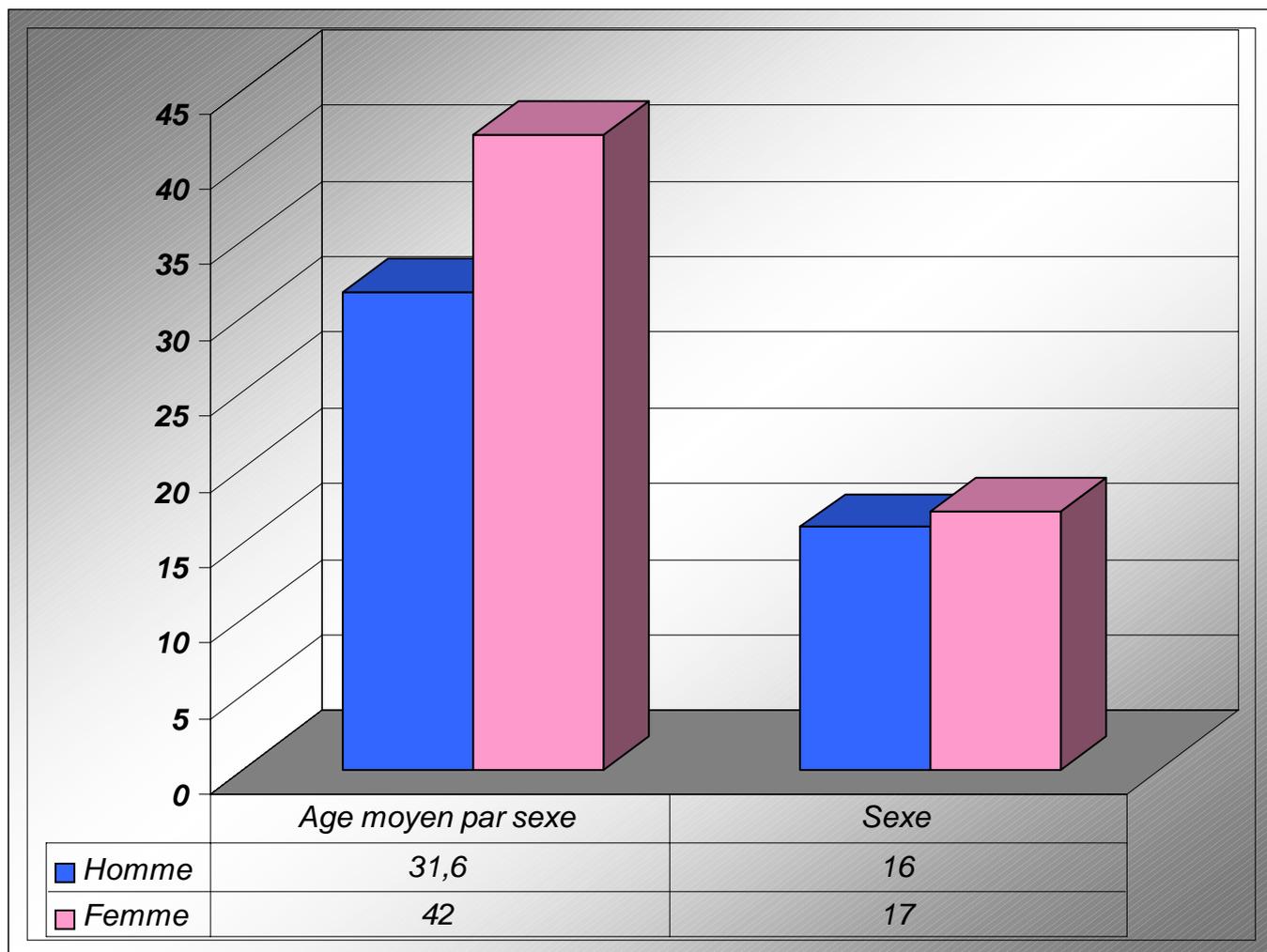
#### 4.3.1. Age et sexe

L'âge moyen des patients (**Figure II**) au moment de l'étude était de 36,96 ans, avec des extrêmes allant de 22 ans à 74 ans. 87,9% des patients ont un âge compris entre 15 et 55 ans (29 patients).

L'âge moyen par sexe était de :

- 31,6 ans pour un sous-groupe de 16 hommes ;
- 42 ans pour un sous-groupe de 17 femmes.

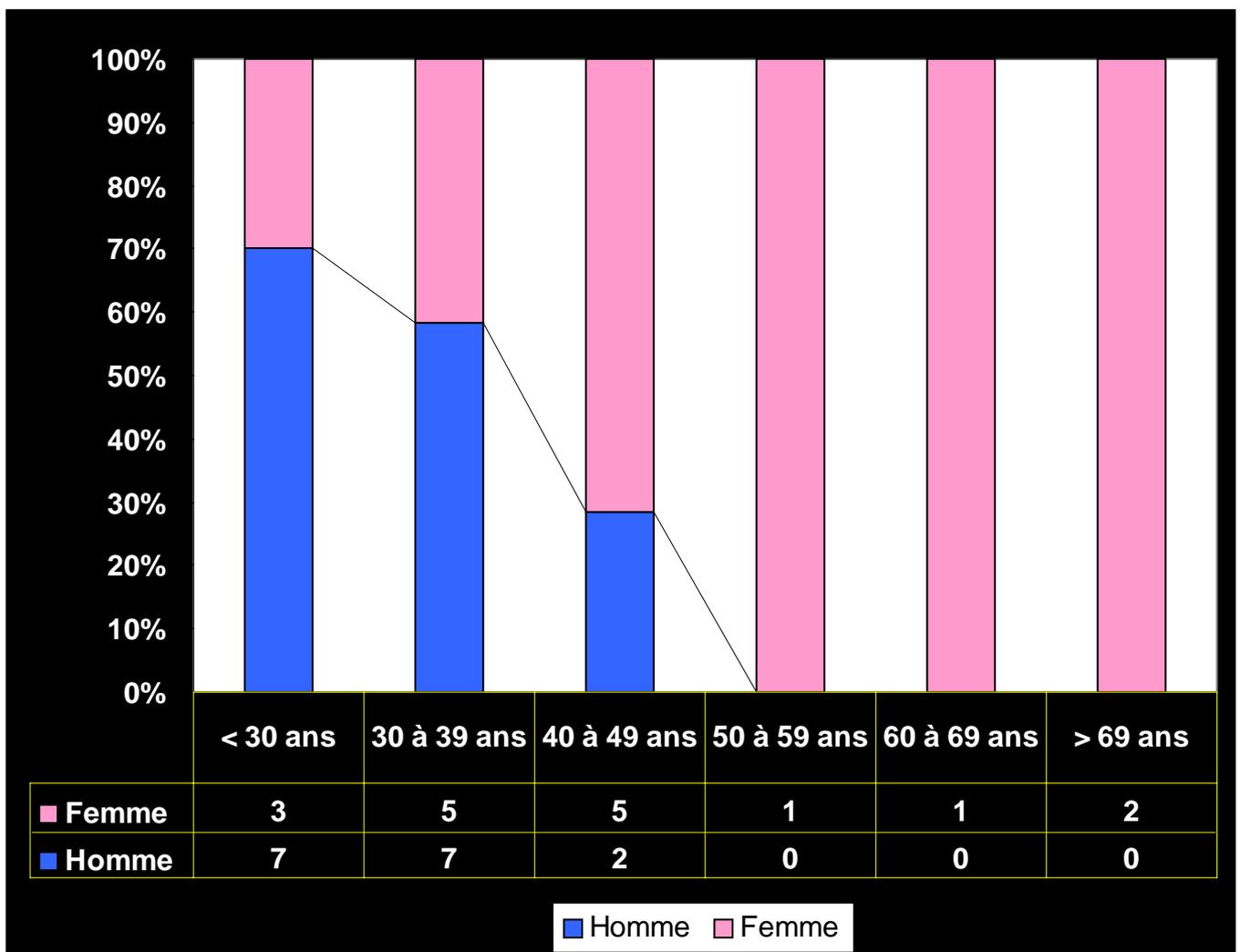
**Figure II : Caractéristiques socio-démographiques des patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V ayant reçus du RisperdalConsta® LP : âge et sexe**



La figure ci-après exprime le nombre de patients de chaque sous-groupe (homme et femme) par tranche d'âge :

- 87,5 % des hommes avaient moins de 40 ans au moment de l'étude ;
- Les femmes sont représentées dans toutes les tranches d'âge, avec 58,8 % dans la tranche d'âge comprise entre 30 et 49 ans.

**Figure III : Caractéristiques socio-démographiques des patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V ayant reçus du RisperdalConsta® LP : répartition des patients par tranche d'âge**



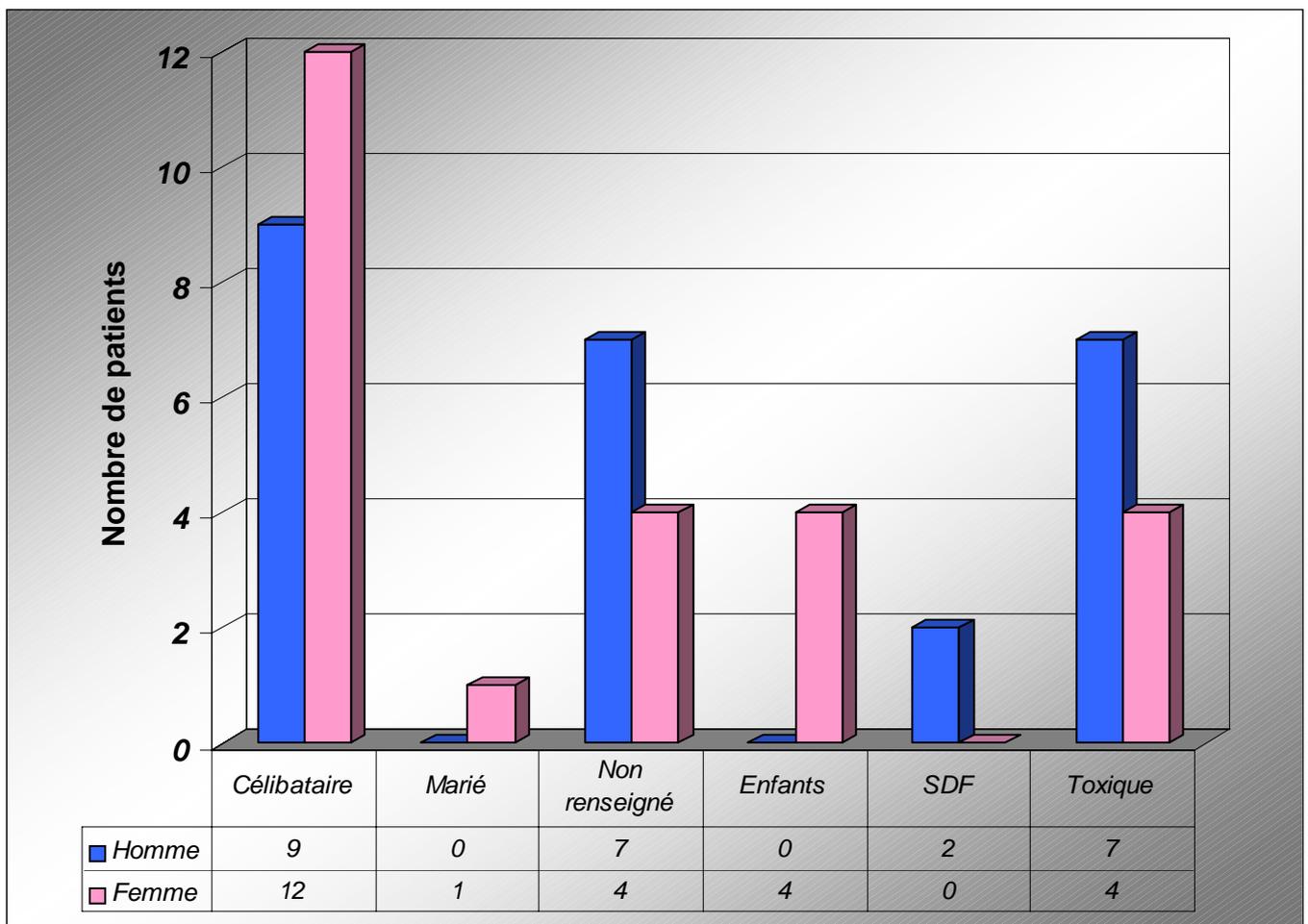
#### 4.3.2. Le statut conjugal, l'entourage et l'abus et/ou dépendance aux toxiques

Les résultats obtenus montre une population majoritairement célibataire à 63,6 % (21 patients), quel que soit le sexe (**Figure IV**). Un patient était marié (3%), et dans 33,4% des cas, le statut conjugal n'était pas renseigné.

Notons que seulement 12,12 % de la population avait des enfants et que c'est exclusivement des femmes.

Enfin, la 33 % de la population étudié consommait régulièrement des toxiques ou de l'alcool.

**Figure IV : Caractéristiques socio-démographiques des patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V ayant reçus du RisperdalConsta® LP : statut conjugal, entourage et consommation de toxiques**



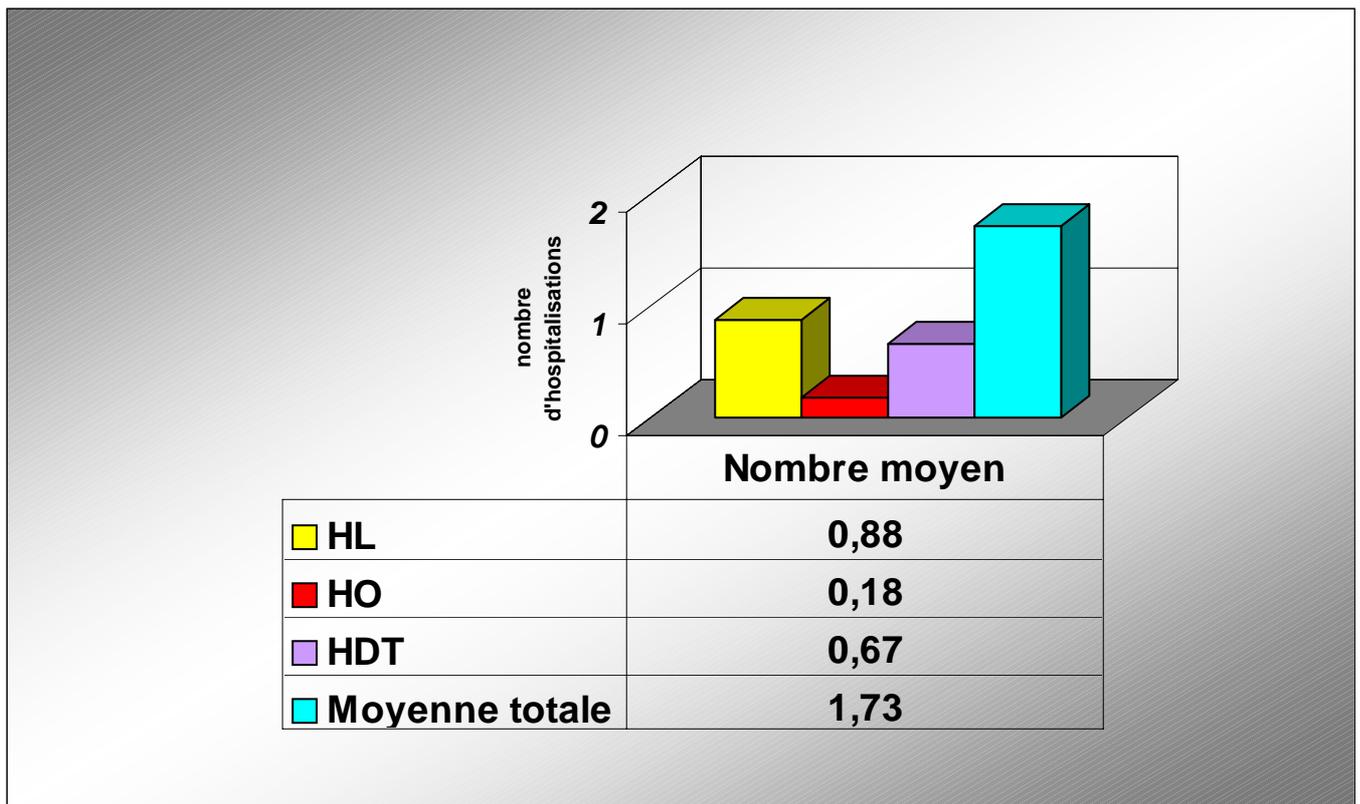
#### 4.4. Tentatives de suicides

Au décours de l'histoire de la maladie, et avant l'initiation au traitement par le RisperdalConsta® LP, 4 patients (12,12%) ont tenté de se suicider. Le ratio homme/ femme est de 1.

#### 4.5. Nombre, mode et durée des hospitalisations avant initiation du traitement par RisperdalConsta® LP

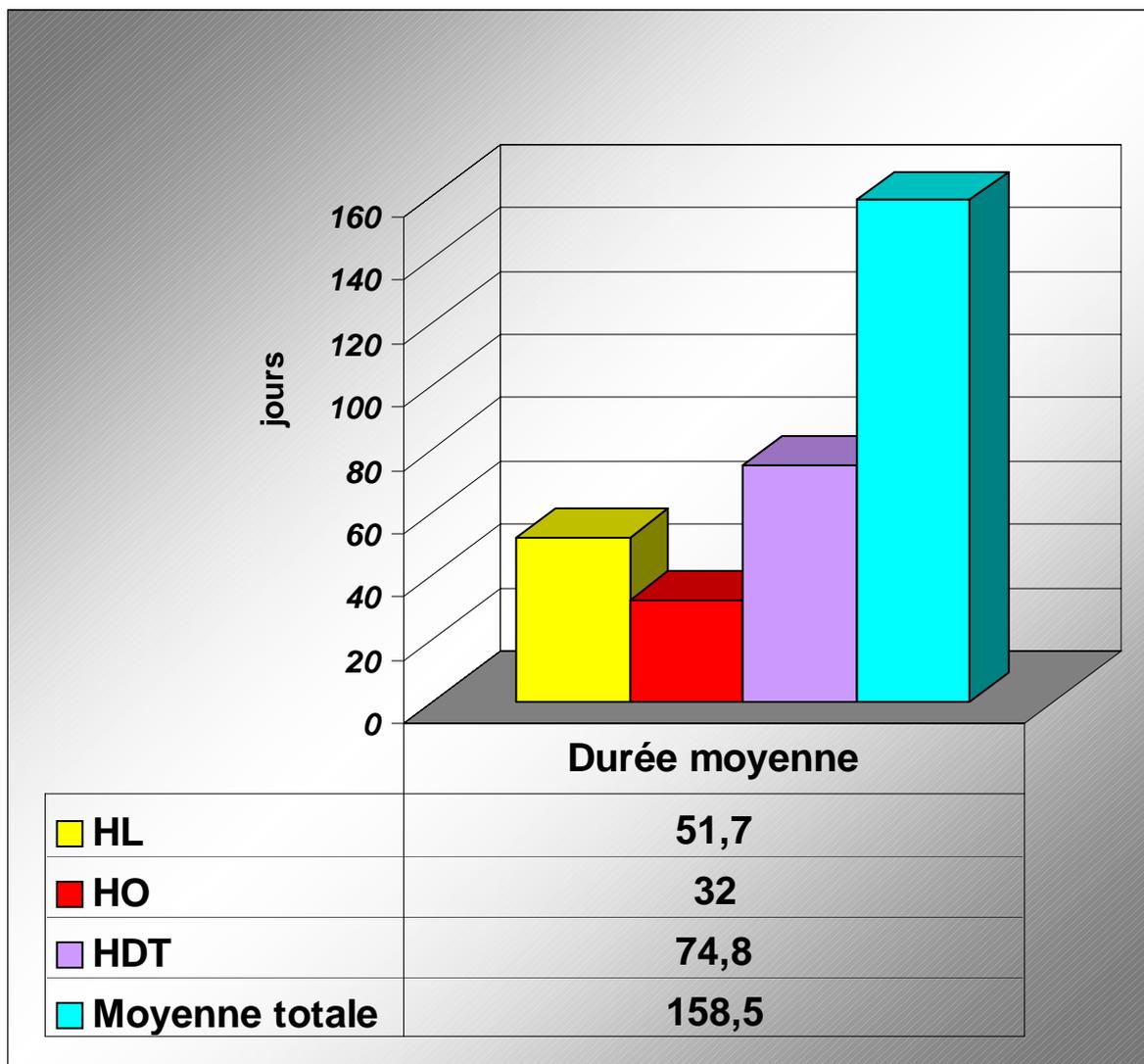
Le nombre d'hospitalisations moyen pour l'année précédant l'initiation du traitement par RisperdalConsta® LP (**Figure V**) était de 1,73. 51% des patients ont été hospitalisés sur un mode libre, 11% en hospitalisation d'office et 38% en hospitalisation sur demande d'un tiers.

**Figure V : Nombre moyen et mode d'admission dans l'année précédent l'initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V**



La moyenne des durées cumulées des hospitalisations dans l'année précédant l'injection du RisperdalConsta® LP (**Figure V I**) était de 158,5 jours. La moyenne des hospitalisations libres étaient de 51,7 jours (32,6 %). En hospitalisation sous contrainte, l'hospitalisation d'office correspondait à une durée cumulée moyenne de 32 jours (20,2%) et l'HDT à 74,8 jours (47,2%).

**Figure V I : Durée moyenne et mode d'hospitalisation dans l'année précédant l'initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V**

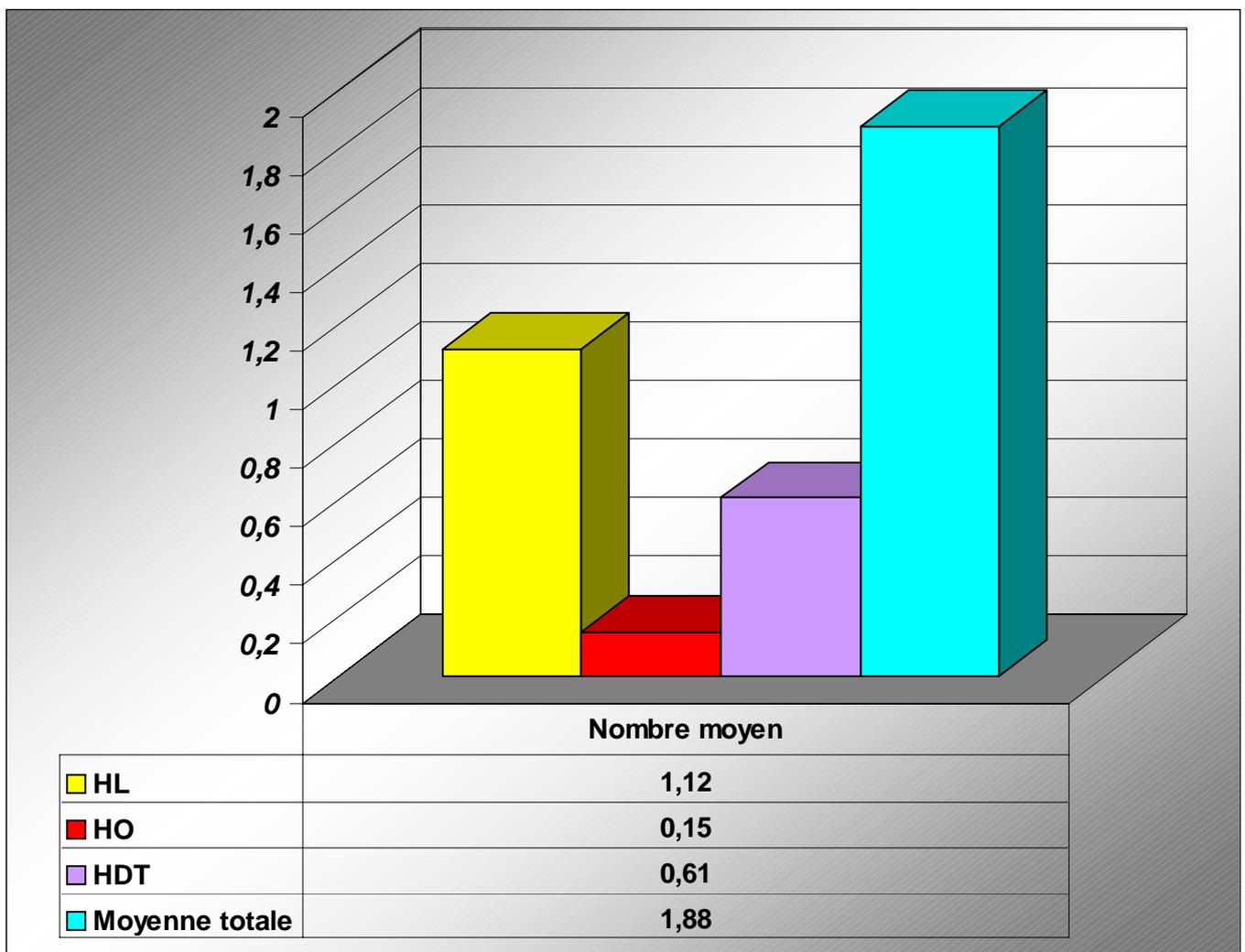


#### 4.6. Nombre, mode et durée des hospitalisations après initiation du traitement par le RisperdalConsta® LP

Les valeurs obtenues ne prennent pas en compte la durée de traitement par le RisperdalConsta® LP. L'analyse est effectuée en intention de traiter (**Figure V II**).

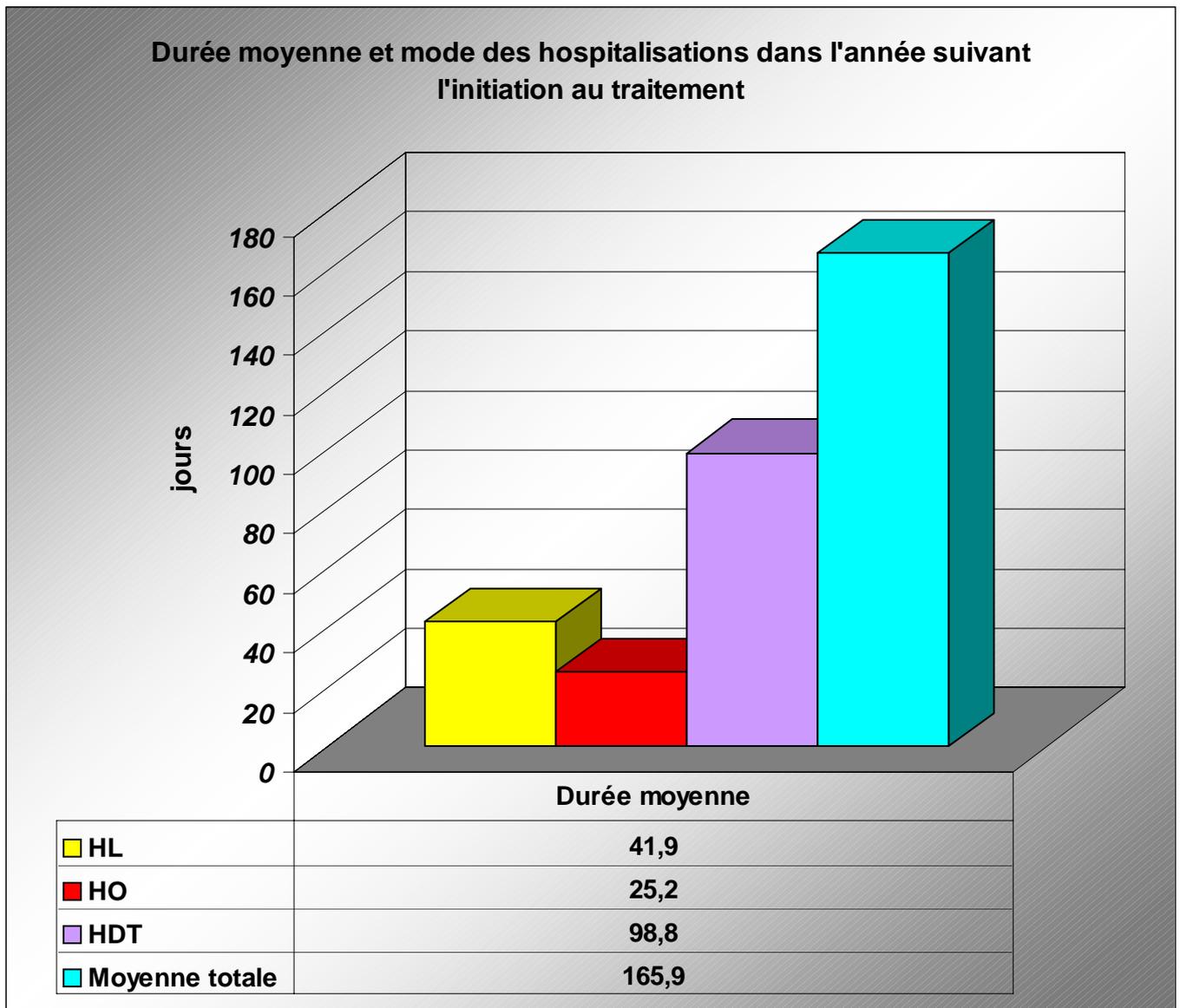
La moyenne du nombre d'hospitalisations pour l'année suivant l'initiation au RisperdalConsta® LP était de 1,88. 59,6% des patients ont été hospitalisés sur un mode libre, 8% en hospitalisation d'office et 32,4% en hospitalisation sur demande d'un tiers.

**Figure V II : Nombre moyen et mode d'admission dans l'année suivant l'initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V**



La moyenne des durées cumulées des hospitalisations dans l'année précédent l'injection du RisperdalConsta® LP (**Figure VIII**) était de 165,9 jours. La moyenne des hospitalisations libres étaient de 41,9 jours (25,3%). En hospitalisation sous contrainte, l'hospitalisation d'office correspondait à une durée cumulée moyenne de 25,2 jours (15,2%) et l'HDT à 98,8 jours (59,5%).

**Figure V III : Durée moyenne et mode d'hospitalisation dans l'année suivant l'initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, patients des secteurs de Psychiatries III, IV et V**



Au total, il n'y a pas de différence significative du nombre et des durées des hospitalisations avant et après initiation du traitement par RisperdalConsta® LP. Les résultats des tests obtenus sont résumés dans le tableauxxx

**Tableau VI : Test paramétrique de Student sur échantillons appariés : Nombre et durée d'hospitalisation.**

<b>Nombre d'hospitalisation</b>	Degré de liberté : 32 Risque $\alpha$ de 5 %	<b>Student, t :</b>	<b>« P value »</b>	<b>Conclusion sur le test</b>
<b>Hospitalisation libre</b>		- 0,725	0,47	Différence non significative
<b>Hospitalisation d'office</b>		0,5714	0,5717	Différence non significative
<b>Hospitalisation à la demande d'un tiers</b>		0,5287	0,6007	Différence non significative
<b>Durée des hospitalisations</b>		<b>Student, t :</b>	<b>« P value »</b>	<b>Conclusion sur le test</b>
<b>Hospitalisation libre</b>		0,614	0,5459	Différence non significative
<b>Hospitalisation d'office</b>		0,5668	0,5748	Différence non significative
<b>Hospitalisation à la demande d'un tiers</b>		-1,0577	0,2981	Différence non significative

#### **4.7. Traitements médicamenteux**

##### **4.7.1. Traitement par Risperdal® oral**

Le traitement par Risperdal oral étudié correspond au traitement permettant l'instauration du RisperdalConsta® LP. Les traitements antérieurs par Risperdal® oral n'ont pas été analysés.

L'adaptation de la posologie du Risperdal® oral est réalisée sur une période de trois jours :

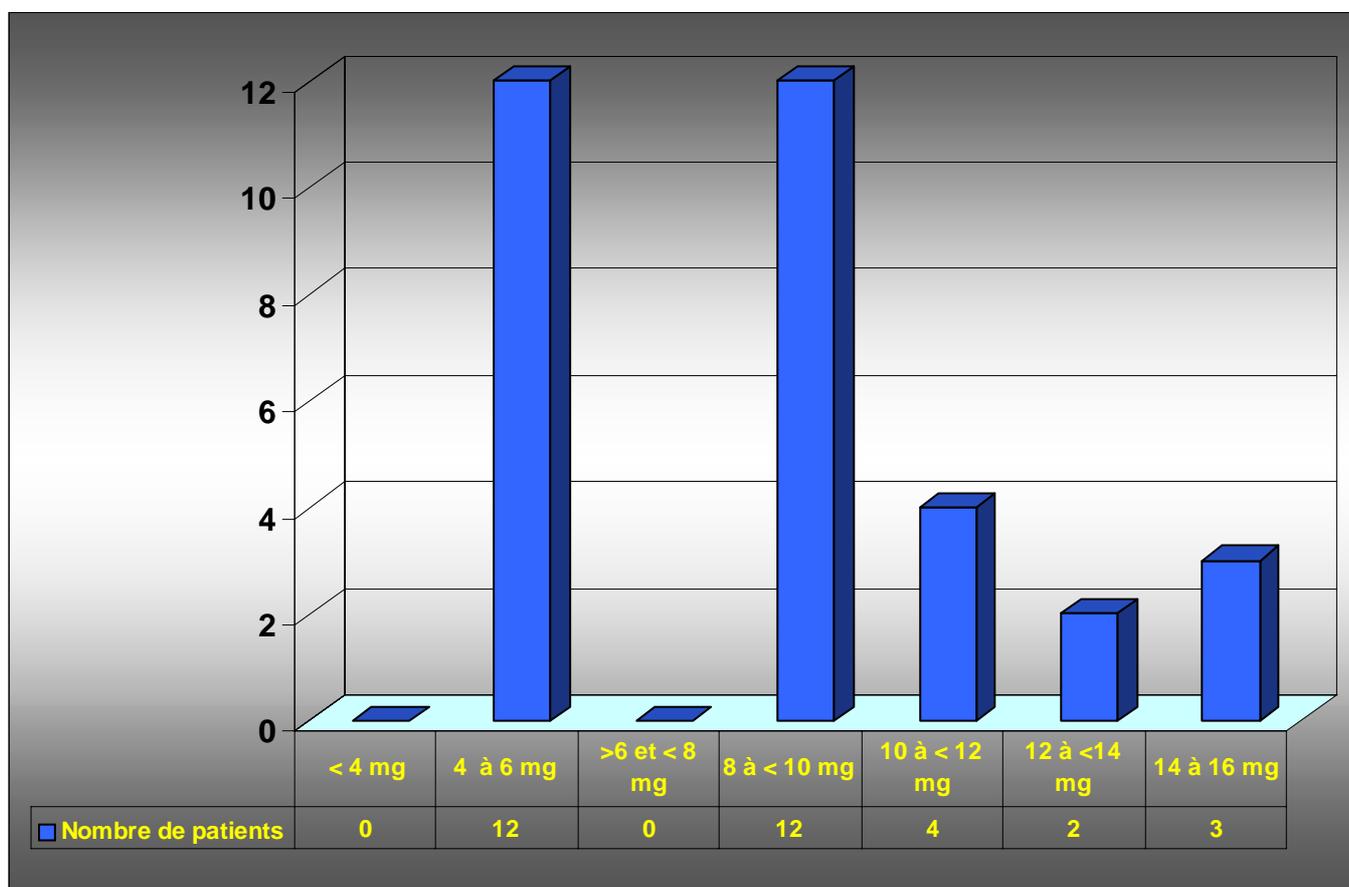
- 1er jour : 2 mg en 1 ou 2 prises par jour (posologie initiale) ;
- 2ème jour : 4 mg en 1 ou 2 prises par jour ;
- 3ème jour : 6 mg en 1 ou 2 prises par jour.

A partir du 4ème jour la posologie sera maintenue inchangée ou individualisée si nécessaire.

Les posologies enregistrées correspondent à la posologie obtenue à partir du 4ème jour de traitement par voie orale [rcporal].

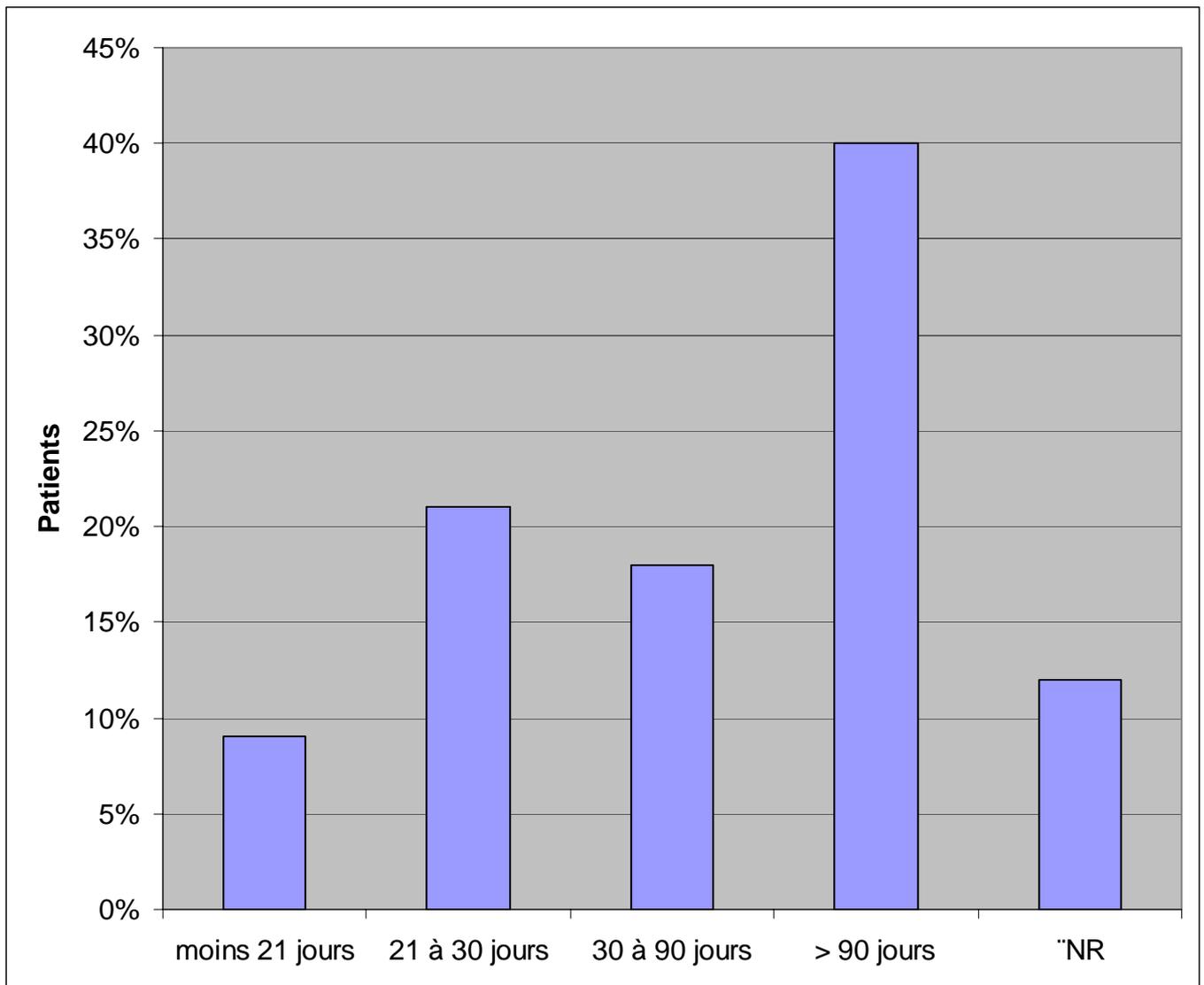
36,4% (12 patients) ont une dose de Risperidone oral inférieure ou égale à 6 mg par jour. La répartition par posologies orales avant initiation du traitement par RisperdalConsta® LP est caractérisée dans le figure ci-après.

**Figure IX : Répartition des posologies orales avant passage à la forme injectable**



La durée moyenne de la co-administration entre le Risperdal® oral et le RisperdalConsta® LP était de 21% dans la tranche 21 à 30 jours. 9% (3 patients) des patients avaient une durée de co-administration inférieure à 21 jours, 58% (19 patients) supérieure à 30 jours et 12% (4 patients) ont eu une durée de co-administration non-renseignée (NR).

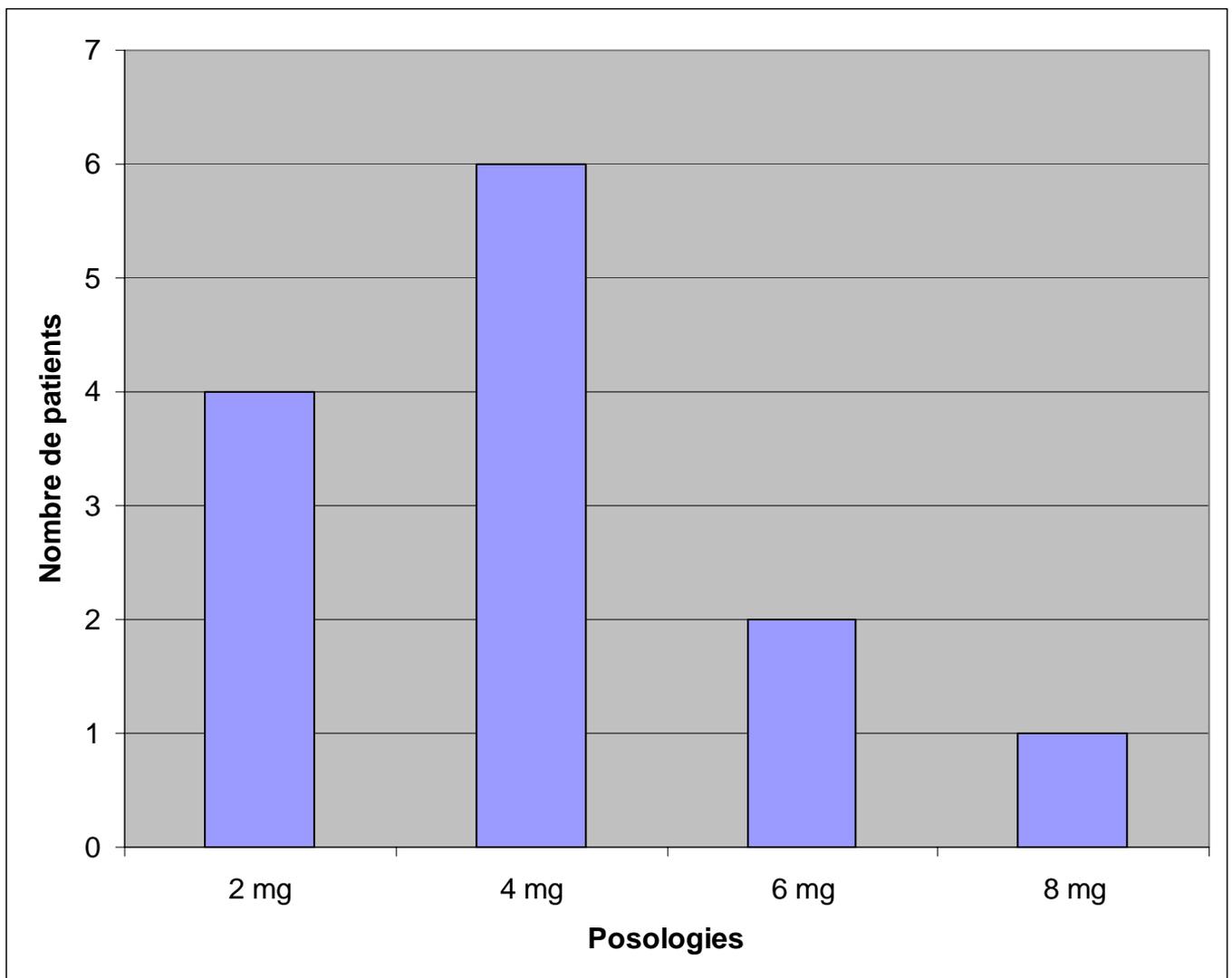
**Figure X : Répartition de la durée des co-administrations de rispéridone voie orale / voie injectable**



Parmi les patients ayant reçus une co-administration supérieure à 30 jours, 68% d'entre eux (13 patients) avaient une durée supérieure à 90 jours. Les posologies de Risperdal® oral administrées durant cette co-administration supérieure à 90 jours étaient comprises entre 2 et 8 mg par jour.

La répartition des doses de Risperdal® oral reçues en plus de la forme injectable LP est résumée dans le graphique ci-après.

**Figure XI : Posologies des patients ayant reçu une co-administration par voie orale supérieure à 90 jours**



#### **4.7.2. Traitement par RisperdalConsta® LP**

L'équivalence des posologies entre la rispéridone par voie orale et le RisperdalConsta® LP était respectée dans 81,8% des cas (27 patients) au moment de la prescription. Ces patients ont reçu du RisperdalConsta® LP.

Dans 18,2% des cas (6 patients), la dose de RisperdalConsta® LP reçue ne respectait pas l'équivalence des posologies avec la rispéridone par voie orale :

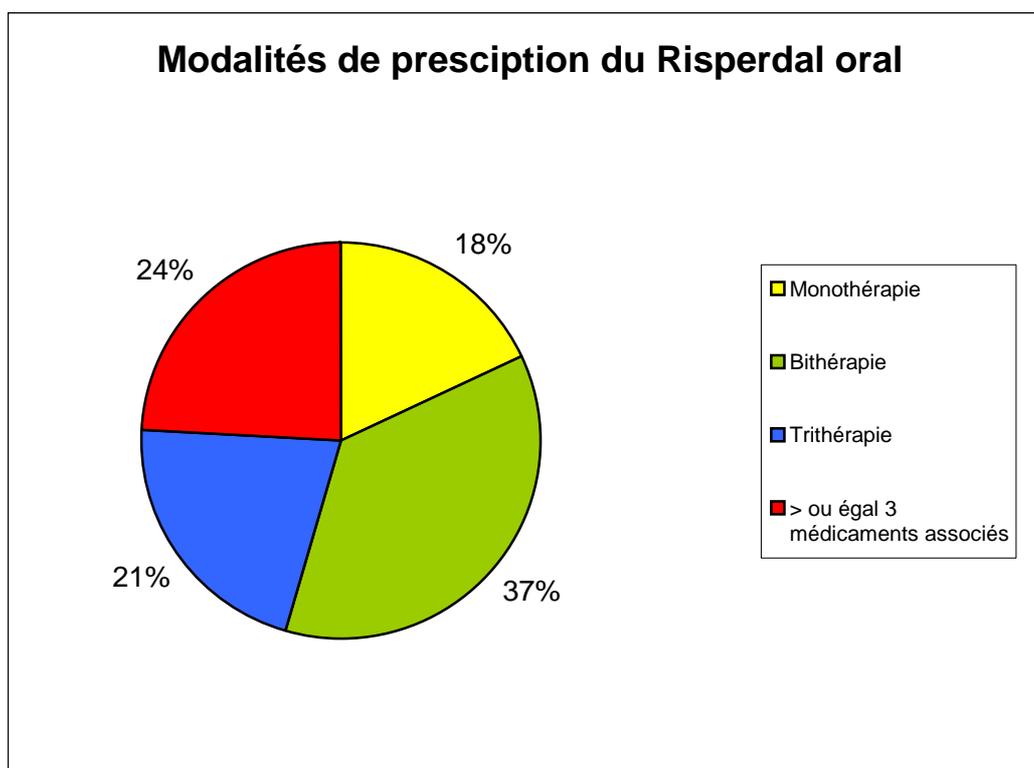
- 1 patient a reçu du RisperdalConsta® LP 25 mg ;
- 4 patients ont reçu du RisperdalConsta® LP 37,5 mg. Trois de ces patients ont changé de dosage et ont reçu du RisperdalConsta® LP 50 mg ;
- 1 patient a reçu du RisperdalConsta® LP 75 mg, le traitement de ce patient a débuté par du RisperdalConsta® LP 50 mg puis à été augmenté à 75 mg . Pour réaliser cette augmentation de posologie, le prescripteur à procédé à une co-administration de RisperdalConsta® LP et de rispéridone orale à 10 mg par jour pendant 3 semaines (posologie hors AMM).

### 4.7.3. Les traitements associés

#### 4.7.3.1. Traitements associés à la forme orale

Ce sont les traitements co-administrés à la rispéridone par voie orale. Les renseignements concernant les traitements associés, figurent en fonction du nombre total de médicaments administrés par patient (**Figure XII**).

**Figure XII : Modalités de prescription de la rispéridone administrée par voie orale**



Seulement 18 % des patients recevaient du Risperdal oral en monothérapie (6 patients). 37% des patients avaient un médicament associé au Risperdal® oral (12 patients), 21% recevaient deux médicaments associés (7 patients) et 24% recevaient trois ou plus de trois médicaments associés (8 patients).

Le (**Tableau VII** ci-après) résume les traitements associés à la forme orale en fonction des modalités de prescription du Risperdal® oral : bithérapie, trithérapie et trois et plus de trois médicaments associés.

**Tableau VII : Traitements associés à la rispéridone administrée par voie orale.**

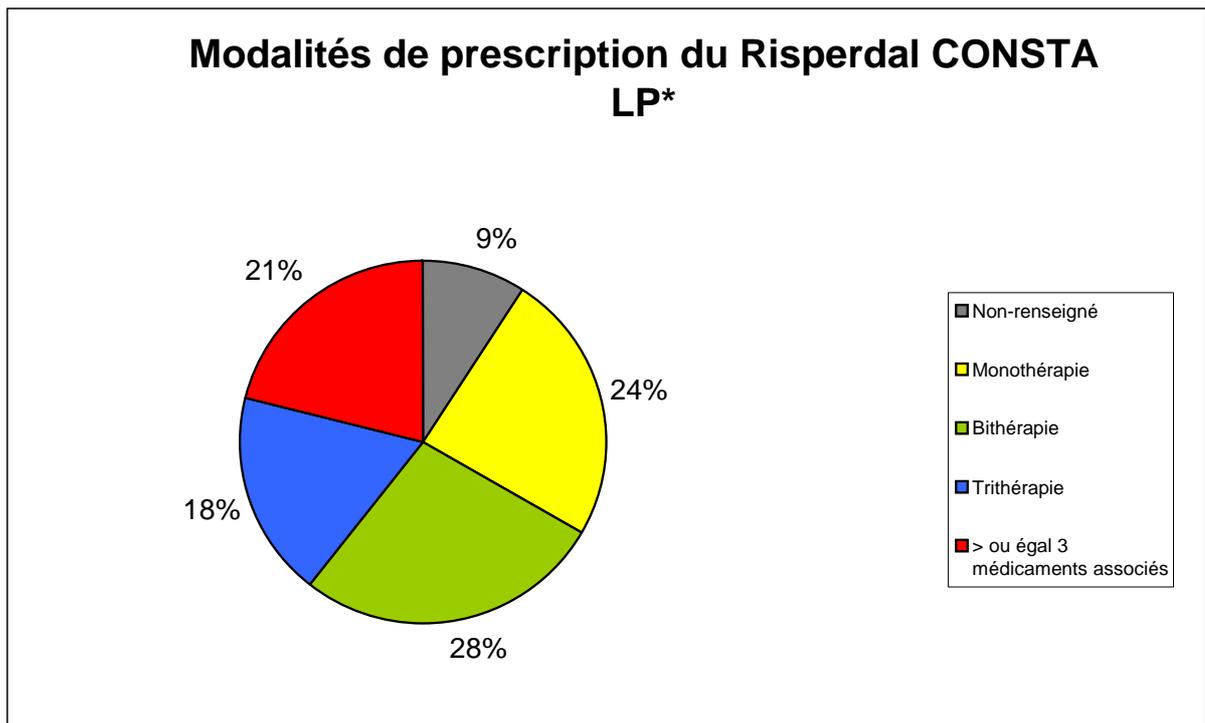
<b>Modalités de prescription</b>	<b>Traitements associés</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Bithérapie</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b>		
	- Tercian <sup>®</sup>	11	92
	<b>Traitements thymorégulateurs</b>		
	- Rivotril <sup>®</sup>	1	8
<b>Trithérapie</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b>		
	- Tercian <sup>®</sup>	5	71
	<b>Neuroleptiques classiques</b>		
	- Loxapac <sup>®</sup>	1	14
	<b>Traitements thymorégulateurs</b>		
	- Rivotril <sup>®</sup>	2	29
	<b>Traitements antidépresseurs</b>		
	- Zoloft <sup>®</sup> , Athymil <sup>®</sup>	2	29
<b>Traitements Hypnotiques</b>			
- Imovane <sup>®</sup>	2	29	
<b>Traitements correcteurs des EI</b>			
- Lepticur <sup>®</sup>	2	29	
<b>&gt; ou égal à trois médicaments associés</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b>		
	- Tercian <sup>®</sup>	4	50
	<b>Neuroleptiques classiques</b>		
	- Loxapac <sup>®</sup>	1	14
	<b>Traitements thymorégulateurs</b>		
	- Rivotril <sup>®</sup>	2	29
<b>Traitements antidépresseurs</b>			
- Zoloft <sup>®</sup> , Athymil <sup>®</sup>	2	29	
<b>Traitements Hypnotiques</b>			
- Imovane <sup>®</sup>	2	29	

#### 4.7.3.2. Traitements associés au RisperdalConsta® LP

Ce sont les traitements co-administrés à la rispéridone injectable. La répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments administrés figure dans le graphique ci-après. 9% des traitements co-administrés au RisperdalConsta® LP n'étaient pas mentionnés dans le dossier de soins médicaux (3 patients).

24 % des patients recevaient du RisperdalConsta® LP en monothérapie (8 patients). 28% des patients avaient un médicament associé (9 patients), 18% deux médicaments associés (6 patients) et 21% recevaient trois ou plus de trois médicaments associés (7 patients).

**Figure XII : Modalités de prescription de la rispéridone administrée par voie injectable**



Le (**Tableau VIII**) résume les traitements associés à la forme orale en fonction des modalités de prescription du RisperdalConsta® LP.

La comparaison des échantillons avec le test du Chi Deux de Mc Nemar sur deux échantillons appariés permet de faire la comparaison du nombre de patients pris en charge en monothérapie versus polythérapie après l'initiation du RisperdalConsta® LP. Chi-Deux de Mc Nemar à 1 degré de liberté : 30,65 et Pvalue : 3,1e-08, au risque  $\alpha$  de 5 %.

	Traitement par Risperdal®	Traitement par RisperdalConsta® LP	Total
Monothérapie	18	24	<b>42</b>
Polythérapie	82	76	<b>158</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>200</b>

Au total, les modalités de prescriptions montrent une différence significative du nombre de patients traités par monothérapie avant et après le début du RisperdalConsta® LP.

**Tableau VIII : Traitements associés à la rispéridone administrée par voie injectable.**

<b>Modalités de prescription</b>	<b>Traitements associés</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Bithérapie</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b> - Tercian <sup>®</sup>	7	78
	<b>Traitements classiques</b> - Loxapac <sup>®</sup>	1	11
	<b>Traitements thymorégulateurs</b> - Rivotril <sup>®</sup>	1	11
<b>Trithérapie</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b> - Tercian <sup>®</sup>	4	67
	<b>Traitements thymorégulateurs</b> - Rivotril <sup>®</sup> , Dépakote <sup>®</sup>	4	67
	<b>Anxiolytiques</b> - Lysanxia <sup>®</sup> , Tranxène <sup>®</sup>	2	33
	<b>Traitements antidépresseurs</b> - Zoloft <sup>®</sup>	1	16,5
	<b>Traitements correcteurs des EI</b> - Lepticur <sup>®</sup>	1	16,5
<b>&gt; ou égal à trois médicaments associés</b>	<b>Neuroleptiques sédatifs</b> - Tercian <sup>®</sup> , Nozinan <sup>®</sup>	5	71
	<b>Neuroleptiques classiques</b> - Loxapac <sup>®</sup>	1	14
	<b>Anxiolytiques</b> - Seresta <sup>®</sup>	1	14
	<b>Traitements thymorégulateurs</b> - Dépakote <sup>®</sup> , Rivotril <sup>®</sup>	4	57
	<b>Traitements antidépresseurs</b> - Athymil <sup>®</sup> , Heptamil <sup>®</sup> , Ludiomil <sup>®</sup>	3	43
	<b>Traitements Hypnotiques</b> - Théralène <sup>®</sup> , Imovane <sup>®</sup>	3	43
	<b>Traitements correcteurs des EI</b> - Lepticur <sup>®</sup> , Parkinane <sup>®</sup> , Akineton retard <sup>®</sup>	4	57

#### **4.7.4. Evolution des consommations de différentes spécialités de rispéridone et des coûts de prise en charge au CHU de Nantes**

Le coût de traitement journalier par la rispéridone orale au CHU de Nantes varie avec la posologie et la forme pharmaceutique (**Tableau IX** ci-après) :

- les coûts des traitements journaliers et mensuels pour le traitement pour le Risperdal® oral sous les spécialités référencées : Risperdal® oral 1 mg comprimés, Risperdal® oral 2 mg comprimés, Risperdal oral 4 mg comprimés, Risperdal® solution buvable 60ml ;
- les coûts unitaires et mensuels des traitements pour le RisperdalConsta® LP.

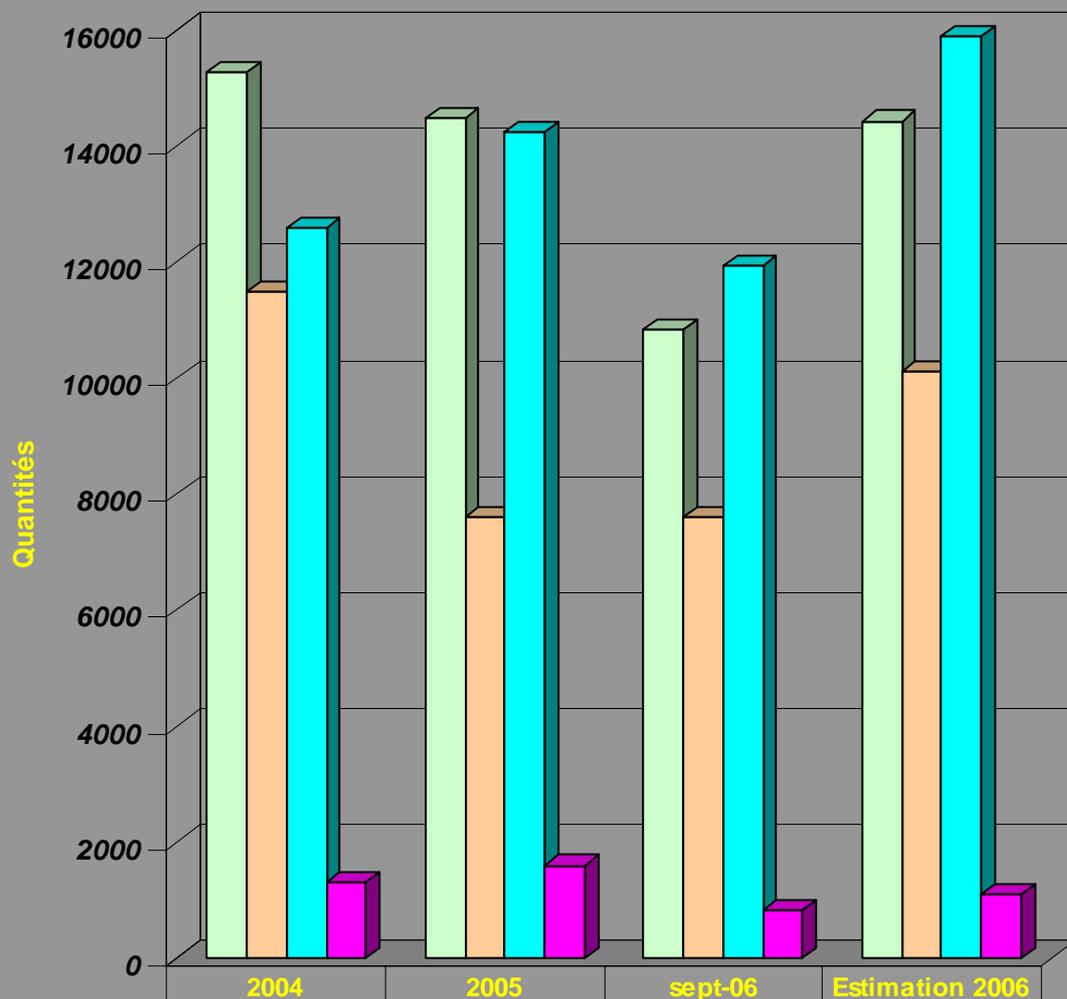
**Tableau IX : Coûts des spécialités et des traitements par la rispéridone au CHU de Nantes**

	<b>Risperdal® oral</b>						
<b>Posologies</b>	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	14 mg	16 mg
<b>Coût du traitement journalier en €</b>	2,3	3,5	4,6	5,8	7	8,4	9,4
<b>Coût du traitement mensuel en €</b>	69	105	138	174	210	252	282
	<b>RisperdalConsta® LP</b>						
<b>Posologies</b>	25 mg		37,5 mg		50 mg		
<b>Coût unitaire du traitement en €</b>	99		128		154		
<b>Coût du traitement mensuel en €</b>	198		256		308		

L'étude des consommations de rispéridone sur l'ensemble du CHU de Nantes (dotation des services et dispensations nominatives) permet de visualiser l'évolution des formes de rispéridone de 2004 à 2006. Une estimation de la valeur totale de 2006 a été réalisée pour les formes de rispéridone oral afin de comparer ces consommations (**Figure XIII**) . Le RisperdalConsta® LP est intégré au livret thérapeutique depuis avril 2005, nous n'effectuons donc aucune estimation et comparerons 9 mois de consommation (**Figure XIV**). Nous obtenons pour:

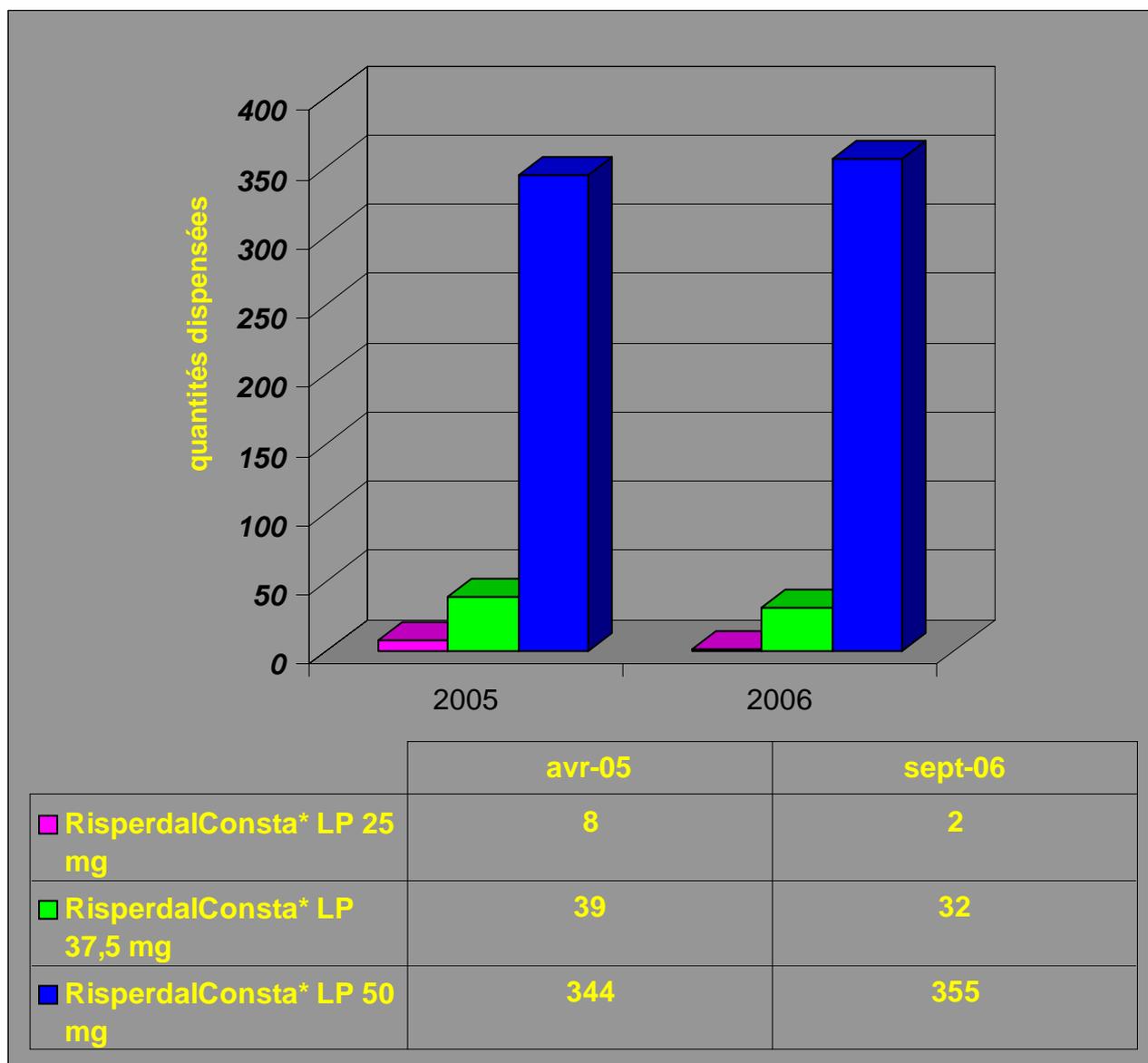
- le Risperdal® 1 mg oral, il présente une diminution de 5,4 % entre 2004 et 2005 et l'estimation pour l'année 2006 montre une stabilité des consommations (14440 unités de traitements *UT*) ;
- le Risperdal® 2 mg oral, il diminue de 34 % entre 2004 et 2005 et réaugmente de 25 % entre 2005 et 2006 (estimation 2006 : 10120 *UT*), soit au total une diminution de 12,1 % entre 2004 et 2006;
- le Risperdal® 4 mg oral, il présente une augmentation continue entre 2004 et 2006 de 20,8 % (estimation 2006 : 15916 *UT*) ;
- le Risperdal® solution buvable de 60 ml, il augmente de 19,3 % entre 2004 et 2005. L'estimation des consommations de l'année 2006 ( 1108 *UT*), montre une diminution par rapport à l'année 2005 de 43,8 %. Au total, entre 2004 et 2006 cette spécialité présente une diminution de 13,8 % ;
- le RisperdalConsta® LP 25 mg et 37,5 mg présentent successivement une diminution de 75 % et 17,9 % depuis 2005 et 2006, tandis que le RisperdalConsta® LP 50 mg présente une légère augmentation de 3,2 %.

**Figure XIII : Evolution des consommations des spécialités de rispéridone orale au CHU de Nantes.**



	2004	2005	sept-06	Estimation 2006
Risperdal 1 mg	15290	14500	10830	14440
Risperdal 2 mg	11510	7590	7590	10120
Risperdal 4 mg	12600	14250	11937	15916
Risperdal solution buvable	1286	1593	831	1108

**Figure XIV : Evolution des consommations des spécialités de rispéridone injectable au CHU de Nantes.**



**PARTIE IV :**

**DISCUSSION /**

**INTÉRÊT DE LA NOUVELLE**

**FORMULATION**

## 1. Rappels des principaux résultats

Nous avons mené une étude sur 33 patients ayant reçu au moins une injection de RisperdalConsta® LP au CHU de Nantes.

Après avoir repéré les déterminants socio-démographiques de l'observance thérapeutique et comparé les durées d'hospitalisation avant et après initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, nous avons évalués les modalités d'initiation du traitement avec le relais voie orale et voie injectable et de prescription de ce médicament avec les médicaments associés.

## 2. Analyse des résultats

Dans notre population, le diagnostic des patients a été posé dans 75,8 % des cas et correspond aux indications du RisperdalConsta® LP « traitement des psychoses et en particulier des psychoses schizophréniques » [39]. L'absence de diagnostic posé pour 24,2 % des patients correspond soit à une symptomatologie trop diverse pour poser un diagnostic, soit à une absence d'enregistrement dans le dossier de médical de soins. Une indication assez large du RisperdalConsta® LP permet son utilisation pour l'ensemble de ces patients.

L'étude L'analyse de notre population à travers l'étude des déterminants socio-démographiques de l'observance thérapeutique a montré que :

- l'âge moyen des patients de l'étude est similaire à celui de la schizophrénie. Le ratio du nombre d'hommes par rapport au nombre de femmes est sensiblement voisin de un. De plus, 87,9% des patients ont un âge compris entre 15 et 55 ans, ces données correspondent aux données épidémiologiques de la schizophrénie [9]. En ce qui concerne les patients ayant un âge supérieur à 69 ans (2 patientes), l'instauration d'un traitement à libération prolongée paraît indiquée, car à la maladie se surajoute un déficit mnésique et parfois des traitements complexes ;

- Le célibat est une caractéristique retrouvée chez plus de la moitié des patients de cette étude, il est plus important chez les femmes que chez les hommes. Cette caractéristique est retrouvée dans l'étude de Kampman qui évoque la corrélation positive entre la non-observance des patients et le célibat [29]. De plus, deux patients de l'étude étaient sans domicile fixe, rendant une alliance thérapeutique ainsi qu'une observance du traitement presque quasi-nulle ;
- La consommation, l'abus et /ou la dépendance à l'alcool et aux toxiques est un critère présent chez dans un tiers des cas, il est deux fois plus important chez les hommes que chez les femmes. Buckley estimait à environ 50 % des patients souffrant de schizophrénie, rencontraient à un moment de leur maladie des problèmes d'addiction [31]. Les résultats que nous avons obtenus à partir de cette population sont inférieurs, à raison de 33 %. Il serait intéressant de vérifier l'influence du traitement par RisperdalConsta® LP avec les comportements addictifs de patients souffrant de schizophrénie dans une étude menée de manière prospective ou rétrospective ;
- Le faible pourcentage de patients ayant tenté de se suicider (12,12 %, le ratio homme / femme est égal à un) ne nous permet pas de pas de définir ce paramètre comme un critère d'identification significatif de la population traitée par le Risperdal Consta LP.

L'analyse des caractéristiques socio-démographiques étudiée permet de mettre en évidence une population qui répond en partie aux critères de la schizophrénie par l'âge moyen et le sexe, le statut conjugal des patients, La consommation et l'abus et /ou la dépendance à l'alcool et aux toxiques. Cependant la durée totale des hospitalisations par sexe et pour la population globale, souligne la sévérité de la pathologie des patients traités par RisperdalConsta® LP, allant à l'encontre des recommandations du COMEDIMS.

Les résultats obtenus pour ces différents critères sont concordants avec la revue de la littérature concernant les facteurs influençant l'observance. Nous rappelons que cette partie de l'étude est uniquement descriptive et nous permet d'identifier une population cible.

Les autres facteurs pouvant influencer l'observance aux traitements médicamenteux comme l'« insight », l'alliance thérapeutique, les effets indésirables liées aux traitements antérieurs, n'ont pas été analysés. En effet, l'outil créé pour l'enregistrement des données ne permettait l'extraction de ces paramètres. De plus ces informations ne sont pas toujours renseignées dans les dossiers médicaux des patients, qui n'ont pas la vocation première à renseigner ces données. Enfin, pour ce type d'étude, une collaboration avec un docteur en médecine aurait été obligatoire sur toute la durée de collecte des données.

Dans notre étude, les patients étaient hospitalisés en moyenne 158, 5 jours soit près de 5,3 mois dans l'année précédant la première injection de RisperdalConsta® LP. Ce résultat met en exergue la lourdeur de la population traitée qui a été hospitalisée près de 43 % de l'année passée dans un des secteurs de psychiatrie.

Les modes d'admissions étaient principalement une hospitalisation libre (51 %), les hospitalisations à la demande d'un tiers (38 %) étaient également importantes, la plus faible part concerne les hospitalisations d'office (11 %). Nos résultats nous montrent que les durées d'hospitalisation par mode d'admission étaient plus importantes pour l'HDT que pour l'HL et l'HO. Ici encore, nous relevons que la population traitée est une population sévère, il aurait été intéressant de mesurer l'efficacité et la tolérance du traitement par RisperdalConsta® LP en fonction de la sévérité des patients (selon le nombre d'hospitalisation dans l'année précédant et le mode d'admission).

Après initiation du traitement par RisperdalConsta® LP, nous avons déterminé le nombre, la durée et le mode d'hospitalisation des patients traités par Risperdal consta dans l'année suivant le début du traitement. Le recueil des données a été réalisé en « intention de traiter » (ITT), les résultats obtenus ne tiennent pas compte du nombre d'injections de RisperdalConsta® LP administrés pour chaque patient. Bien que les valeurs absolues soient plus importantes après le début de traitement par du Risperdal Consta, notre étude n'a pas montré de différence significative au risque de 5 % pour le nombre et la durée par mode d'admission dans l'année suivant la première administration. Deux hypothèses sont évoquées :

- les patients sélectionnés pour le traitement par RisperdalConsta® LP ne permettaient pas une prise en charge en ambulatoire, car ils n'avaient pas conscience de la maladie (« insight ») [27] [28] [29] [30] [32] et de l'importance du traitement ;
- les patients ayant débutés le traitement par RisperdalConsta® LP n'étaient stabilisés avant la prise en charge en ambulatoire ce qui a entraînés des décompensations et des réhospitalisations multiples.

Sur 33 patients étudiés, 36,4 % avaient une posologie de Risperdal® oral comprise entre 4 et 6 mg par jour, 36,4 % une posologie entre 8 et moins de 10 mg par jour et 27,2 % avaient une posologie élevée comprise entre 10 et 16 mg par jour. Ces posologies sont conformes au [39] du produit [risporal] et permettaient le passage à la forme de rispéridone injectable (conforme aux données disponibles au moment de l'initiation du traitement par risperdal consta). Le respect de l'équivalence était observé pour 81,8% des patients, mais ce posait déjà à cette période la question de la stabilisation par le RisperdalConsta® LP des patients recevant des posologies élevées de rispéridone orale. Le tableau d'équivalence recommandait pour les posologies supérieures à 4 mg de rispéridone orale une dose de RisperdalConsta® LP de 50 mg tous les 14 jours. En ce qui concerne 18,2 % des patients, l'équivalence des doses n'avait été respectée :

- pour une patiente (femme de 43 ans, hospitalisée en HDT depuis le 17/06/2005), stabilisée par une posologie de 8 mg de rispéridone orale avec un relais par 25 mg de rispéridone injectable. Nous n'avons pas pu déterminer les raisons d'une posologie aussi faible ;

- pour les 4 patients ayant reçu du RisperdalConsta® LP 37,5 mg :
  - un patient avait une posologie de rispéridone orale à 4 mg par jour, correspondant à la limite inférieure de la posologie d'équivalence avec la forme injectable à 50 mg. La posologie de 37,5 mg injectable correspondait pour ce patient à la posologie minimale efficace ;
  - un patient avait une posologie de rispéridone orale à 4 mg par jour, correspondant à la limite inférieure de la posologie d'équivalence avec la forme injectable à 50 mg. Le prescripteur a augmenté la posologie car le patient n'avait pas été stabilisé par le dosage de RisperdalConsta® LP 37,5 mg ;
  - un patient avait une posologie de rispéridone orale à 8 mg par jour, a voulu augmenter sa posologie de rispéridone à 50 mg, mais l'absence de stabilisation de ce patient a abouti à une modification de la prise en charge thérapeutique avec une modification du neuroleptique ;
  - un patient à la posologie de 6 mg par jour de rispéridone orale est passé à une posologie de RisperdalConsta® LP 50 mg supplémenté par 2 mg de rispéridone orale. Ici, la dose équivalente de rispéridone injectable avait été sous évaluée par le prescripteur, de plus la correction de la forme injectable (pour une posologie élevée de risperdal oral) a nécessité l'apport de rispéridone supplémentaire par voie orale ;
- 1 patient a reçu du RisperdalConsta® LP 75 mg, le traitement de ce patient a débuté par du RisperdalConsta® LP 50 mg puis a augmenté à 75 mg. Pour réaliser cette augmentation de posologie, le prescripteur a procédé à une co-administration de RisperdalConsta® LP et de rispéridone orale à 10 mg par jour pendant 3 semaines (posologie hors AMM). Bien que les études de tolérance et d'efficacité effectuées sur le risperdal consta [41] aient conclu que le groupe traité par 75 mg étaient moins répondeurs que les groupes à 25 mg et 50 mg, nous noterons que cette étude (utilisée dans le dossier d'AMM du Risperdal Consta) a été réalisée pour des patients stabilisés par une dose de

rispéridone orale à 6 mg. Nous pouvons donc supposer, et il serait intéressant que le laboratoire commercialisant cette spécialité (Janssen Cilag) procède à des études permettant de vérifier ces hypothèses : des dosages plus importants de RisperdalConsta® LP pourraient être utilisés pour les patients aux fortes posologies orales.

Nous rappelons que les recommandations concernant la durée de cette co-administration sont de poursuivre le traitement par la rispéridone orale en cours, pendant les 3 à 4 premières semaines, à la posologie utilisée au moment de l'initiation de RisperdalConsta® LP. Dans notre étude, seulement 21 % des patients avaient une durée de co-administration en accord avec les recommandations en vigueur. Les résultats concernant la durée de la co-administration voie orale / voie injectable de rispéridone au moment de l'étude, nous conforte sur nos interrogations relatives à la stabilisation des patients recevant du RisperdalConsta® LP en relais à la rispéridone par voie orale aux posologies élevées. Nous avons pu identifier un sous groupe de 13 patients ayant une co-administration voie orale / voie injectable supérieure à 90 jours, avec une posologie de Risperdal® oral comprise entre 2 mg et 8 mg. Ces résultats remettent en partie l'intérêt de cette nouvelle formulation par voie injectable, qui devrait permettre une simplification du schéma thérapeutique comme l'on évoqué Misdrahi et Bayle [42] et l'assurance du bonne observance des traitements. Toutefois, la différence significative de traitement par monothérapie après le début du traitement par RisperdalConsta® LP va dans le sens d'une simplification du schéma thérapeutique.

Enfin, l'évolution des consommations de rispéridone par voie orale montre en moyenne une augmentation de la quantité entre 2004 et 2006. En parallèle, les spécialités de Rispéridone par voie injectable montre de même une augmentation des consommations. Ici, l'augmentation du nombre d'unités thérapeutiques de toutes formes pharmaceutiques de rispéridone peut s'expliquer :

- hypothèse 1 : il y a eu une augmentation du nombre de patients hospitalisés et nécessitant un traitement par Risperdal® oral, en parallèle à une nouvelle population traitée par voie injectable pris en charge par le CHU de Nantes ;
- hypothèse 2 : la sélection des patients traités par RisperdalConsta® LP (par les caractéristiques socio-démographiques et posologie de rispéridone orale) ne permettait leur stabilisation et donc leur prise en charge ambulatoire. Ces patients n'auraient pas de différence d'hospitalisation après le début du traitement par RisperdalConsta® LP et auraient nécessité une supplémentation de rispéridone par voie orale,
- hypothèse 3 : les modalités particulières de préparation et d'administration du RisperdalConsta® LP ne permettait d'obtenir une la totalité de la dose du médicament, obligeant à une supplémentation par voie orale.

Notre étude ne nous permet pas de définir la cause de l'augmentation des quantités des différentes formes de rispéridone disponibles au CHU de Nantes. **Toutefois, la modification du résumé des caractéristiques du produit et le rappel du bon usage du RisperdalConsta® LP, réalisée par le laboratoire Janssen-Cilag le 03/07/2006, suite à la notification de cas de résurgence de délires et d'hallucinations, nous donne un élément de réponse. En effet, il est rappelé que l'équivalence entre posologique entre la rispéridone par voie orale et le RisperdalConsta® LP ne doit pas s'effectuer pour des posologies supérieures à 6 mg par jour de rispéridone par voie orale. Ce point est très intéressant car la totalité des patients de notre étude ont commencé le traitement par RisperdalConsta® LP avant la parution de ces données.**

<i>Tableau d'équivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et RisperdalCONSTA®LP</i>	
<i>Traitement en cours par la rispéridone orale, en mg/jour</i>	<i>Dose de RisperdalCONSTA®LP (injection IM profonde) en mg tous les 14 jours</i>
≤ 2 mg	25 mg *
Entre > 2 et < 4 mg	25 à 37,5 mg *
Entre ≥ 4 mg et <b>6 mg</b>	50 mg *

Il serait intéressant que les autres éléments de discussion (modalités de préparation et d'administration et la sélection des patients) fasse l'objet d'une étude incluant un échantillon plus important avec un lieu de recrutement étendu à l'ensemble des secteurs de psychiatrie du CHU.

## CONCLUSION

Depuis avril 2005, le RisperdalConsta® LP est référencée au CHU de Nantes. L'administration intra-musculaire de la forme retard du premier antipsychotique, d'un principe actif, la rispéridone, que l'on soit efficace semblait pouvoir résoudre le problème de l'observance thérapeutique des patients atteints de schizophrénie. Outre la perspective de stabilisation de la symptomatologie clinique, l'utilisation du RisperdalConsta® LP devait, par la diminution des hospitalisations, permettre de diminuer le coût de la prise en charge de ces patients.

Notre étude nous indique cette nouvelle formulation n'a pas apportée les résultats attendus. L'analyse de nos résultats et la modification du résumé des caractéristiques du produit et le rappel du bon usage du RisperdalConsta® LP, réalisée par le laboratoire Janssen-Cilag le 03/07/2006, confirme que l'utilisation du RisperdalConsta® LP doit être prescrite pour une population bien défini, dans le respect des recommandations en vigueur (équivalence des posologies voie oral / voie injectable et ciblage d'une population moins lourde)

## **ANNEXES**

Annexe 1 : Fiche de recueil standardisée / Enregistrements des informations relatives aux patients traités par RisperdalConsta® LP.

Annexe 2 : Suivi nominatif des prescriptions du RisperdalConsta\* LP à la pharmacie à usage intérieur (PUI) de Saint Jacques.

Annexe 3 : Ordonnance nominative du CHU de Nantes.

Annexe 4 : Livret du médicament 2006 du CHU de Nantes : Psychiatrie.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] . *Dictionnaire de psychiatrie et de psychopathologie clinique*. Édition sous la direction de J. Postel. Références Larousse, sciences de l'homme, 1993.
- [2] . JC. Scotto, T. Bougerol, *Les schizophrénie : Aspects actuels*. Flammarion médecine-sciences, 1997, 292p. (Collection Psychiatrie).
- [3] . W. Griesinger, *Die Pathologie und Therapie psychischer Krankheiten*, Stuttgart, Krabbe, 1845.
- [4] . E. Hecker, *Die Hebephrenie*, Virchows Arch (Pathol Anat), 1871,52 : 394-391.
- [5] . KL. Khalbaum 1874, *La catatonie ou folie tonique*, traduction française dans *Evolution psychiatrique*, 1987, tome 52.
- [6] . M. Reynaud, *Le traitement des schizophrènes*. Editions Frissons-Roche, 357 p., 1991
- [7] . Howard H. Goldman, *Manuel de psychiatrie générale*, tr. fr. Dr. C. Benzaken, Édition PICCIN, 917 p., 1996
- [8] . J. Dalery, T. d'Amato, *La schizophrénie : recherche actuelles et perspectives*. Seconde ed. Paris, Édition Masson, 1999.
- [9] . VIDAL de la santé psy , Édition du Vidal, Larousse diffusion, 2004.
- [10]. S. Haouzir, A. Bernoussi, *Les schizophrénies*, Édition Armand Colin, Collection psychologie 128), 2005.
- [11]. American Psychiatric Association, *Mini DSM-IV, Critères diagnostiques*, (Washington DC, 1994), Paris : Édition Masson, 384 p., 1996.

- [12]. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), *CIM-10, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, Critères diagnostiques pour la recherche*, Paris : Édition Masson, 1996.
- [13]. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 13, 261-276, 1987.
- [14]. Y. Lecrubier et P. Boyer, *Fiche descriptive et traduction française de la SANS*, Psychiatrie et Psychobiologie, 2, 414-423, 1987.
- [15]. Overall, J.E. et Gorham, D.R., *The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychological Report, 10*, 799-812, 1962.
- [16]. J.L. Senon, D. Stetcher, D. Richard, *Thérapeutique psychiatrique*, Paris : Science et pratique médicales-Hermann éditeurs des sciences et des arts, 1995.
- [17]. A. Gérard, H. Lôo, J.P. Olie, *Séminaire de psychiatrie biologique 2004 : Des neuroleptiques aux antipsychotiques, Tome 33*, Hôpital Sainte-Anne, Novembre 2004
- [18]. C. Spadone, *Les schizophrénies : Des avancées théoriques à la pratique clinique*, Editions PIL, 2004.
- [19]. J. Benyaya, *Petit précis de physiologie, pathologie et pharmacologie de la neuromédiation*, Janssen-Cilag Neurosciences.
- [20]. <http://psydoc-France.fr>, *Stratégies Thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques Conférence de consensus*, Paris - Palais du Luxembourg, 13 et 14 Janvier 1994.
- [20 bis]. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- [21]. J.M. Kane, *Pharmacologic treatment of schizophrénia*, Biol Psychiatry, 1999, 46: 1396 –1408.
- [22]. R.J Wyatt, *Neuroleptics and the natural course of schizophrenia*, Schizophrenia Bulletin 1991, 14: 325-351.

- [23]. D. Johnson, *Long-term drug treatment of psychosis : observations on some current issues*. Int Rev. Psychiatrie 1990, 2: 341-353
- [24]. J. Weiden, A Zygmunt, *Medication noncompliance in schizophrenia*, Practical Psychiatry Behave Health, 1997: 106-110
- [25]. DA Curson, TR Barnes, RW Bamber, *Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. II. The incidence of compliance problems, side-effects, neurotic symptoms and depression*, Br J Psychiatry. 1985 May; 146: 469-74.
- [26]. AG Awad, TP Hogan, *Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome*. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994; 380: 27-32.
- [27]. CM. Smith, D. Barzman, CA Pristach, *Effect of patient and family insight on compliance of schizophrenic patients*, J. Clin. Pharmacology, 1997 Feb; 37 (2): 147-54
- [28]. M. Oehl, M. Hummer, WW Fleischhacker, *Factors influencing compliance in schizophrenia patients*, J Clin Psychiatry, 2003 : 64 Suppl 16:10-3.
- [29]. O. Kapman, K. Lethinen, *Compliance in psychoses*, Acta Psychiatr Scand, 1999. 100 (3) : p 167-75.
- [30]. T Van Putten, *Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs?*, Arch Gen Psychiatry, 1974, 31(1) : p 62-72.
- [31]. P.F. Buckley, *Substance abuse in schizophrenia: a review*, J Clin Psychiatry, 1998, 59 suppl 3 : p. 26-30.
- [32]. S.R. Marder, A. Mebane, C.P Chien, W. J. Winslade, E. Swann, T Van Putten, *A comparison of patients who refuse and consent to neuroleptic treatment*, Am J Psychiatry, 1983, 140 (4): p 470-2.

- [33]. W.S. Bond, D.A. Hussar, *Detection methods and strategies for improving medication compliance*, AJHP, 1991, 48: p1978-1988.
- [34]. W.S. Fenton, C.R. Blyker, R.K. Heinssen, *Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings*, Schizophrenia Bulletin, 1997, 23 (4): 9 637-51.
- [35]. B. Blackwell, *Treatment adherence*, British Journal Of Psychiatry, 1976, 129: p 513-31.
- [36]. W.M. Glazer, L. Ereshefsky, *A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in "revolving door" schizophrenic patients*, J Clin Psychiatry. 1996 Aug, 57(8): 337-45.
- [37]. P. Weiden, M. Olfson, *Cost of relapse in schizophrenia*, Schizophr Bull. 1995;21(3): 419-29.
- [38]. M. Olfson, D. Mechanic, S Hansell, C.A. Boyer, J Walkup, P.J. Weiden, *Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia*, Psychiatr Serv. 2000 Feb; 51(2): 216-22.
- [39]. Résumé des caractéristiques du produit (RCP), RisperdalConsta® LP, Commercialisation : 06/2004, Agrément collectivités/date JO : 10/03/2005
- [40]. COMEDIMS (Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles), *Psychiatrie : Compte-rendu de la réunion du 13 Avril 2005*, CHU de Nantes.
- [41]. WW. Fleischhacker, M. Eerdeken, K. Karcher, G. Remington, PM. Llorca, W. Chrzanowski, S. Martin, O. Gefvert, *Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic*, J Clin Psychiatry. 2003 Oct, 64(10):1250-7.
- [42]. D. Misdrahi, F. Bayle, *Impact des neuroleptiques à action prolongée sur l'observance*, Nervure, 2002. N°4 : p. Tome XV.
- [43]. S. Kasper, J. Tauscher, B. Kufferle et al., *Dopamine- and serotonine-receptors in schizophrenia: results of imaging studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia*, Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience 1999, 249: 83-9.

- [44]. R. Bridler, D. Umbricht, *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia*, Swiss Med Wkly 2003, 133: 63-76.
- [45]. E. Esposito, J-M. Vanelle, *Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité?*, Annales Médico Psychologiques, 2003, 161: 522-527.
- [46]. J-M. Kane, J-M. Davis, N. Schooler, S. Marder, D. Casey, B. Brauzer, et al., *A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia*, Am J Psychiatry. 2002 Apr; 159(4):554-60.
- [47]. P. Peron- Magnan, *Le cas des neuroleptiques à action action prolongée et des traitements d'entretien*, L'Encéphale 1991, XVII: 263-6.
- [48]. J-M. Kane, M.D., Mariëlle Eerdeken, M.D., M.B.A., Jean-Pierre Lindenmayer, M.D., Samuel J. Keith, M.D., Michael Lesem, M.D. and Keith Karcher, M.S., *Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic*, Am J Psychiatry, 2003 Jun, 160(6): 1125-32.
- [49]. J. Dalery, T. D'Amato, *La schizophrénie : Recherche actuelles et perspectives*, "Épidémiologie de la schizophrénie", Paris : Édition Masson, 1999.
- [50]. Résumé des caractéristiques du produit (RCP), Rispéridone® 4 mg oral, Commercialisation : 04/1998, Agrément collectivités/date JO : 19/04/1998

UNIVERSITE DE NANTES  
soutenance  
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la  
2006

Nom- Prénom : BORDERAN Guy-Claude

Titre de la thèse : Analyse de prescriptions de rispéridone injectable retard en hospitalisation de Psychiatrie en 2005 et 2006 au CHU de Nantes

Résumé de la thèse :

Dans le monde, la prévalence de la schizophrénie est estimée à 1% de la population générale. Les patients schizophrènes sont l'objet d'hospitalisations multiples, qui dans la majorité des cas, est dû à une mauvaise observance thérapeutique. Le RisperdalConsta® LP, premier antipsychotique atypique administré par voie injectable, tente de résoudre ce problème de non-compliance au traitement oral. Cette nouvelle formulation galénique de rispéridone, est référencée au CHU de Nantes depuis Avril 2005. Notre travail a consisté à l'analyse rétrospective de trente-trois dossiers de patients, hospitalisés dans trois secteurs de Psychiatrie à l'Hôpital Saint-Jacques du CHU de Nantes. Les résultats de cette étude ont mis en évidence un intérêt diminué de cette nouvelle formulation, par un mauvais ciblage de la population à traiter, par un traitement par voie orale trop souvent fréquente, par prise en charge médicamenteuse augmentée et par une durée d'hospitalisation non diminuée.

MOTS CLES : SCHIZOPHRENIE - RISPERIDONE – CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

JURY

Président : M. Jean-Yves PETIT

Professeur de Pharmacologie et Pharmacocinétique Université de Nantes

Membres du Jury: Mme Brigitte MAULAZ-PRUD'HOMME

Pharmacien chef de service, Hôpital Saint-Jacques CHU de Nantes

M. Olivier DUVAL

Professeur de Chimie Organique et Thérapeutique –Université d'Angers

Dr Catherine PERROT

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique DRASS Pays de la Loire

Adresse de l'Auteur :

23 BD Stalingrad, 44000 Nantes