

ANNEE 2004

N°20

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Christèle NAUD

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2004

**PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES PATIENTS
TRAITES PAR NEUROLEPTIQUES RETARD**

Président: Mme Anne ALLIOT, Maître de Conférences de Parasitologie
Membres du jury: Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
M. Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie
Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

ANNEE 2004

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Christèle NAUD

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2004

**PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES PATIENTS
TRAITES PAR NEUROLEPTIQUES RETARD**

Président: Mme Anne ALLIOT, Maître de Conférences de Parasitologie
Membres du jury: Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
M. Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie
Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

REMERCIEMENTS

A Madame Anne Alliot, Maître de Conférences de Parasitologie
Qui me fait l'honneur de présider cette thèse
Recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A Madame Nicole Grimaud, Maître de Conférences de Pharmacologie
Pour votre aide précieuse et vos conseils tout au long de ce travail
Recevez toute ma gratitude et mon respect

A Monsieur Jean-Marie Vanelle, Chef de service du SHUPPM, Hôpital St Jacques
Qui me fait l'honneur d'être membre de ce jury
Je vous remercie, ainsi que toute l'équipe du SHUPPM, pour votre accueil chaleureux

A Madame Anne Rondeau, Pharmacien d'officine
Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury
Merci pour l'accueil que vous m'avez réservé dans votre officine
Que cette année marque le début d'une collaboration et d'une amitié

A ma famille
Pour votre soutien et votre présence

A Morgane
A Olivier
Pour votre aide, en anglais... comme en français

A mes amis
Pour les liens qui nous unissent

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	3
<u>PARTIE I Les neuroleptiques</u>	5
I. <u>Définition d'un neuroleptique</u>	6
II. <u>Classification chimique</u>	8
III. <u>Classification pharmacologique</u>	12
IV. <u>Mécanisme d'action</u>	18
V. <u>Pharmacocinétique</u>	28
VI. <u>Les indications thérapeutiques</u>	30
VII. <u>Les effets indésirables</u>	32
VIII. <u>Les contre-indications</u>	44
IX. <u>Les interactions médicamenteuses</u>	46
X. <u>La prescription des neuroleptiques en pratique</u>	54
<u>PARTIE II Les neuroleptiques retard</u>	60
I. <u>Généralités</u>	61
II. <u>Principaux médicaments</u>	64
III. <u>Prescription des neuroleptiques retard</u>	88
IV. <u>Exemples de prescriptions de neuroleptiques retard</u>	95
V. <u>Les essais cliniques d'un nouveau neuroleptique retard: le RISPERDALCONSTA® LP</u>	104
<u>PARTIE III Suivi des patients traités par neuroleptiques retard</u>	126
I. <u>Aspect médical</u>	127
II. <u>Le rôle du pharmacien</u>	132

<u>III. Aspect social</u>	135
<u>CONCLUSION</u>	145
<u>ANNEXES</u>	146
<u>GLOSSAIRE</u> 152	
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	155
<u>TABLE DES MATIERES</u>	156
<u>LISTE DES ILLUSTRATIONS</u>	159
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	162
<u>LISTE DES ANNEXES</u>	164
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	165

INTRODUCTION

Au début des années cinquante, l'utilisation de la chlorpromazine marque le commencement du traitement de la schizophrénie. Dès 1957, Delay et Deniker définissent une classe de médicaments non seulement par ses effets thérapeutiques, mais aussi par ses capacités à induire un certain nombre d'effets secondaires, notamment neurologiques. Ils proposent le terme de neuroleptique. Les premiers traitements sont, en fait, issus d'observations éclairées plutôt que de connaissances sur les modifications neurobiologiques des malades psychotiques.

Les neuroleptiques sont donc des psychotropes définis par leur activité dans les psychoses. Ils se caractérisent par cinq critères fondamentaux:

- ✓ la création d'un état d'indifférence psychomotrice
- ✓ une diminution de l'agressivité et de l'agitation psychotiques
- ✓ une réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- ✓ une production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs
- ✓ une action sous-corticale prédominante.

Leur utilisation chez un patient permet d'observer:

- ✓ une efficacité dans les psychoses aiguës et chroniques
- ✓ une diminution de l'agressivité et de l'agitation
- ✓ une réduction de la symptomatologie positive (hallucinations et idées délirantes)
- ✓ une action sur la symptomatologie négative.

Dix ans après l'introduction de la chlorpromazine sont publiés les premiers travaux chez l'animal, consacrés aux neuroleptiques retard (ou neuroleptiques d'action prolongée - NAP -). L'action prolongée de l'énanthate de fluphénazine, seul neuroleptique du moment à posséder une fonction alcool permettant son estérification, est démontrée. Beaucoup d'espoirs sont alors mis dans ce type de traitement.

Ces neuroleptiques sous forme retard, provoquent une régression des troubles sans prise concomitante lourde et régulière de médicaments. Leur apparition a notamment permis d'appréhender différemment les hospitalisations des patients psychotiques chroniques, cantonnés pour la plupart, à résider à l'hôpital. Dès lors, une sortie du milieu hospitalier vers

le domicile, ou vers différentes structures d'accueil (si le retour à domicile semble impossible), fut facilitée, en contrôlant notamment l'observance.

C'est aussi en relation avec ce progrès thérapeutique que fut mis l'accent sur le développement nécessaire des structures extra-hospitalières. En effet, sortir de l'hôpital avec un traitement retard ne marque pas la fin de la maladie, ni de la prise en charge du patient. La sectorisation permet d'assurer, dans ce cadre, la continuité des soins entre les milieux intra et extra-hospitaliers.

Aujourd'hui, les neuroleptiques retard appartiennent à part entière à l'arsenal thérapeutique du traitement à long terme de certains patients psychotiques chroniques. Ils restent fréquemment prescrits, malgré les avantages indéniables apportés par les neuroleptiques atypiques, notamment en terme de tolérance neurologique.

Pour être à même d'avoir une vision globale de la prise en charge des patients traités par neuroleptiques retard, nous allons aborder l'aspect purement médicamenteux des NAP, la prise en charge du patient (à l'hôpital mais aussi après sa sortie, avec notamment les structures extra-hospitalières existantes), le rôle du pharmacien d'officine, ainsi que l'aspect social: lieu de vie, réinsertion, protection des biens...

Après avoir rappelées, dans une première partie, les caractéristiques fondamentales des neuroleptiques, nous nous attacherons, dans une seconde partie, à présenter les différents neuroleptiques retard, puis nous développerons la prise en charge, tant médicale que sociale, des patients en ambulatoire.

PARTIE I

Les neuroleptiques

Le terme de neuroleptique désigne la classe de médicaments actifs dans le traitement des psychoses. Bien qu'ils ne guérissent pas le malade psychotique chronique, ils atténuent considérablement les manifestations de ces maladies, et permettent ainsi d'améliorer la symptomatologie et donc le quotidien des patients traités par ces médicaments.

Par ailleurs, cette classe médicamenteuse regroupe une hétérogénéité de molécules, liées cependant par un mécanisme d'action majoritaire: l'antagonisme dopaminergique central.

Ainsi dans cette première partie, nous allons exposer les caractéristiques générales des neuroleptiques: les mécanismes d'action, les indications, les nombreux effets indésirables, les modalités de prescription...

I. Définition d'un neuroleptique

Delay et Deniker ont permis de définir les neuroleptiques selon cinq critères psychophysiologiques fondamentaux (79), détaillés dans la Figure 1:

- ✓ la création d'un état d'indifférence psychomotrice
- ✓ une action sur l'agressivité et l'agitation psychotique
- ✓ une réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- ✓ une apparition de syndromes extrapyramidaux et végétatifs
- ✓ une action sous-corticale prédominante.

Sur le plan pharmacologique, les neuroleptiques ont un même mécanisme d'action: ce sont des antagonistes dopaminergiques D2, qui agissent au niveau central.

Au niveau chimique cependant, on ne peut retrouver d'unité entre les différentes molécules neuroleptiques, qui appartiennent à plusieurs classes chimiques différentes.

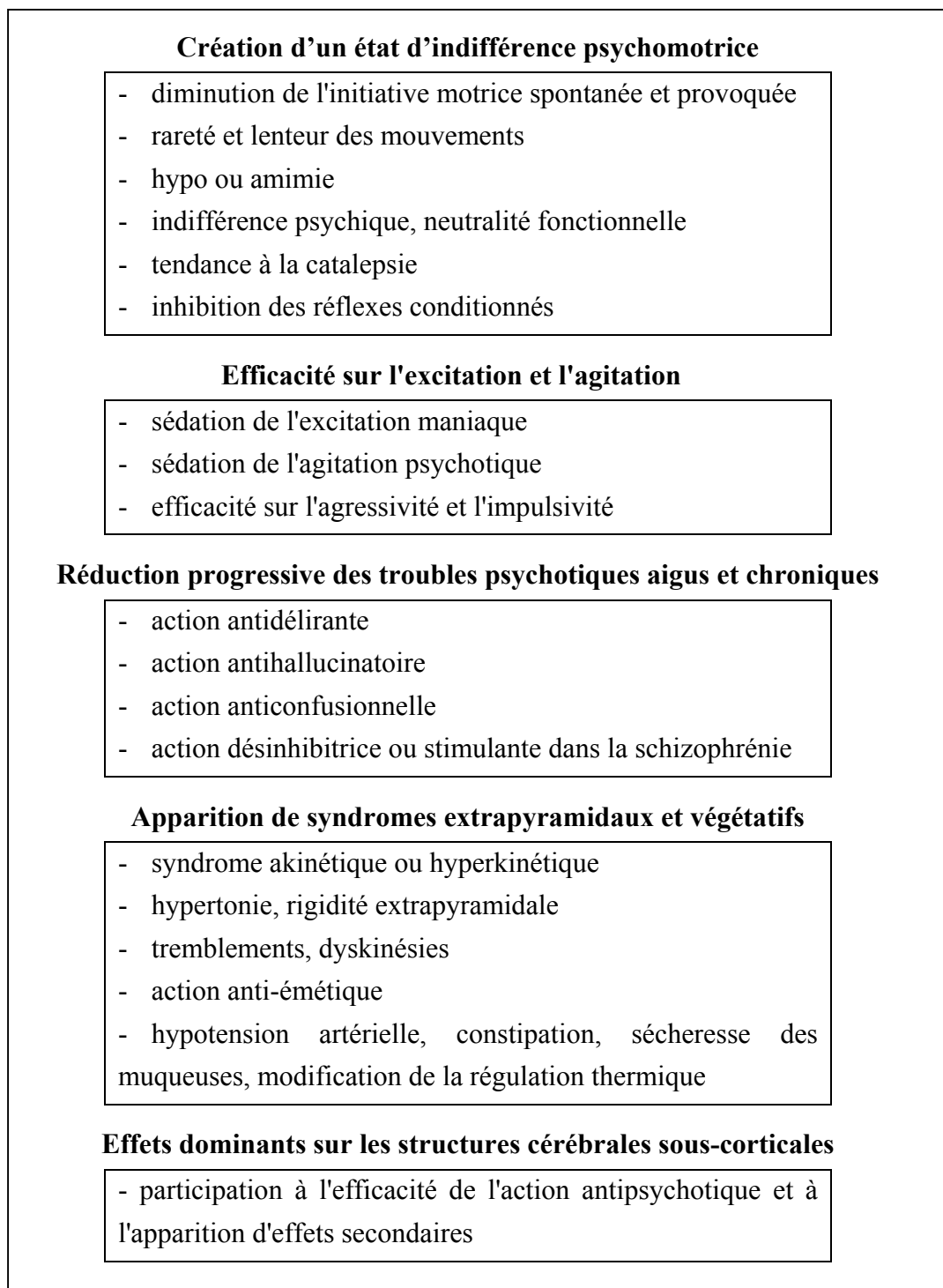


Figure 1: Les critères de définition des neuroleptiques (79).

Les effets psychiques des neuroleptiques peuvent être répartis en deux catégories (79): les effets précoces du traitement et les effets à plus long terme.

✓ Les effets précoces

Est observée une action sédative, anti-maniaque et anti-agressive, antipsychotique dans les épisodes aigus, mais aussi désinhibitrice à faibles doses.

✓ Les effets prolongés

Ils sont observés lors d'un traitement au long cours, avec:

- diminution de l'intensité et de la fréquence des recrudescences délirantes et érosion de la symptomatologie psychotique,
- diminution de l'action délirante avec enkystement du délire,
- diminution de la réaction affective au délire: réduction de la tension passionnelle, de la conviction délirante,
- apparition d'une indifférence psychique, ou maintien de l'activité désinhibitrice.

De plus, dans la définition d'un neuroleptique, on ne peut occulter de parler des effets indésirables, du fait de leur prévalence importante. On considère qu'ils touchent entre deux tiers et trois quarts des patients. Ceci implique que la posologie minimale efficace est toujours recherchée. Cette prudence constitue, en effet, la meilleure prévention des effets indésirables.

Nous allons maintenant présenter ces molécules, qui peuvent être classées selon leurs structures chimiques ou bien selon leurs profils pharmacologiques.

II. Classification chimique (21) (31) (33)

Les neuroleptiques sont tous d'origine synthétique et appartiennent à différentes familles chimiques: les phénothiazines, les thioxanthènes, les butyrophénones, les benzamides, les benzisoxazoles, les dibenzodiazépines et les dibenzo-oxazépines.

1. Les phénothiazines

Les phénothiazines sont constituées d'un noyau central thiazinique et de deux cycles. Le noyau thiazine est disubstitué: en 10, se trouve une chaîne dialkylaminoalkyle, tandis qu'en 2, le substituant conditionne l'activité du neuroleptique.

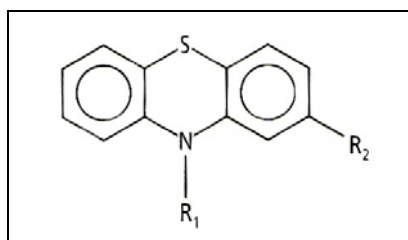


Figure 2: Le noyau phénothiazine

On distingue différentes catégories:

- Les phénothiazines aliphatiques

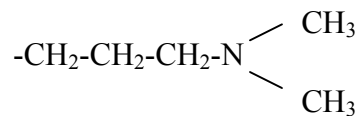
Elles sont composées d'une chaîne diméthyl-amino-propyl:

Les molécules retrouvées sont:

La **chlorpromazine LARGACTIL[®]**

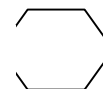
La **lévomépromazine NOZINAN[®]**

La **cyamémazine TERCIAN[®]**



- Les phénothiazines pipéridinées

Ces molécules composées d'une chaîne pipéridine-propyl sont: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$



La **propériciazine NEULEPTIL[®]**

La **thioridazine MELLERIL[®]**

- Les phénothiazines pipérazinées

Elles possèdent une chaîne pipérazine-propyl. Ce sont:

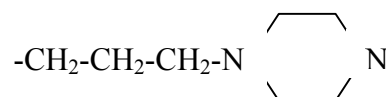
La **fluphénazine MODITEN[®]**

La **pipotiazine PIPORTIL[®]**

La **thiopropérazine MAJEPTIL[®]**

La **perphénazine TRILIFAN[®]**

La **trifluopérazine TERFLUZINE[®]**



2. Les thioxanthènes

Les thioxanthènes sont des analogues structuraux des phénothiazines. La différence structurale se situe au niveau de l'azote du noyau (en 10), qui est substitué par un carbone.

Les molécules de cette classe sont:

Le **zuclopenthixol CLOPIXOL[®]**

Le **flupentixol FLUANXOL[®]**

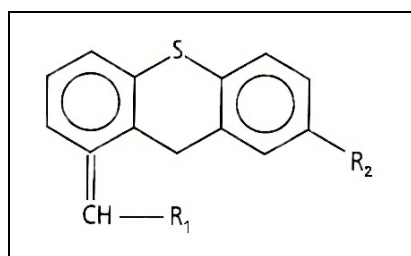


Figure 3: Le noyau thioxanthène

3. Les butyrophénones

Cette famille regroupe des molécules de structure 4-amino-parafluorobutyrophénone: le noyau aromatique comporte une chaîne butyle avec une cétone, ainsi qu'une chaîne aminée cyclique en 4 de la chaîne butyle.

On distingue trois catégories:

- Les butyrophénones pipéridinées

L'**halopéridol HALDOL[®]**

La **pipampérone DIPIPERON[®]**

- Le penfluridol: une molécule apparentée

Le **penfluridol SEMAP[®]** est apparenté à cette classe. La cétone est remplacée par un noyau fluoré.

- Le **pimozide ORAP[®]** proche des butyrophénones

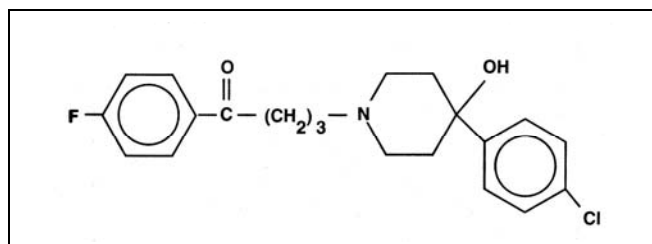


Figure 4: Formule d'un neuroleptique butyrophénone: l'halopéridol

4. Les benzamides

Cette famille, également nommée orthopramides, est composée de molécules orthosubstituées par un groupement methoxy.

Les principaux représentants sont:

Le **sulpiride DOGMATIL[®]**, **SYNEDIL[®]**

L'**amisulpride SOLIAN[®]**

Le **tiapride TIAPRIDAL[®]**, **EQUILIUM[®]**, **CLEMENTAL[®]**

Le **sultopride BARNETIL[®]**, réservé à l'usage hospitalier

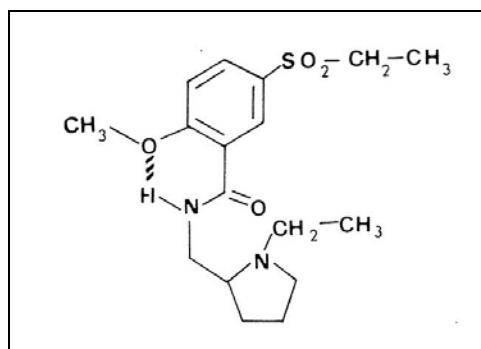


Figure 5: Exemple d'un neuroleptique benzamide: le sultopride

5. Les benzisoxazoles

Le représentant de cette famille est la **rispéridone RISPERDAL®**. C'est un antipsychotique de structure proche de celle des butyrophénones.

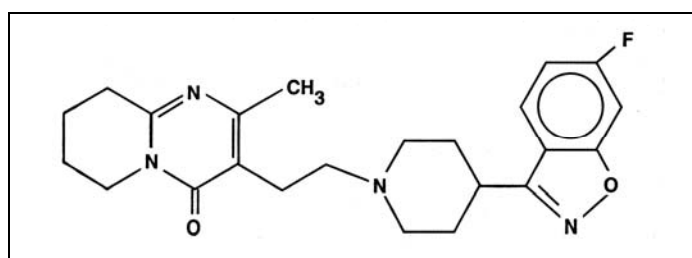


Figure 6: Formule de la rispéridone

6. Les dibenzodiazépines

Deux molécules dibenzodiazépines sont commercialisées en France:

L'olanzapine ZYPREXA®

La clozapine LEPONEX®

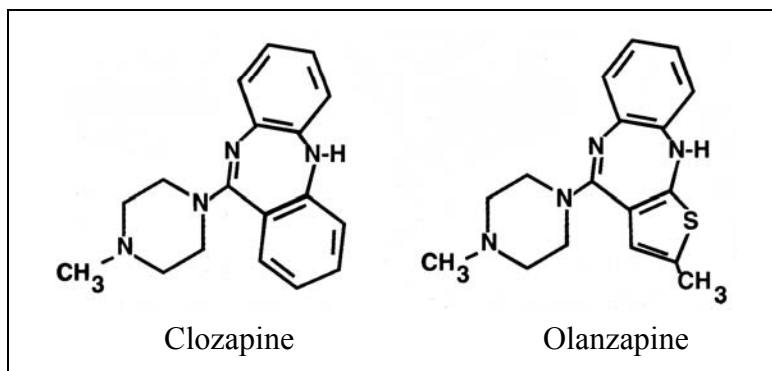


Figure 7: Formules chimiques des neuroleptiques dibenzodiazépines

7. Les dibenzo-oxazépines

La **loxapine LOXAPAC®**, de la famille des dibenzo-oxazépines, est un dérivé pipéraziné.

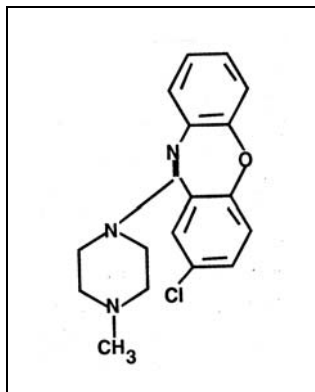


Figure 8: Formule de la loxapine

III. Classification pharmacologique

Au niveau pharmacologique, les neuroleptiques typiques ou classiques se distinguent des neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques, en raison de leurs différences d'actions et donc d'effets, mais aussi de la différence de prévalence de leurs effets secondaires neurologiques.

1. Les neuroleptiques typiques ou conventionnels (88)

Les neuroleptiques typiques ont comme caractéristiques communes, d'une part de partager le même mécanisme d'action (ils bloquent tous, entre autres, les récepteurs dopaminergiques), et d'autre part, sur le plan clinique, d'entraîner des effets latéraux neurologiques.

Par ailleurs, ces molécules présentent des types d'actions différents, liés à leur structure. Il ressort ainsi que certains neuroleptiques sont plus sédatifs, d'autres plus antiproductifs, et d'autres encore, plus antidéficitaires (cf. Figure 9).

1.1. Les neuroleptiques sédatifs

Ils permettent une sédation de l’angoisse et de l’excitation au cours des schizophrénies et des états maniaques mais ils entraînent des manifestations latérales neurovégétatives.

Cette action sédatif dominante concerne la lévomépromazine, la thioridazine, la cyamémazine, le sultopride, le tiapride, et la pipampérone.

1.2. Les neuroleptiques antiproductifs

Ces neuroleptiques sont aussi appelés neuroleptiques incisifs. Ils ont une action antiproductive sur le délire, les hallucinations des schizophrénies paranoïdes, ainsi que sur la bouffée délirante aiguë. Ils entraînent plutôt des effets secondaires extrapyramidaux akinéto-hypertoniques.

Citons comme exemples l’halopéridol, ou la fluphénazine.

1.3. Les neuroleptiques antidéficitaires

Ces molécules, encore appelées neuroleptiques désinhibiteurs, ont une action antidéficitaire sur l’autisme, le déficit intellectuel, l’apragmatisme dans certaines formes de schizophrénies. Ils entraînent surtout des syndromes extrapyramidaux excito-moteurs.

Cette action antidéficitaire dominante est retrouvée avec le penfluridol, et à faible dose avec le sulpiride, ou la pipotiazine (tout comme l’amisulpride, classé dans les neuroleptiques atypiques).

Classification	Principaux représentants	Effets secondaires
Pôle sédatif Neuroleptiques sédatifs Neuroleptiques polyvalents antiproductifs	NOZINAN TERCIAN NEULEPTIL MELLERIL BARNETIL HALDOL LARGACTIL MODITEN	Effets végétatifs dominants Hypotension orthostatique Syndromes akinéto-hypertoniques

2. Les neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques

2.1. Définition

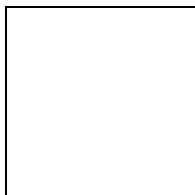
Les neuroleptiques atypiques sont des médicaments qui se différencient des neuroleptiques classiques par une plus faible incidence des effets indésirables neurologiques (32). De plus, tout en maintenant leur activité sur les signes positifs des psychoses, ils ont une efficacité sur les symptômes négatifs et sur les symptômes dépressifs concomitants d'une nouvelle poussée schizophrénique.

D'autres bénéfices sont pressentis comme celui d'une meilleure restauration cognitive ou d'une réduction du risque suicidaire avec la clozapine (83).

Sur le plan pharmacologique, les neuroleptiques atypiques correspondent à des molécules présentant un profil d'action ne reposant plus uniquement sur un antagonisme dopaminergique, mais sur l'association de plusieurs mécanismes d'action qui seront détaillés ci-après.

Les antipsychotiques commercialisés en France sont:

Tableau 1: Présentation des neuroleptiques atypiques (25) (71).



2.2. La rispéridone RISPERDAL®

La rispéridone est un neuroleptique atypique à faibles doses, mais plus conventionnel à doses élevées. Ceci implique l'apparition possible d'effets indésirables de type syndrome extrapyramidal à fortes doses.

Ce neuroleptique est utilisé dans le traitement des psychoses aiguës ou chroniques: il est actif sur les symptômes positifs, et permet une amélioration des fonctions cognitives dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer. Il est prescrit dans la schizophrénie, chez

les sujets âgés psychotiques, ou bien encore dans l'agitation et les troubles du comportement de la démence (76).

Au niveau pharmacologique, cette substance est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et dopaminergiques D₂, avec une affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} dix fois supérieure à celle pour les récepteurs D₂ (71) (cf. IV. Mécanisme d'action).

Comme tous les neuroleptiques, la rispéridone entraîne l'apparition d'effets latéraux, explicables par le mécanisme d'action de cette molécule.

- L'affinité pour les récepteurs alpha adrénergiques expose le patient à un risque d'hypotension orthostatique, ce qui justifie une instauration du traitement à posologie croissante sur trois jours (34).
- L'affinité pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques donne une composante antidépressive à cette molécule.
- On note également une liaison aux récepteurs histaminergiques H₁, mais à un moindre degré.

Cependant, la rispéridone ne présente pas d'action au niveau cholinergique.

L'instauration d'un traitement par rispéridone se fait à posologie croissante (12). Chez l'adulte, il est prescrit 2mg le premier jour, puis 4 mg le deuxième jour et 6 mg maximum le 3ème jour, pour arriver de façon usuelle de 2 à 8 mg/j. La dose maximale est de 10 mg/j. L'administration, quotidienne, a lieu en 1 ou 2 prises.

Chez l'adulte insuffisant rénal, insuffisant hépatique, ou chez le sujet âgé, la posologie est de 2 à 4 mg/j en traitement de fond.

2.3. L'olanzapine ZYPREXA®

L'olanzapine est un neuroleptique atypique dans le sens qu'il ne provoque pas de syndrome extrapyramidal, quelle que soit la dose. Le ZYPREXA® est utilisé dans le traitement de la schizophrénie, il a une action sur les syndromes dépressifs associés, et peut être complété par un traitement à visée sédatrice si besoin.

La fourchette posologique est de 5 à 20 mg/j.

Au niveau de son action, l'olanzapine manifeste une forte affinité pour de nombreux récepteurs: sérotoninergiques 5-HT₂, 5HT₃ et 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃ et D₄, alpha-1 adrénergique, histaminergiques H₁ et muscariniques (cf. IV. Mécanisme d'action).

2.4. La clozapine LEPONEX® (76) (79)

L'AMM mentionne que la clozapine LEPONEX® est un antipsychotique atypique indiqué chez les malades n'ayant pas répondu aux neuroleptiques usuels ou ayant présentés des effets secondaires avec un autre traitement neuroleptique.

La clozapine est particulièrement utile pour réduire la violence et l'agressivité de certains patients difficiles, pour diminuer le risque suicidaire dans la schizophrénie, et pour atténuer la sévérité des dyskinésies tardives, surtout lors de traitements au long cours.

Bien qu'étant certainement un antagoniste 5HT_{2A}-D₂, la clozapine a un des profils pharmacologiques les plus complexes de la psychopharmacologie. En effet, elle possède des sites de fixation très nombreux, qui en font donc une molécule antidopaminergique (elle agit de façon dominante sur les récepteurs D₄, puis D₁, D₂ et D₃), antisérotoninergique 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, antimuscarinique M₁, antihistaminergique H₁ et antagoniste alpha-1 et alpha-2 adrénergique.

Très efficace au niveau mésolimbique, son activité est faible au niveau nigrostrié, d'où un faible nombre de cas d'apparition de syndrome extrapyramidal et de dyskinésies tardives. On n'observe pas, par ailleurs, d'hyperprolactinémie.

Cependant, la clozapine n'est utilisée qu'en dernière intention en raison d'un rapport bénéfice risque moyen. En effet, son efficacité est très importante mais le risque majeur d'agranulocytose (0,5 à 2% des cas) en fait un produit sous haute surveillance. Une enquête de pharmacovigilance menée de 1991 à 1996 sur près de 3000 patients a ainsi montré que l'incidence des neutropénies sous LEPONEX® était de 2,1 % dont 0,46 % d'agranulocytose (71). De ce fait, des mesures ont été prises pour diminuer les risques de survenue de ces troubles, et sont détaillées dans la présentation des effets indésirables des neuroleptiques.

Par ailleurs, la prescription de clozapine nécessite une prescription initiale hospitalière (PIH), par un psychiatre ou un neurologue.

2.5. Cas particuliers

✓ La loxapine LOXAPAC® est un antagoniste dopaminergique D₁, D₂ et D₃, sérotoninergique 5HT₂, histaminergique H₁ et alpha-1 adrénergique, et présente une activité sédative, anti-agressive et anti-hallucinoïre nette.

Mais bien qu'elle agisse selon ces deux mécanismes d'antagonisme dopaminergique et sérotoninergique, souvent retrouvés parmi les antipsychotiques, la loxapine est dépourvue des caractéristiques des neuroleptiques atypiques. En effet, elle provoque des effets indésirables neurologiques (parkinsonisme, akathisie) (16).

Sa posologie usuelle est de 75 à 200 gouttes par jour, avec une dose maximale à 600 gouttes par jour, en une seule prise le soir ou réparties dans la journée (12).

✓ Quant à l'amisulpride SOLIAN[®], il induit peu de syndrome extrapyramidal mais ce n'est pas un antagoniste mixte dopaminergique et sérotoninergique (DA/5HT). C'est un antagoniste spécifique des récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Certains auteurs le classent dans les neuroleptiques atypiques (71), car il agit à la fois sur les symptômes positifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie (66).

L'amisulpride est un neuroleptique bipolaire, ses actions sont variables selon la dose administrée (71):

- A faible dose, de 50 à 300 mg/j (en moyenne 100 mg/j), on obtient une inhibition des récepteurs présynaptiques qui permet une facilitation de la transmission dopaminergique. Ceci est utilisé dans le traitement des formes déficitaires des psychoses.

- A forte dose, de 400 à 800 mg/j, a lieu une inhibition des récepteurs postsynaptiques. Ce médicament est, à ces doses, utilisé dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Les neuroleptiques atypiques sont pressentis pour avoir un meilleur profil d'action pharmacologique (avec une efficacité, non dose-dépendante, sur les symptômes positifs et négatifs des psychoses) et diminuer l'incidence des effets secondaires neurologiques.

Une étude a alors cherché à savoir si la compliance au traitement est plus importante avec les neuroleptiques atypiques qu'avec les neuroleptiques classiques (20). Il a en fait, été montré que l'adhésion au traitement par neuroleptique atypique n'est que légèrement supérieure. Le taux de compliance étant, au bout de douze mois, de 50,1% pour les neuroleptiques classiques et de 54,9% pour les atypiques. Ceci implique que les interventions pour améliorer l'observance sont nécessaires dans tous les traitements neuroleptiques, quelque soit la molécule.

IV. Mécanisme d'action

Les bases biologiques de la schizophrénie demeurent inconnues. Toutefois, d'après un certain nombre d'hypothèses, un neurotransmetteur, la dopamine, joue un rôle essentiel dans les dimensions symptomatiques de la maladie, de part son hyperactivité au niveau mésolimbique.

Par ailleurs, les neuroleptiques sont tous des antagonistes dopaminergiques, actifs au niveau du système nerveux central (SNC).

L'activité des neuroleptiques sur les psychoses comme la schizophrénie a pu être établie de façon empirique. Au fur et à mesure des recherches, le mécanisme d'action est affiné. Mais à l'heure actuelle, toute la pharmacologie de ces médicaments n'est pas maîtrisée. Nous allons donc expliquer ce que sont les voies dopaminergiques pour, dans un deuxième temps, aborder les récepteurs concernés par cette classe médicamenteuse, puis les hypothèses en cours sur le mécanisme d'action de ces molécules.

1. Les voies dopaminergiques (76)

La dopamine est un neuromédiateur provenant du métabolisme de la L-tyrosine, acide aminé transformé sous l'action d'une enzyme limitante, la tyrosine hydroxylase, en L-dopa. La L-dopa est ensuite décarboxylée en dopamine par la dopa décarboxylase.

Le catabolisme de la dopamine fait intervenir les monoamines oxydases (MAO) de type B principalement, et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). La dopamine est également recaptée via un transporteur spécifique saturable.

Au niveau cérébral, la dopamine est retrouvée dans certains neurones. Ces neurones dopaminergiques projettent selon quatre grandes voies:

- a) la voie nigrostriée
- b) la voie mésolimbique
- c) la voie mésocorticale
- d) la voie tubéro-infundibulaire

présentées sur la Figure 10.

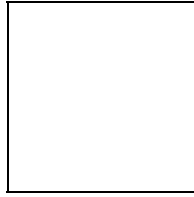


Figure 10: Les quatre voies dopaminergiques cérébrales (76).

1.1. La voie nigrostriée

La voie nigrostriée fait partie du système nerveux extrapyramidal et est responsable du contrôle de la motricité. Elle est composée de neurones issus de la substance noire du tronc cérébral, qui se dirigent vers les ganglions de la base et le striatum (32) (cf. Figure 11).

Un déficit dopaminergique à ce niveau provoque des troubles moteurs extrapyramidaux, comme la maladie de Parkinson. Un déficit en dopamine au niveau des ganglions de la base induit une akathisie et une dystonie.

La stimulation des récepteurs D2 portés par ces neurones entraîne une hyperactivité dopaminergique et donc une dépression de la voie cholinergique, ce qui provoque des mouvements hyperkinétiques comme une chorée, des dyskinésies ou des tics.

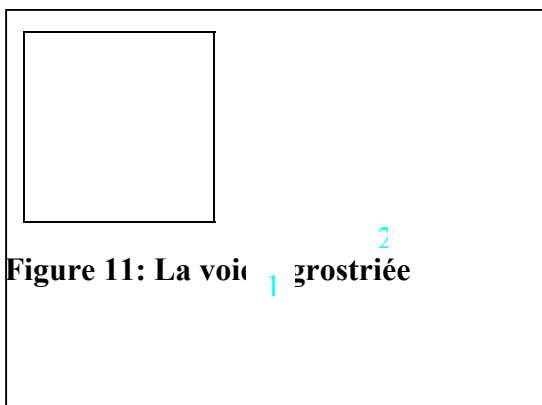


Figure 11: La voie 1 nigrostriée 2

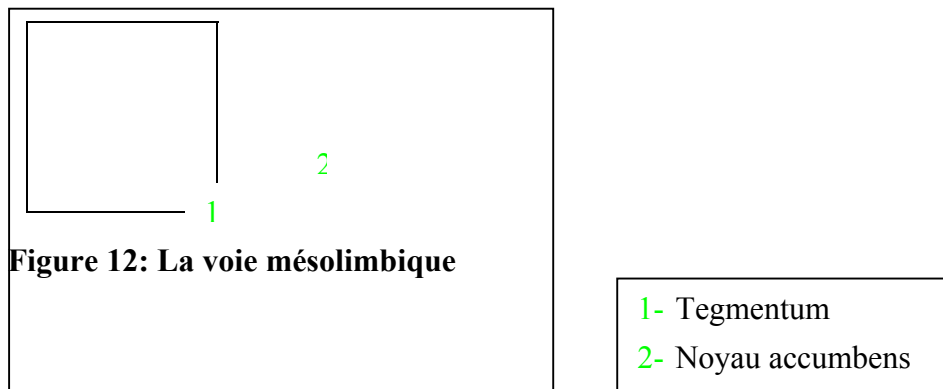
1- Substance noire
2- Ganglions de la base

1.2. La voie mésolimbique

La voie mésolimbique ou mésocorticolimbique est composée de fibres issues de l'aire tegmentale ventrale qui se dirigent vers les terminaisons axonales des aires limbiques comme le noyau accumbens (cf. Figure 12). Celui-ci est impliqué dans la sensation de plaisir, la dépendance aux substances et les hallucinations.

Cette voie joue un rôle important dans les symptômes positifs de la schizophrénie, que ce soit la production des hallucinations auditives, des idées délirantes et des troubles du cours de la pensée (32). Ces symptômes seraient dus à une hyperactivité spécifique de cette voie

dopaminergique, qui aurait également un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie et des maladies apparentées.

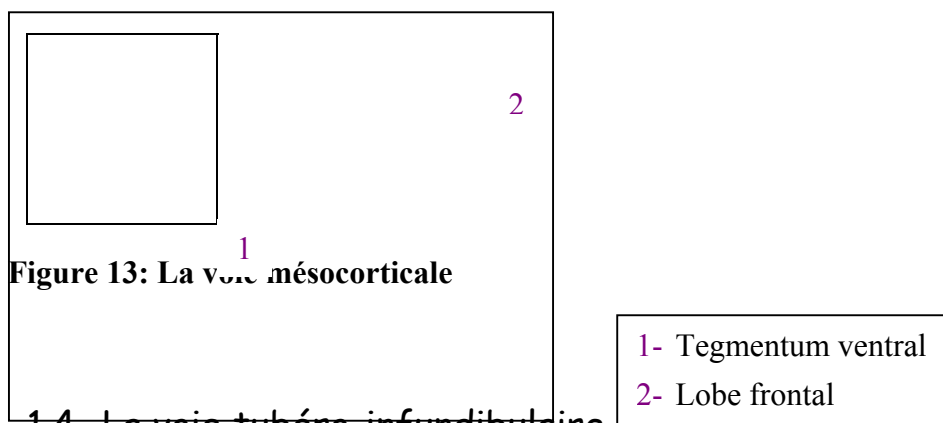


1.3. La voie mésocorticale

Cette voie prend naissance dans le tegmentum ventral, c'est-à-dire non loin des corps cellulaires des neurones dopaminergiques mésolimbiques, et se projette vers le lobe frontal (cf. Figure 13). Elle intervient dans l'activité mnésique, les processus négatifs et cognitifs de la psychose.

L'hypoactivité, voire l'épuisement de cette voie pourrait générer les manifestations déficitaires de la maladie. Un processus dégénératif serait à l'œuvre dans l'aggravation progressive des symptômes et l'état déficitaire croissant de certains patients schizophrènes.

Ce déficit peut être primaire ou bien secondaire à l'inhibition dopaminergique due à un excès de sérotonine au niveau de cette voie, ou bien encore, secondaire au blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques.

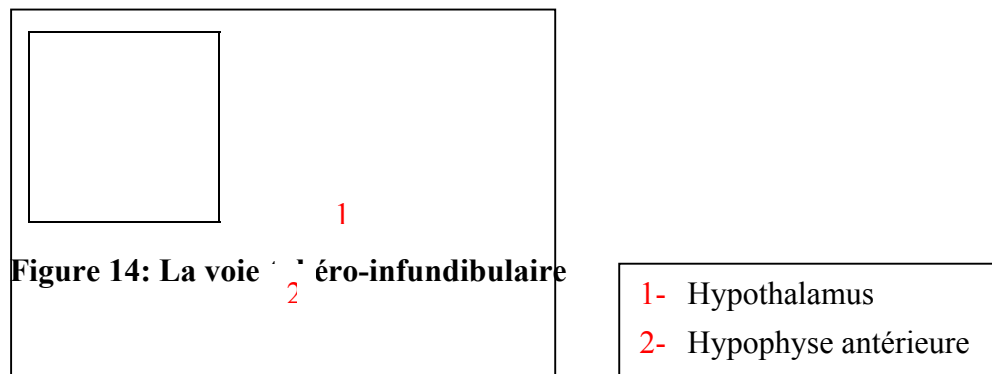


1.4. La voie tubéro-infundulaire

Les neurones dopaminergiques, situés dans l'hypothalamus, envoient des projections vers la région antérieure de la glande pituitaire et l'hypophyse antérieure (cf. Figure 14).

Cette voie est responsable du contrôle endocrinien.

A l'état normal, les neurones sont actifs et inhibent la libération de prolactine. Au cours du post-partum toutefois, leur activité diminue, ce qui permet au taux de prolactine d'augmenter et de provoquer la lactation. En cas d'interruption du fonctionnement de ces neurones due à un médicament bloqueur des récepteurs D2, comme les neuroleptiques, le taux de prolactine augmente, ce qui a pour conséquence une galactorrhée, une aménorrhée ainsi que l'apparition de troubles sexuels.



2. Les récepteurs dopaminergiques (76)

Les récepteurs dopaminergiques, qui régulent la neurotransmission dopaminergique, comprennent différents sous-types, répartis en deux familles, les récepteurs "D1 like": D1 et D5, et les récepteurs "D2 like": D2, D3, D4. Les récepteurs D4 ont été découverts récemment, et sont proches des D2 sur le plan fonctionnel. Les récepteurs D1 et D5 sont couplés à une protéine Gs, D2 et D4 à une protéine Gi, tandis que D3 est un récepteur présynaptique, jouant un rôle dans le rétrocontrôle négatif (39).

Les récepteurs D1, D2, D3 et D4 sont tous bloqués par certains neuroleptiques atypiques, mais on ne sait pas jusqu'à quel point les récepteurs D1, D3 et D4 contribuent aux propriétés cliniques de ces substances.

Leur distribution topographique est hétérogène. Ainsi, les sous-types D3 et D4 sont majoritairement présents dans les régions corticales et limbiques, tandis que les D2 se situent surtout dans le striatum (32).

La distribution de l'ARNm codant pour le récepteur D4 montre, en effet, que celui-ci est principalement localisé aux niveaux limbique et mésocortical. Le blocage de ce récepteur par la clozapine et l'olanzapine pourrait expliquer leur meilleure efficacité sur les schizophrénies résistantes (39).

Les récepteurs dopaminergiques sont postsynaptiques mais aussi présynaptiques, ils fonctionnent alors comme autorécepteurs, ce qui contribue à la régulation du système: ils

assurent un rétrocontrôle négatif ou une action de frein sur la libération de la dopamine par le neurone présynaptique.

Sous traitement neuroleptique, il a été mis en évidence un blocage des récepteurs dopaminergiques des voies nigro-striée, méso-limbique, méso-corticale, tubéro-infundibulaire qui entraînerait une accélération du turnover de la dopamine cérébrale ou un rebond de sensibilité des récepteurs.

Les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau mésolimbique. Ceci permet une diminution de l'hyperactivité dopaminergique présente dans les psychoses (effet thérapeutique). Il n'est cependant pas possible de bloquer uniquement les récepteurs D2 mésolimbiques car ces médicaments se distribuent dans tout l'encéphale. C'est le blocage d'autres récepteurs qui va alors entraîner l'apparition d'effets indésirables.

En tomographie par émission de positons, on corrèle la réponse clinique avec le blocage d'environ 60% des récepteurs D2 du noyau caudé et du putamen, et l'apparition des symptômes extrapyramidaux à une occupation de ces récepteurs excédant 70% (Frade et col. 1989). Pourtant selon d'autres études, une occupation théoriquement adéquate ne s'accompagne pas forcément d'amélioration clinique significative. De plus, les schizophrènes résistants ont une occupation des récepteurs de 80%, comparable à celle des patients répondeurs (Wolkin et col. 1989). Ces éléments laissent supposer l'existence d'autres variables conditionnant la réponse clinique que le seul taux de récepteurs D2 bloqués par le neuroleptique (32).

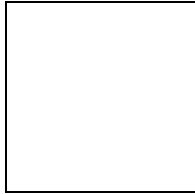
3. Les autres récepteurs concernés par cette classe médicamenteuse

Un constat: chez environ deux tiers des patients non sensibles aux neuroleptiques classiques, la clozapine permet une amélioration significative, à la fois sur les symptômes positifs et négatifs. Pourtant cette molécule ne présente qu'un antagonisme faible des récepteurs dopaminergiques D2. En revanche, elle bloque d'autres récepteurs, notamment sérotoninergiques, histaminergiques et adrénergiques (32).

Ainsi, les différences de propriétés pharmacologiques entre les molécules sont dues au blocage d'autres récepteurs. En effet, les neuroleptiques en général manquent de spécificité et

affectent le fonctionnement d'autres récepteurs: muscariniques, sérotoninergiques, alpha-adrénergiques, et H1 histaminergiques.

Tableau 2: Effets sur différents récepteurs de certains neuroleptiques (32).



Les croix correspondent aux affinités de ces différentes molécules, le nombre de croix le plus grand représentant une meilleure affinité pour le type de récepteur. Récepteurs sérotoninergiques (5-HT1-3), muscariniques (musc.), adrénergiques ($\alpha 1$ et $\alpha 2$), histaminergiques (Hist.) et noradrénergiques (NA).

3.1. Propriétés de blocage cholinergique muscarinique.

Ce blocage est à l'origine d'effets indésirables atropiniques de type bouche sèche, vision floue, constipation et émoussement affectif.

Par ailleurs, les neuroleptiques classiques les moins anticholinergiques ont le plus d'effets extrapyramidaux et réciproquement. Ceci serait dû à la relation réciproque dopamine/acétylcholine au niveau de cette voie muscarinique. En effet dans cette dernière, les neurones à dopamine sont connectés aux neurones à acétylcholine. Dans les conditions normales, la dopamine inhibe la libération d'acétylcholine. De par le blocage dopaminergique dû aux neuroleptiques, l'acétylcholine devient exagérément active.

Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliquent les variations d'intensité des effets extrapyramidaux des neuroleptiques.

3.2. Propriétés de blocage histaminergique (39)

La clozapine et l'olanzapine notamment, bloquent les récepteurs centraux histaminergiques, induisant un effet sédatif, ainsi qu'une prise de poids par effet orexigène.

3.3. Antagonisme sérotoninergique et dopaminergique (32) (76)

Les neuroleptiques atypiques constituent un groupe de molécules composées d'antagonistes sérotonine-dopamine (ASD). Mais à différents degrés, tous les neuroleptiques interagissent avec les récepteurs 5-HT₂. Ceux qui présentent le plus d'affinité pour ces sites sont la chlorpromazine et la clozapine. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₃ sont donc à prendre en considération dans les mécanismes d'action des neuroleptiques (37).

La sérotonine inhibe la libération de dopamine, tant au niveau des corps cellulaires qu'au niveau des axones. Cette modulation est très variable d'une voie dopaminergique à l'autre:

3.3.1. Interactions au niveau nigrostrié: une diminution des syndromes extrapyramidaux

Les neurones sérotoninergiques de la partie du raphé située dans le tronc cérébral, projettent sur les corps cellulaires des neurones à dopamine situés dans la substance noire et sur les ganglions de la base. Sur ces ganglions, les terminaisons axonales sérotoninergiques sont en relation étroite avec les terminaisons axonales dopaminergiques (cf. Figure 15).

Dans ces deux aires, la sérotonine interagit avec les récepteurs 5HT_{2A} postsynaptiques des neurones à dopamine, ce qui inhibe la libération de dopamine.

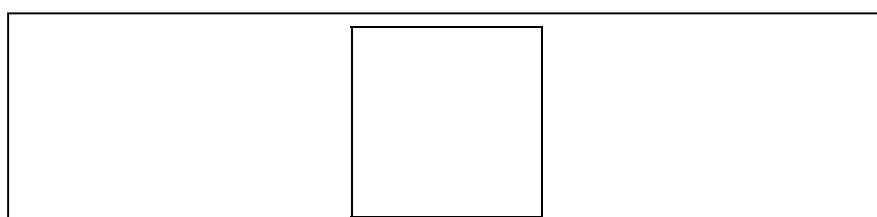


Figure 15: Interaction sérotonine-dopamine au niveau de la voie dopaminergique nigrostriée (76).

Puisque la stimulation des récepteurs 5HT_{2A} inhibe la libération de dopamine, on peut supposer que le contraire est également vrai. Autrement dit, le blocage des récepteurs 5HT_{2A} augmente la libération de dopamine. Lorsque la libération de dopamine est augmentée par un neuroleptique atypique via le blocage des récepteurs 5HT_{2A}, la dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs

D2. De cette manière, l'antagonisme 5HT_{2A} inverse l'antagonisme D2 au niveau de la voie nigrostriée.

Les propriétés antagonistes sérotonine-dopamine des neuroleptiques atypiques leur permettent donc d'éviter le blocage de la voie nigrostriée. De fait, cette interaction de type "bras de fer" rend compte des moindres effets extrapyramidaux de ces neuroleptiques atypiques.

3.3.2. Interactions au niveau mésocortical: pharmacologie anti-symptômes négatifs

Dans la voie mésocorticale, il y a une prépondérance des récepteurs 5HT_{2A} sur les D2. On remarque alors que les neuroleptiques avec des propriétés ASD bloquent plus puissamment les récepteurs de ces régions corticales à forte densité neuronale 5HT_{2A} (augmentant par conséquent la libération de dopamine).

Là aussi, la libération de dopamine gagne contre son blocage. Ce renforcement de l'activité dopaminergique témoignerait de l'efficacité supérieure des neuroleptiques atypiques sur les symptômes négatifs, comparativement aux neuroleptiques conventionnels. En effet, il faut garder en mémoire que le déficit en dopamine dans la voie mésocorticale serait une des causes des symptômes négatifs de la schizophrénie.

3.3.3. Interactions au niveau tubéro-infundibulaire: pharmacologie anti-hyperprolactinémie

L'antagonisme 5HT_{2A} est capable d'inverser l'antagonisme D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire: la dopamine inhibe la libération de prolactine en stimulant les récepteurs D2, tandis que la sérotonine l'augmente grâce à la stimulation des récepteurs 5HT_{2A}.

Ainsi, lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un neuroleptique classique, la dopamine ne peut plus inhiber la libération de prolactine, ce qui entraîne l'augmentation de son taux. En revanche, dans le cas d'un neuroleptique atypique, il se produit de manière égale et simultanée une inhibition des récepteurs 5HT_{2A}, de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. Ce phénomène atténuerait donc l'hyperprolactinémie.

En pratique, on s'aperçoit que tous les antagonistes sérotonine-dopamine ne réduisent pas la sécrétion de prolactine avec la même intensité, certains ne la diminuant pas du tout (exemple de la rispéridone).

3.3.4. Interactions au niveau mésolimbique: diminution des délires et hallucinations

L'antagonisme 5HT_{2A} des neuroleptiques atypiques ne permet pas, sur la voie mésolimbique, de contrer l'effet des antagonistes D₂. Manifestement, cela serait dû à l'action antagoniste sérotoninergique qui ne serait pas suffisante, permettant alors de conserver une bonne efficacité sur les symptômes positifs.

3.4. L'action adrénolytique

De nombreux neuroleptiques possèdent une activité inhibitrice sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques. Ceci entraîne un effet hypotenseur, des vertiges ainsi qu'une somnolence.

Par ailleurs, la fluphénazine est hypothermisante par dépression de l'hypothalamus (mécanisme adrénolytique) (2).

Quant à la rispéridone, les conséquences cliniques du blocage alpha-2 adrénergique ne sont pas encore connues (39).

4. Autres hypothèses sur les mécanismes d'action des neuroleptiques (39) (76)

Le système des acides aminés excitateurs avec la voie glutamatergique semble impliqué dans la physiopathologie des schizophrénies et pourrait permettre le développement de nouveaux médicaments.

Il existe plusieurs types de récepteurs du glutamate, parmi lesquels le NMDA (N-méthyl-D-aspartate), l'AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique) et le kaïnate, reliés à un canal ionique, ainsi que le récepteur métabotrope, couplé à une protéine G.

Il est possible que les symptômes de la schizophrénie soient modulés par un dysfonctionnement du sous-type NMDA du récepteur glutamatergique.

Certains auteurs (76) pensent, en effet, que le sous-type NMDA est responsable de la neurotransmission excitatrice normale et de l'excitotoxicité neurodégénérative. L'idée est que le processus normal de neurotransmission excitatrice finit par se déchaîner. Au lieu d'une neurotransmission excitatrice normale, les choses dérapent et le neurone est alors très excité. Cette excitation provoque une dangereuse ouverture du canal ionique calcique: beaucoup de calcium pénètre dans la cellule, l'intoxique en activant les enzymes intracellulaires, qui vont alors produire des radicaux libres, ce qui au final va tuer la cellule.

Le processus d'excitotoxicité constitue une hypothèse explicative de la neurodégénérescence non seulement dans la schizophrénie, mais aussi dans de nombreuses maladies neurologiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique...).

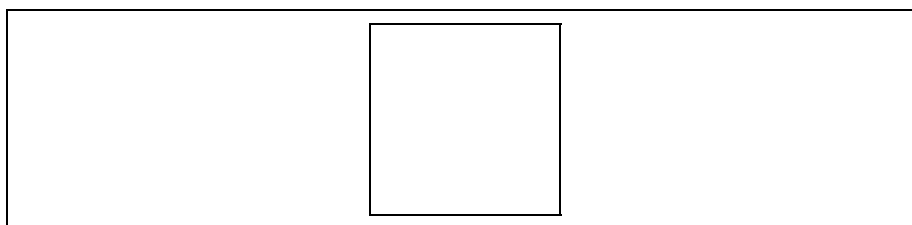


Figure 16: Neuroprotection, excitotoxicité et système glutamatergique dans les troubles dégénératifs (76).

Plusieurs thérapeutiques expérimentales basées sur le glutamate, l'excitotoxicité et les radicaux libres sont en cours.

Il est possible que les antagonistes NMDA puissent donc être neuroprotecteurs. De tels produits ont fait l'objet d'études sur des modèles animaux, pour des pathologies de type AVC, schizophrénie ou maladie d'Alzheimer, et sont en cours de développement chez l'homme. Par ailleurs, certaines molécules, en raison de leurs propriétés chimiques d'absorption et de neutralisation pourraient stopper la progression des radicaux libres dans les cellules. Enfin, une autre approche consisterait à bloquer le système enzymatique nécessaire à l'apoptose, les caspases.

Les mécanismes d'action des neuroleptiques ne sont actuellement que partiellement connus, du fait de leur complexité. Par exemple, aujourd'hui, certains chercheurs s'orientent vers des antagonistes des récepteurs bêta de la cholecystokinine. Ceux-ci sont apparemment liés aux systèmes dopaminergiques mésolimbique et mésocortical. Ces antagonistes

pourraient avoir un effet antipsychotique en modulant la libération de dopamine. Cette régulation pourrait ainsi éviter l'apparition d'effets secondaires à long terme, comme les dyskinésies tardives...

V. Pharmacocinétique (12)

Les neuroleptiques, et surtout les phénothiazines, du fait de la difficulté de leur dosage dans les milieux biologiques, n'ont donné lieu qu'à peu d'études pharmacocinétiques. Cependant, quelques grandes notions sont connues à l'heure actuelle.

1. Résorption et distribution

- D'une manière générale, la résorption des neuroleptiques est bonne et rapide par voie orale, ainsi que leur diffusion dans tout l'organisme, y compris le cerveau. Mais leur biodisponibilité est souvent faible et variable.

Chez la plupart des neuroleptiques, en raison d'un effet de premier passage, la biodisponibilité varie de 20 à 60 %. Par exemple, celle de l'halopéridol est d'environ 60%, avec une absorption quasi-totale et un effet de premier passage hépatique de près de 40% (cf. Tableau 3).

- Il existe un effet de premier passage hépatique important, expliquant la grande variabilité interindividuelle des taux sanguins. A posologie identique, les niveaux plasmatiques peuvent varier de 1 à 10. La corrélation taux sanguin – effets thérapeutiques ne permet donc pas un suivi clinique efficace, tout au plus une surveillance d'effets toxiques (les troubles extrapyramidaux sont plus graves à taux élevés).

- La plupart des neuroleptiques diffusent largement dans les tissus et sont fortement liés aux protéines plasmatiques (par exemple: rispéridone 88 %, clozapine 95 %). Cependant, les benzamides y sont peu liées (par exemple: sulpiride 40 %).

- Généralement, la concentration plasmatique maximale en neuroleptique est atteinte en 2 à 6 heures, avec une forte variabilité individuelle (cf. Tableau 3).

2. Métabolisation

La détoxification des neuroleptiques est hépatique, qualitativement et quantitativement très variable selon les sujets et les molécules, avec production de métabolites actifs ou non, selon des proportions et des types, là encore très variables d'un individu à l'autre. Ceci rend donc nécessaire une surveillance rapprochée de la posologie.

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés par des enzymes microsomales hépatiques, avec des réactions de type:

- ✓ oxydation, dont des N-oxydations de l'amine latérale
- ✓ désamination
- ✓ sulfoxydation
- ✓ 7 hydroxylation
- ✓ N-déméthylation de l'amine latérale
- ✓ conjugaison

Les benzamides ne sont quant à eux, que faiblement métabolisés.

Le cytochrome P450 a un rôle prépondérant dans les métabolisations hépatiques des neuroleptiques. Par exemple, à partir de l'olanzapine, ce cytochrome entraîne la formation des métabolites N-desméthyl et 2-hydroxyméthyl, qui sont faiblement actifs. L'olanzapine est en effet, métabolisée par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10 N-glucuronide.

- Le métabolisme des phénothiazines donne naissance à des métabolites dont certains sont actifs comme des dérivés hydroxylés, déméthylés, ou anoxydes. D'autres sont inactifs comme les dérivés sulfoconjugués. Par ailleurs, les phénothiazines sont auto-inductrices de leur propre métabolisation, et leurs métabolites peuvent subir un cycle entéro-hépatique.

- Pour l'halopéridol qui est fortement métabolisé au niveau du foie, les principales voies métaboliques sont la réduction, l'hydroxylation, la N-déalkylation et la bêta-oxydation. Les métabolites formés sont pharmacologiquement inactifs.

- Quant à la rispéridone, elle est métabolisée par l'intermédiaire du cytochrome P450 2D6 en 9-OH-rispéridone, dont l'activité thérapeutique est similaire à celle de la molécule mère. On observe également une métabolisation par N-déalkylation.

- La clozapine, quant à elle, est presque complètement métabolisée. Parmi les principaux métabolites, seul le métabolite déméthyl est actif, mais son activité est faible et de plus courte durée par rapport à la molécule mère.

3. Élimination

- Les demi-vies d'élimination sont de l'ordre de 24 h, mais il existe des temps de demi-vie très courts, comme par exemple chez les benzamides (sulpiride: 7 heures), ou au contraire très longs, jusqu'à 30 heures pour l'olanzapine ou les phénothiazines. La demi-vie d'élimination des métabolites des phénothiazines est beaucoup plus longue, jusqu'à 4 semaines.

Pour la rispéridone, la demi-vie d'élimination est courte, environ 3 heures. Celle de la fraction active (avec son métabolite) est de 24 heures (cf. Tableau 3). Les butyrophénones et les molécules apparentées sont, quant à elles, fortement fixées au tissu adipeux ce qui implique une élimination lente.

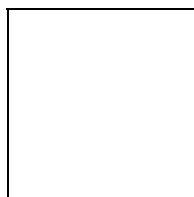
- Après des administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint en 8 à 15 jours.

- L'élimination est principalement rénale, par exemple à 90% pour les benzamides. Pour les phénothiazines, l'halopéridol, l'olanzapine et la clozapine, l'élimination est partagée entre les urines et les fèces.

Pour l'halopéridol, l'élimination est biliaire à 60% et urinaire à 40%, avec existence d'un cycle entérohépatique. Environ 1% de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

- Les neuroleptiques passent dans la circulation foetale et dans le lait maternel.

Tableau 3: Eléments de pharmacocinétique des neuroleptiques.



VI. Les indications thérapeutiques

1. Les effets thérapeutiques (59)

Ils sont classiquement de trois types et apparaissent chronologiquement comme suit:

✓ Action sédatrice

Elle permet d'obtenir un effet apaisant sur l'agitation psychotique, maniaque ou confusionnelle. Tous les neuroleptiques sont sédatifs à forte dose mais les plus sédatifs sont les phénothiazines aliphatiques.

✓ Action antiproductive

Elle correspond à la réduction progressive des idées délirantes et des hallucinations.

✓ Action désinhibitrice

Elle se traduit par un effet anti-autistique avec reprise du contact avec autrui, amélioration de l'apragmatisme et de l'inertie motrice.

Les neuroleptiques atypiques semblent plus fréquemment efficaces dans la lutte contre les symptômes déficitaires, avec la particularité que cet effet thérapeutique n'est pas dose dépendant.

2. Les indications des neuroleptiques (79)

2.1. Les psychoses aiguës

Les neuroleptiques vont être utilisés dans les cas:

- de bouffées délirantes aiguës (BDA)
- d'accès maniaques avec symptômes psychotiques
- de psychoses puerpérales
- d'états psychotiques aigus confusionnels (post-comitial, post-traumatique, toxique, ou "delirium tremens").

2.2. Les psychoses chroniques

La prescription de neuroleptiques a lieu dans le traitement des:

- psychoses schizophréniques sous toutes leurs formes
- délires chroniques non schizophréniques (délire paranoïaque, psychose hallucinatoire chronique, paraphrénie).

2.3. Les autres indications

Les neuroleptiques sont également utilisés dans:

- les états d'agitation
- les formes graves de névroses obsessionnelles
- les états névrotiques avec une inhibition et une asthénie
- certains états anxieux majeurs, certaines pathologies hypocondriaques.

2.4. Les indications non psychiatriques (87)

Les neuroleptiques ont des indications non psychiatriques:

- Les nausées et vomissements rebelles, notamment dus aux anticancéreux
- La maladie de Gilles de la Tourette
- Les chorées, en particulier la chorée de Huntington
- Les algies intenses et rebelles; les névralgies faciales
- les cures de sommeil ou de désintoxication, pour calmer l'agitation des manifestations de sevrage aux opiacés par exemple
- la neuroleptanalgésie, qui consiste en la prémédication du patient avant une intervention.

La fluphénazine a également été utilisée dans le traitement des neuropathies diabétiques périphériques.

2.5. Les antipsychotiques en association

Les neuroleptiques peuvent être utilisés avec les antidépresseurs, dans les dépressions mélancoliques où existe une symptomatologie délirante, une anxiété importante et/ou un risque suicidaire élevé.

VII. Les effets indésirables (12) (21) (59)

Sans aucun doute, les neuroleptiques sont doués de propriétés thérapeutiques spectaculaires sur les symptômes positifs des psychoses, grâce au blocage des neurones dopaminergiques hyperactifs de la voie mésolimbique. Mais par ailleurs, il existe trois autres

voies dopaminergiques cérébrales, et si le blocage de l'une est utile, le blocage des autres est préjudiciable.

En effet, le blocage dopaminergique qui se produit dans la voie mésocorticale, est susceptible d'entraîner une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs.

Quant à la voie nigrostriée, le blocage des récepteurs entraîne des troubles moteurs proches de ceux observés dans la maladie de Parkinson: le syndrome pseudo-parkinsonien ou syndrome extrapyramidal.

Les effets indésirables détaillés ici sont nombreux, du fait de la diversité des effets observés et de leur prévalence, estimée aux alentours de 60%. Dès lors, trop souvent, le patient prend le risque d'une rechute face à des effets indésirables jugés inacceptables (la compliance n'est que d'environ 30 à 50% dans les traitements à long terme (34)) (76). Mais l'arrêt du traitement est suivi d'une rechute, de telle sorte qu'environ la moitié des patients rechutent dans les six mois.

Cependant, le poids des effets indésirables des neuroleptiques atypiques est plus faible qu'avec les neuroleptiques classiques, et permet d'espérer une meilleure compliance au traitement.

1. Les effets neurologiques

Ces effets secondaires apparaissent soit précocement dans les premiers jours de traitement, soit tardivement au bout de quelques mois, et seraient dus au blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie nigrostriée.

Ils peuvent aussi survenir lors d'un traitement au long cours, à l'occasion d'un changement de molécule, d'une augmentation, ou plus rarement d'une diminution de dose, d'un changement de voie d'administration ou de forme galénique (par exemple lors du passage à une forme à action prolongée par voie IM).

Ces effets neurologiques s'accompagnent souvent d'une angoisse du patient, ce qui explique la médiocre compliance dans les traitements au long cours (34).

Parmi ces effets, apparaissent des dyskinésies aiguës ou tardives, un syndrome extrapyramidal, ou encore un syndrome hyperkinétique.

1.1. Les dystonies ou dyskinésies aiguës

Ce sont des manifestations précoces, angoissantes pour le patient mais bénignes, qui émergent dans les premiers jours de traitement. Parfois, leur apparition est possible après plusieurs semaines ou mois lors d'une modification posologique.

Elles sont caractérisées par des spasmes musculaires, intermittents, touchant le cou et la face.

- ✓ Dans la zone bucco-linguale, on observe: trismus, protrusion de la langue, contractures orales et péri-orales, et des difficultés de déglutition.
- ✓ Au niveau des globes oculaires, peuvent se produire des crises oculogyres, une révulsion des yeux, et un plafonnement du regard.
- ✓ La musculature axiale peut également être touchée, avec torticolis spasmodique, rotation du tronc, opisthotonos, hyperextension des membres.

Ces dyskinésies cèdent rapidement par un traitement antiparkinsonien anticholinergique, comme par exemple sous trodatépine LEPTICUR[®] ou trihexylphénidyle ARTANE[®]. Par ailleurs, les dyskinésies aiguës sont en partie sensibles à la réassurance du patient.

1.2. Le syndrome extrapyramidal pseudoparkinsonien

Ce syndrome est constitué de trois éléments majeurs:

- ✓ L'**akinésie**

Elle entraîne chez le patient une difficulté dans l'initiation du mouvement, une lenteur du geste et de la marche, ainsi qu'une perte du balancement des bras au cours de la marche.

- ✓ L'**hypertonie plastique**, cédant par à-coups (dépiquée par le signe de la roue dentée).
- ✓ Le **tremblement** de repos et d'attitude.

De même que pour les dyskinésies aiguës, la correction de ces troubles se fait par des antiparkinsoniens anticholinergiques, comme la trodatépine ou le trihexylphénidyle.

1.3. Le syndrome hyperkinétique

Dans les premiers jours de traitement peut apparaître un syndrome hyperkinétique chez un patient sous neuroleptique. On observe alors:

✓ Une **tasikinésie**, ou l'impossibilité de rester en place, ce qui entraîne une déambulation forcée.

✓ De l'**akathisie**, qui est la difficulté à rester dans une même position (assise, allongée ou debout) ajoutée à des impatiences. C'est le plus fréquent des effets secondaires extrapyramidaux.

La correction de ces troubles est plus difficile par antiparkinsoniens. Face à une akathisie, les bêta-bloquants peuvent être proposés. En cas de contre-indication, l'emploi d'une benzodiazépine à faible dose peut constituer une alternative.

1.4. Les dyskinésies tardives

Elles constituent l'effet indésirable le plus redouté. En effet, ces dyskinésies peuvent être graves, invalidantes et plus ou moins irréversibles. Elles concernent 5 % des patients chaque année, soit 20 % sur 4 ans.

Ces dyskinésies s'observent après trois mois de traitement minimum. Parmi les facteurs de risque, les plus connus sont l'âge avancé, le sexe féminin, et la déshydratation.

Au niveau clinique, ces dyskinésies sont des troubles moteurs hyperkinétiques qui concernent principalement la région facio-bucco-linguo-masticatrice. Les patients concernés sont anosognosiques de leurs troubles.

On observe:

- ✓ Des mouvements anormaux involontaires, répétitifs, sans but.
 - ✓ Au niveau de la région bucco-linguo-masticatrice, des mouvements de type mâchonnement, mastication.
 - ✓ Au niveau des membres et du tronc, des mouvements choréiques, un balancement rythmé du tronc, des dandinements, des piétinements.
- Parfois, des dyskinésies digestives peuvent affecter le réflexe pharyngé ou causer une dysphagie, ou bien une atteinte de la musculature respiratoire peut entraîner une tachypnée.

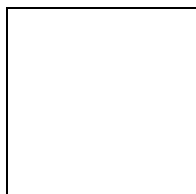
Ces troubles auraient pour origine le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie nigrostriée. Ces dyskinésies seraient ainsi liées à des modifications, parfois irréversibles, des récepteurs dopaminergiques D2, avec une hypersensibilisation de ces récepteurs (up régulation).

Contrairement aux problèmes neurologiques vus précédemment, un traitement anticholinergique ne permet pas de remédier à ces troubles. En pratique, il peut donc être fait un changement de neuroleptique ou une association à une benzodiazépine. Cependant, les benzodiazépines peuvent présenter un certain intérêt pour le traitement de l'hypertonie, mais n'améliorent pas le tremblement ni l'akathisie.

Par ailleurs, le recours à un neuroleptique atypique peut s'avérer pertinent. En effet, la clozapine et l'olanzapine n'entraînent que peu de dyskinésies tardives.

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques des effets indésirables neurologiques:

Tableau 4: Effets extrapyramidaux et traitement neuroleptique (71).



1.5. Diminution du seuil épileptogène

La plupart des neuroleptiques abaissent le seuil comitial. Cependant, les crises épileptiques restent rares (< 1%), sauf sous clozapine lorsque des antécédents de convulsions existent. Il a été déterminé que ce risque est dose-dépendant, et peut aller jusqu'à 10 % si la posologie dépasse 600 mg/j de clozapine. A posologie moyenne, le risque est évalué aux alentours de 2%. En pratique donc, le corps médical évite de prescrire ce médicament à plus de 600 mg/j.

Par ailleurs, des études ont cherché à montrer quelle est la prévalence des anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) sous traitement neuroleptique (6). L'incidence est particulièrement élevée avec la clozapine et l'olanzapine, modérée avec la rispéridone et les neuroleptiques typiques, ce qui justifie un contrôle électroencéphalographique régulier.

2. Les effets neurovégétatifs

2.1. Effets anticholinergiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les neuroleptiques classiques ont la faculté de bloquer les récepteurs dopaminergiques, mais aussi les récepteurs cholinergiques muscariniques. Ceci entraîne donc l'apparition d'effets indésirables de type atropinique, très marqués avec les phénothiazines, caractérisés par:

✓ Des **troubles digestifs**, représentés par:

- une sécheresse buccale, que l'on tente de réduire par la prise d'anétholthritone SULFARLEM®. D'autant plus que cette hyposialie favorise l'apparition de caries dentaires et de parotidites.

Paradoxalement, il a été noté quelques cas de sialorrhée (2), notamment sous clozapine (88).

- une constipation. Celle-ci est toujours prise en considération, dans la mesure où secondairement à cette constipation, le patient peut faire une occlusion intestinale ou un fécalome, de par l'atonie intestinale.

✓ Des **troubles mictionnels**, avec une rétention urinaire, dus à un obstacle uréthro-prostatique.

✓ Des **troubles oculaires**, avec une mydriase, des troubles de l'accommodation, ou encore une augmentation de la pression intraoculaire (glaucome par fermeture de l'angle).

✓ Une **hyperthermie**, et une **hypersudation** (2).

2.2. Troubles cardiovasculaires

Parmi ces troubles, il peut être observé:

✓ Une **hypotension orthostatique**

Fréquente avec les phénothiazines, elle est commune à tous les neuroleptiques, et est due à la fois au blocage alpha-adrénergique des récepteurs et à un effet vasodilatateur direct. De plus, une majoration de l'hypotension orthostatique peut avoir lieu en cas de maladie cérébrovasculaire, de déshydratation, ou d'hypovolémie.

Cette hypotension peut nécessiter un alitement en début de traitement et parfois l'adjonction d'un correcteur tensionnel, tel que l'heptaminol HEPT-A-MYL[®].

Avec la clozapine, la prévalence et la sévérité de l'hypotension sont influencées par la rapidité de l'augmentation de posologie.

✓ Une **tachycardie** (sous traitement par phénothiazine ou clozapine) ou bien une **bradycardie** (avec l'amisulpride, très rare).

✓ Des **troubles de la conduction cardiaque**, avec un allongement de l'espace QT et une possibilité d'apparition de torsades de pointe surtout avec le sultopride, l'amisulpride, et la thioridazine.

✓ Des **troubles du rythme ventriculaire**, avec les phénothiazines, la clozapine et le pimozide (23), voire des cas inexpliqués de mort subite, de façon exceptionnelle. C'est la raison pour laquelle le dropéridol a été retiré du marché en 2001.

✓ Des cas d'**arythmie cardiaque** et de **myocardites** sont apparues sous clozapine, dans les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Le traitement repose sur le dépistage des facteurs de risques éventuels. Le prescripteur doit chercher à connaître les éventuels antécédents de cardiopathie, de troubles de la conduction, de pathologies responsable d'une hypokaliémie...

Ces troubles entraînent une modification de l'électrocardiogramme, qu'il conviendra donc de surveiller chez ces patients à risque.

Par ailleurs, il a été observé des cas d'hypertension artérielle (notamment avec le sulpiride), ainsi que des dyspnées et des cas d'insuffisance respiratoire aiguë (2).

3. Les accidents cutanés et oculaires

✓ Une **photosensibilisation** peut avoir lieu avec les phénothiazines, qui sont phototoxiques et/ou photoallergiques.

Elle peut aboutir à des coups de soleil importants, et nécessite de conseiller au patient de ne pas s'exposer au soleil (surtout entre 12 et 16 heures). Si l'exposition ne peut être évitée, il est recommandé d'utiliser une crème solaire de fort indice protecteur, surtout en période estivale.

Hormis le risque de photosensibilisation, les effets indésirables cutanés sont peu fréquents et les réactions graves, rares.

✓ Diverses réactions cutanées, de type allergique ou non, ont été rapportées, incluant **urticaire**, **éruption cutanée**, **dermites de contact**, **réactions anaphylactiques** et **œdème de Quincke**. Certains de ces cas ont été observés sous olanzapine ou rispéridone, bien que la chlorpromazine soit le plus souvent incriminée.

✓ Au niveau oculaire, des **dépôts pigmentaires** cristalliniens, cornéens, voire rétinien, ainsi qu'une **rétinopathie pigmentaire** sont susceptibles d'apparaître. Ces effets sont le plus souvent bénins et réversibles, mais ils peuvent altérer la vue s'ils ne sont pas détectés.

Les substances les plus souvent concernées sont les phénothiazines comme la chlorpromazine et la thioridazine.

4. Les troubles endocriniens

✓ Une **boulimie** et une **prise de poids** sont souvent observées (plus de 10% avec l'olanzapine, mais elles sont surtout fréquentes avec les phénothiazines, les thioxanthènes et la clozapine (76)).

Cette prise de poids semble être due au blocage des récepteurs histaminergiques, phénomène pouvant être aggravé par l'effet antagoniste 5HT_{2C} concomitant de certains neuroleptiques.

Par ailleurs, le blocage des récepteurs au niveau tubéro-infundibulaire lève l'inhibition de la libération de prolactine, et entraîne l'apparition d'effets indésirables:

✓ Des **troubles sexuels**, avec un ou plusieurs des symptômes suivants: diminution de la libido, impuissance, anorgasmie, éjaculation précoce ou tardive, priapisme.

✓ Une **aménorrhée**, par diminution de la sécrétion de gonadotrophines.

✓ Une **galactorrhée**

✓ Une **hyperprolactinémie**. Celle-ci va avoir des effets négatifs sur la fertilité, en particulier chez la femme, et peut aussi entraîner une déminéralisation osseuse chez les femmes ménopausées sans substitutif œstrogénique (76).

Par ailleurs, des cultures de tissus ont indiqué qu'approximativement un tiers des cancers du sein sont prolactine-dépendant *in vitro*, ce qui peut être un facteur à prendre en compte dans la prescription de neuroleptiques chez une patiente ayant préalablement eu un cancer du sein (86). Cependant, la signification clinique d'une élévation du taux de prolactine demeure inconnue pour la plupart des patients.

Il est à noter que dans ce cas d'effet indésirable, la rispéridone augmente les taux de prolactine tout autant que les neuroleptiques classiques, même à faible dose, sans qu'il n'y ait d'explication connue (76). Des données indiquent, en effet, que les neuroleptiques atypiques augmentent le taux de prolactine. Toutefois, l'intensité et la durée de l'augmentation sont plus faibles avec les neuroleptiques atypiques qu'avec les conventionnels, de par leurs différences de mécanismes d'action (81).

✓ Une **gynécomastie**. Les neuroleptiques les plus souvent impliqués sont le sulpiride et l'amisulpride.

D'une manière générale, ces effets sont plus fréquents avec les phénothiazines pipéridinées et les benzamides.

Ils conduisent le plus souvent à adapter la posologie ou à changer de molécule. Dans un second temps, il peut être possible de prescrire un agoniste dopaminergique (malgré l'antagonisme d'action) comme la bromocriptine PARLODEL[®], qui, après plusieurs semaines de traitement, va permettre de diminuer ce syndrome d'aménorrhée-galactorrhée (79).

5. Les effets psychiques indésirables

En parallèle de l'amélioration psychique obtenue par les patients, ils peuvent ressentir:

✓ Une **somnolence**, et paradoxalement, mais plus rarement, de l'insomnie. La somnolence diurne est, en effet, l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec les neuroleptiques.

✓ Un **syndrome d'indifférence affective et de passivité**, qui se développe deux à quatre mois après le début du traitement et se manifeste par un émoussement affectif, une perte de l'initiative motrice, un désintérêt intellectuel, une apathie et un retrait social.

Il doit être distingué d'un syndrome dépressif ou des symptômes déficitaires de la schizophrénie.

✓ Un **état confusionnel**, rare, mais qui existe surtout chez les sujets âgés ou présentant un mauvais état général. Il s'observe principalement en début de traitement.

✓ Un **état dépressif**

✓ Des **réactivations anxieuses ou délirantes**, qui peuvent être dues soit à l'effet désinhibiteur du neuroleptique, soit à une anxiété pouvant relever d'un effet indésirable extrapyramidal.

6. Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)

Ce syndrome est la complication grave d'un traitement neuroleptique. Son incidence est rare (moins de 0,5 %), mais cet effet indésirable est surveillé car il engage le pronostic vital, avec une mortalité de 11 à 25 % selon les études.

Bien que ce SMN puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales (89). Il survient plutôt avec les neuroleptiques incisifs, chez l'homme jeune, en début de traitement, par voie parentérale ou avec la forme à libération prolongée.

6.1. Les manifestations cliniques

Le tableau clinique d'un SMN s'installe en moins de 48 heures. Dès le début, une apparition ou une augmentation des signes extrapyramidaux (tels que la rigidité par exemple) est associée à des troubles neurovégétatifs comme fièvre, sueurs, pâleur, et tachycardie, qui peuvent, par conséquent, constituer des signes d'appels précoces. Connaître ces signes est donc très important pour éviter l'entrée en phase d'état, et ainsi limiter la gravité de cette réaction.

Deux jours plus tard, la phase d'état se signale par:

- des **signes généraux**, avec une hyperthermie majeure (40 à 41 °C) inexpliquée, des sueurs profuses, une pâleur, une déshydratation, une tachycardie,
- des **signes neuromusculaires** avec des contractures, des crampes et d'éventuelles convulsions,
- des **troubles de la conscience**,

- des **signes biologiques**, avec des troubles hydroélectrolytiques comme une acidose métabolique décompensée, une hypocalcémie, une augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK), des transaminases, de la LDH, ainsi qu'une hyperleucocytose. Par ailleurs, dans un quart des cas, le SMN est associé à une insuffisance respiratoire.

6.2. Le traitement.

Il consiste en une interruption immédiate du traitement neuroleptique. Une admission en réanimation y est associée dans le but de corriger les désordres hydroélectrolytiques, cardiorespiratoires et rénaux.

Deux médicaments peuvent également être proposés:

- un myorelaxant, le dantrolène DANTRIUM[®]. Cependant, le risque d'hépatite cytolytique de ce médicament impose une surveillance rigoureuse de la fonction hépatique.
- La bromocriptine ou un autre agoniste dopaminergique, pour contrer l'action du neuroleptique.

6.3. Les mesures préventives

Quelques règles sont à respecter pour diminuer le risque d'apparition de ce syndrome malin. Il faut ainsi limiter l'utilisation des neuroleptiques, en particulier chez le sujet âgé, ou les sujets aux antécédents neurologiques. De plus, il est indispensable de tester la tolérance d'un neuroleptique retard par la prescription préalable de sa forme orale.

Puis, pendant le traitement neuroleptique, une surveillance clinique attentive de l'apparition des premiers symptômes peut permettre de diminuer le risque.

En conclusion, ce risque de SMN impose que toute hyperthermie inexpliquée chez un sujet traité par neuroleptique impose l'arrêt du traitement.

7. Les troubles hématologiques

Au niveau hématologique, les neuroleptiques peuvent induire une **leucopénie**, non dose-dépendante, exceptionnelle avec les phénothiazines (1/40 000) mais non avec la clozapine (3%). Cette leucopénie conduit à une **agranulocytose** dans environ 0,5 % des cas sous

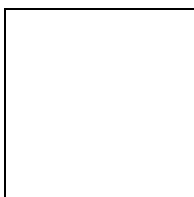
clozapine. Celle-ci est mortelle en l'absence d'arrêt du traitement, et implique donc une surveillance particulière, d'autant que le mécanisme d'installation de cette leucopénie demeure inconnu. Il apparaît que l'âge et le sexe féminin pourraient être des facteurs de risque.

Par ailleurs, le plus souvent, cet effet indésirable survient entre la quatrième et la dix-huitième semaine de traitement.

Pour réduire au maximum le risque auquel sont exposés les patients, plusieurs mesures sont préconisées en cas de traitement par clozapine:

- a. Il ne faut pas utiliser la clozapine en même temps que tout autre médicament exposant à un risque potentiel réel d'agranulocytose, ni l'associer à un autre neuroleptique classique.
- b. Avant de commencer le traitement, le médecin doit contrôler les chiffres de la lignée blanche, pour exclure les malades ayant une anomalie leucocytaire.
- c. L'instauration de la molécule se fait progressivement. Le premier jour, le patient reçoit un ou deux comprimés à 25 mg. Puis, l'augmentation, par palier de 25 mg, permet d'atteindre une dose cible de 300 mg/j dans un délai de 7 à 15 jours. (La posologie habituellement efficace est comprise entre 200 et 450 mg/j en plusieurs prises, jusqu'à un maximum de 600 mg/j).
- d. Une fois le traitement commencé, la surveillance de la NFS a lieu chaque semaine pendant les 18 premières semaines, puis tous les mois. La conduite à tenir selon les résultats est la suivante:

Tableau 5: Conduite à tenir face aux résultats sanguins de la lignée blanche, lors d'un traitement par clozapine.



8. Les complications digestives

✓ Des **nausées** et des **vomissements**, associés ou non à des douleurs épigastriques, sont souvent rapportés, même s'ils sont paradoxaux en raison des propriétés anti-émétiques des neuroleptiques.

✓ Dans de rares cas, des **ictères cholestatiques** ont été observés dans les quatre premières semaines de traitement par phénothiazine.

✓ Des cas d'**iléus paralytique**, lors d'un manque de surveillance du patient, ou bien chez les sujets âgés, ont été rapportés, et très rarement, des hépatites sous clozapine ou butyrophénone.

9. Les modifications biologiques

Une augmentation de certains paramètres peut se produire sous neuroleptique. C'est le cas de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et des transaminases.

Le blocage du système tubéro-infundibulien peut également conduire à une réduction de la sécrétion d'ADH, de STH, d'ACTH et TRH, ou bien encore des gonadotrophines. La sécrétion inappropriée d'ADH entraîne une polyurie et une polydipsie, une hyponatrémie ainsi qu'un œdème.

Il convient alors d'effectuer une surveillance biologique et clinique, associée ou non à un traitement symptomatique suivant les cas.

Bien que la liste des effets secondaires soit impressionnante, les neuroleptiques sont en fait des substances peu toxiques (il n'existe que de rares suicides mortels). En revanche, le traitement est difficile à supporter à long terme, et beaucoup de patients tendent à l'abandonner.

VIII. Les contre-indications (21)

Les contre-indications des neuroleptiques sont peu nombreuses, et sont le plus souvent "relatives", imposant une prudence médicale.

Ces contre-indications sont présentées, en détail, pour chaque classe, dans le tableau page suivante.

molécule(s)	Contre-indications
toutes les molécules	Hypersensibilité
Phénothiazines	Risque de glaucome par fermeture de l'angle Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique Porphyries Antécédent d'agranulocytose toxique Grossesse, sauf la chlorpromazine si nécessaire
Butyrophénones Halopéridol:	Grossesse Coma Trouble du SNC, lésions connues des noyaux gris centraux
Thioxanthènes	Risque de glaucome par fermeture de l'angle Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique
Zuclopenthixol	Insuffisance hépatique et/ou rénale graves Trouble uréthro-prostatique Risque de glaucome par fermeture de l'angle
Pimozide	Préexistence d'un espace QT allongé ou d'une arythmie ventriculaire
Sulpiride	Phéochromocytome
Sultopride	Phéochromocytome Hypokaliémie Bradycardie < à 65 / minute
Risperidone	allaitement
Loxapine	Rétinopathie Enfant et adulte de moins de 16 ans (en l'absence d'études) Porphyrie hépatique Coma barbiturique ou éthylique
Olanzapine	Risque de glaucome par fermeture de l'angle
Clozapine	Risque de glaucome par fermeture de l'angle Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique Antécédent de granulopénie ou d'agranulocytose iatrogène ou d'hémopathie Psychoses alcooliques et toxiques Intoxications médicamenteuses Coma Affections cardiaques, hépatiques ou rénales sévères Epilepsie non contrôlée

A cela, il convient de rajouter le syndrome de malabsorption glucose/galactose, l'anomalie du métabolisme du galactose et le déficit en lactase, du fait de la présence de lactose dans les excipients de ces médicaments.

Tableau 6: Contre-indications des différents neuroleptiques (12) (21).

IX. Les interactions médicamenteuses (21) (23) (33)

Il n'existe que peu d'interactions contre-indiquées, mais on dénombre un certain nombre d'interactions déconseillées et de précautions d'emploi, résumées dans la Figure 17.

1. Les associations contre-indiquées

1.1. Le sultopride

Le sultopride est un produit particulièrement toxique. Il ne peut être associé, du fait de la puissance de ses effets (risques de torsades de pointe), aux:

- Antiarythmiques
- Clonidine et apparentés
- Antidépresseurs imipraminiques
- Digitaliques
- Bêta-bloquants
- Médicaments inducteurs de torsades de pointe (p. 56)
- Inhibiteurs de cholinestérase

1.2. Le pimozide

Le pimozide, torsadogène, est contre-indiqué avec:

- Les antifongiques azolés
- La fluoxétine
- Les antiprotéases
- Les macrolides
- La delavirdine, l'éfavirenz
- La quinidine et l'hydroquinidine

2. Les associations déconseillées

2.1. L'alcool

Il majore l'effet sédatif des neuroleptiques. Le patient peut donc se sentir "tassé", somnolent. Il est important de l'informer que cet inconvénient peut être dangereux, notamment lors de la conduite d'un véhicule, et donc de lui demander de diminuer voire de proscrire la consommation de boissons alcoolisées.

2.2. Les médicaments d'action dopaminergique

✓ Le mécanisme d'action d'agoniste dopaminergique concerne les antiparkinsoniens, comme par exemple la bromocriptine, le lisuride, ou la lévodopa. Du fait de l'antagonisme d'action avec les neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques), l'association aux antiparkinsoniens est déconseillée.

✓ Les antiémétiques périphériques comme l'alizapride, le métoclopramide ou le métopimazine, sont des antagonistes dopaminergiques, utilisés comme antiémétiques, et qui sont parfois appelés des "neuroleptiques cachés" de fait de leur similitude d'action. Pour cette raison, il est déconseillé de les associer aux neuroleptiques. Les effets observés seront majorés, surtout au niveau des effets secondaires.

2.3. Le lithium

Associé aux neuroleptiques, le lithium augmente les tremblements et le risque confusionnel. Les neuroleptiques provoquent une élévation de la lithémie (sauf l'halopéridol). Le lithium diminue également la résorption des phénothiazines.

L'association à fortes doses pourrait entraîner une neurotoxicité, décrite dans de rares cas, similaire à un syndrome malin des neuroleptiques.

Pour l'olanzapine et la clozapine, cette association n'est qu'une précaution d'emploi.

2.4. Les neuroleptiques qui augmentent l'espace QT, associés entre eux

Selon l'AFSSAPS, onze neuroleptiques sont susceptibles de prolonger l'espace QT et d'entraîner des torsades de pointe. L'association de ces neuroleptiques entre eux est donc déconseillée car elle peut majorer ce risque (jusqu'en 2001, cette association était contre-indiquée). Ce sont:

- | | | |
|-------------------|-------------------|---------------|
| • Chlorpromazine | • Sulpiride | • Tiapride |
| • Thioridazine | • Sultopride | • Pimozide |
| • Cyamémazine | • Trifluopérazine | • Halopéridol |
| • Lévomépromazine | • Amisulpride | |

L'association à tout médicament non neuroleptique inducteur de torsade de pointe (exemple de la sparfloxacine, de l'halofantrine...) est également déconseillée, pour les mêmes raisons.

2.5. Les médicaments soignant les troubles cardiaques

La majorité des neuroleptiques ont une activité dépressive directe sur le myocarde, particulièrement les phénothiazines, la clozapine et le pimozide. Bien qu'exceptionnels, des troubles de la conduction et du rythme ventriculaire peuvent survenir (se reporter aux effets indésirables).

L'addition des neuroleptiques à des produits dépresseurs myocardiques constitue donc une contre-indication relative, tout comme l'association d'un neuroleptique à un anti-arythmique des classes I et III de Vaughan-Williams.

2.6. Les associations de neuroleptiques

Quelques neuroleptiques ne doivent, de préférence, pas être prescrits ensemble. C'est le cas par exemple, de l'association du sultopride avec les phénothiazines, de la clozapine avec les neuroleptiques conventionnels, ou de la loxapine avec les NAP phénothiaziniques (21).

2.7. Les psoralènes

Les psoralènes (méthoxalène et bergaptène) sont utilisés en puvathérapie, chez des patients qui sont ainsi exposés à un rayonnement ultraviolet. Leur association est déconseillée avec les phénothiazines et les thioxanthènes, car ces médicaments sont photosensibilisants (cf. effets indésirables).

Les interactions des neuroleptiques peuvent schématiquement être représentées comme suit:

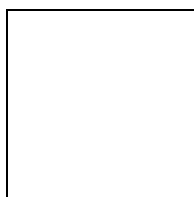


Figure 17: Quelles sont les interactions avec les neuroleptiques? (71)

3. Précautions d'emploi

3.1. Les antiacides

L'association des antiacides, des topiques gastro-intestinaux de type hydroxyde d'aluminium ou de magnésium aux neuroleptiques tels que les phénothiazines ou les thioxanthènes, diminue la résorption intestinale de ces derniers de 10 à 45 % (83). Il convient donc de respecter un délai de 2h entre les prises de ces différentes molécules.

Les mêmes difficultés sont rencontrées, à un moindre degré, avec les silicates comme l'ACTAPULGITE[®], ou la pectine.

3.2. Les anticholinergiques

Les conséquences négatives de l'association d'un anticholinergique avec un neuroleptique, sont surtout observées chez la personne âgée, avec une majoration des troubles mnésiques et cognitifs, résultant du blocage des récepteurs centraux muscariniques. En revanche, l'action périphérique des anticholinergiques aux doses utilisées, est minime.

En cas d'association à des neuroleptiques à polarité anticholinergique, comme la thioridazine, il pourrait y avoir, très rarement cependant, une toxicité additive, entraînant alors des troubles à type de confusion, d'iléus paralytique ou d'hyperthermie.

Ceci concerne les phénothiazines, les thioxanthènes, les butyrophénones, le pimozide, les benzamides et la loxapine.

3.3. Les anticonvulsivants

La plupart des anticonvulsivants sont des inducteurs enzymatiques, (à l'exception notamment, du valproate de sodium). Ils diminuent donc, parfois de manière significative, le taux des neuroleptiques associés et ce jusqu'à plusieurs semaines d'intervalle entre les prises.

C'est surtout l'association de la carbamazépine aux neuroleptiques (hormis les phénothiazines, les thioxanthènes et la loxapine), qui est concernée. Il est donc nécessaire d'augmenter les doses de neuroleptiques de 30 à 50 % quand on les associe à la

carbamazépine, et de faire attention lors des changements de posologie ou de traitement anticonvulsivant.

Il doit également être noté, qu'avec l'olanzapine et la clozapine, la carbamazépine est déconseillée, tandis que l'association à la phénytoïne constitue une précaution d'emploi.

3.4. Les antidépresseurs

L'association des antidépresseurs aux neuroleptiques est justifiée en cas de mélancolie anxieuse ou délirante mais aussi en présence d'un véritable syndrome dépressif chez un sujet schizophrène.

Cependant, les antidépresseurs tricycliques ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) vont interagir avec les neuroleptiques et entraîner une inhibition du métabolisme des deux molécules associées, et par conséquence, augmenter les effets (ainsi que les effets indésirables) de ces différents médicaments.

- La zone thérapeutique des antidépresseurs tricycliques étant étroite, il est nécessaire d'être vigilant vis-à-vis de l'apparition de signes toxiques de surdosage, à type de rétention urinaire, confusion, troubles cardio-tensionnels....

- Quant aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine peuvent inhiber la dégradation des neuroleptiques, mais avec des variations interindividuelles importantes. La principale conséquence en est la majoration des symptômes extrapyramidaux.

En pratique, cette précaution d'emploi concerne plus particulièrement la rispéridone en association à la fluoxétine, ainsi que l'olanzapine et la clozapine en association à la fluvoxamine.

3.5. Les antidiabétiques

Cette précaution d'emploi concerne les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes, les benzamides, et la loxapine. L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques est antagonisé par ces neuroleptiques en raison d'une interférence au niveau du système adrénergique.

3.6. Les antihypertenseurs

Une majoration de l'hypotension orthostatique peut apparaître lors d'une prise concomitante de neuroleptique et de bêta-bloquant (surtout avec la rispéridone) ou bien d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, tout en sachant que l'olanzapine et la clozapine ne sont pas concernées.

Une surveillance clinique et électrocardiographique accrue est donc conseillée.

3.7. Les produits hypokaliémiants

Les médicaments hypokaliémiants tels que les corticoïdes, les diurétiques, les laxatifs hypokaliémiants, mais aussi l'amphotéricine B en injectable et les perfusions insulino-glucosées, associés aux neuroleptiques, vont majorer le risque de trouble du rythme cardiaque, notamment de torsade de pointe. De ce fait, une surveillance clinique, biologique et électrocardiographique (ECG) peut se révéler nécessaire.

Par ailleurs, l'association de ces produits au sultopride est déconseillée.

3.8. L'adrafinil

L'adrafinil OLMIFON[®], est un psychostimulant, utilisé chez la personne âgée. Il est préférable de faire attention à son association avec les phénothiazines, les butyrophénones, le pimozide, les thioxanthènes, les benzamides et la loxapine. En effet, l'adrafinil peut potentialiser les effets désinhibiteurs des neuroleptiques.

3.9. Les inducteurs enzymatiques

En augmentant le métabolisme hépatique de la rispéridone notamment, les inducteurs enzymatiques diminuent son efficacité. Ce phénomène doit être pris en compte pour établir la posologie.

3.10. La cimétidine

La cimétidine est un inhibiteur enzymatique qui diminue le métabolisme hépatique de divers médicaments dont les neuroleptiques, et provoque une hausse de leur concentration

sanguine. Cette précaution d'emploi concerne la clozapine, molécule surveillée en raison de sa toxicité hématologique.

Ce tour d'horizon des interactions pourrait faire douter de la maniabilité des neuroleptiques. Cependant, dans la grande majorité des associations, les neuroleptiques n'entraînent qu'exceptionnellement des effets latéraux graves, mais surtout des effets gênants pour la vie quotidienne du patient. Ils peuvent retentir également sur l'observance du traitement.

Après avoir détaillé les interactions médicamenteuses des neuroleptiques, voici regroupé l'ensemble de ces interactions dans le tableau suivant.

Tableau 7: Interactions médicamenteuses des neuroleptiques (21).

*** Médicaments inducteurs de torsades de pointe (hors neuroleptiques): amiodarone, sotalol, brétylium, disopyramide, quinidiniques, bépripil, cibenzoline, érythromycine IV, astémizole, terféndine, halofantrine, sparfloxacine, vincamine, cisapride.**

Neuroleptiques	Associations CI	Associations déconseillées	PE
Phénothiazines		alcool antiémétisants apparentés bromocriptine lisuride lévodopa guanéthidine et apparentés lithium	adrafenil anticholinergiques antidiabétiques antihypertenseurs topiques gastro-intestinaux
Thioxanthènes flupentixol zuclopenthixol		psoralènes sultopride apomorphine	
Butyrophénones		alcool antiémétisants apparentés bromocriptine lisuride lévodopa guanéthidine et apparentés	
Benzamides substitués sulpiride amisulpride tiapride			
sultopride	antiarythmiques Antidépres. imipram. béta-bloquants digitaliques	lithium apomorphine	adrafenil anticholinergiques antidiabétiques antihypertenseurs

	Clonidine, apparentés médicaments inducteurs de torsades de pointe*		carbamazépine
Pimozide	antifongiques azolés antiprotéases delavirdine fluoxétine macrolides quinidine hydroquinidine		
Neuroleptiques	Associations CI	Associations déconseillées	PE
Risperidone		alcool antiémétisants apparentés bromocriptine lisuride lévodopa guanéthidine et apparentés	carbamazépine inducteurs enzymatiques fluoxétine bêta-bloquants phénothiazines
Loxapine		alcool antiémétisants apparentés bromocriptine lisuride lévodopa guanéthidine et apparentés lithium phénothiazines d'action longue apomorphine	adrafinil anticholinergiques antidiabétiques antihypertenseurs
Olanzapine Clozapine		alcool antiémétisants apparentés carbamazépine guanéthidine et apparentés agonistes dopaminergiques autres neuroleptiques	fluvoxamine lithium phénytoïne

X. La prescription des neuroleptiques en pratique

1. Principes (59)

- Le principe de la monothérapie neuroleptique sera dans la mesure du possible respecté, toute association étant systématiquement discutée et son bien-fondé évalué selon les Références Médicales Opposables (RMO).

- La posologie du neuroleptique choisi pour un traitement au long cours doit être réduite jusqu'à obtenir une amélioration suffisante avec la dose la plus faible, et ce pour diminuer les risques d'apparition d'effets secondaires.

Schématiquement, les faibles doses de neuroleptiques ont un effet désinhibiteur, les fortes doses ont un effet antiproductif. Cette règle est valable avec les neuroleptiques de type pipotiazine ou sulpiride (79).

Lorsque les symptômes négatifs sont au premier plan de la symptomatologie, de petites doses de neuroleptiques conventionnels bipolaires seront alors conseillées. Sinon, le médecin choisira d'administrer un neuroleptique atypique (avec un effet non-dose dépendant) (69).

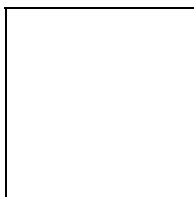
- Le délai d'apparition de l'amélioration du patient est variable, mais en moyenne l'effet thérapeutique survient dans les six premières semaines (69). Il convient donc d'attendre environ un à deux mois avant d'envisager un changement de thérapeutique en cas d'échec de celui-ci.

2. Mise en place du traitement

2.1. Cas général

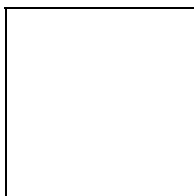
La prescription d'un neuroleptique doit faire l'objet d'un interrogatoire ainsi que d'un bilan préalable (cf. Tableaux 8 et 9), puis d'une surveillance régulière, reposant sur l'interrogatoire et l'examen clinique du patient. Des examens complémentaires peuvent aussi se révéler nécessaires au début puis en cours de traitement. A l'instauration du neuroleptique, le prescripteur est attentif aux antécédents du patient:

Tableau 8: Interrogatoire préalable à l'instauration du traitement neuroleptique (59).



Le médecin réalise ensuite d'une part, des examens simples, comme la prise de température, du poids, du pouls et de la tension, ainsi qu'un examen neurologique. D'autre part, il prescrit des examens complémentaires, comprenant un bilan sanguin, rénal, hépatique et métabolique (cf. Tableau 9).

Tableau 9: Examens à envisager avant et pendant un traitement par neuroleptique (59).



Une fois le traitement commencé, on peut considérer que l'imprégnation neuroleptique a lieu en quelques jours. On peut alors commencer à chercher une amélioration des symptômes chez le patient (même si certains patients réagissent plus lentement).

2.2. Au cours de la grossesse

Même si un effet tératogène n'a jamais été démontré chez l'homme, la prescription de neuroleptique ne sera faite qu'en cas d'extrême nécessité et au-delà du premier trimestre. On choisira les produits de référence les plus anciens, notamment la chlorpromazine.

En effet, les études sur l'animal ont mis en évidence, pour certains neuroleptiques, comme l'halopéridol par exemple, un effet tératogène. Il n'existe par ailleurs, aucune donnée sur le retentissement cérébral fœtal des traitements neuroleptiques prescrits tout au long de la grossesse (89).

En conséquence, le risque tératogène, s'il existe, semble faible. Il est donc raisonnable d'essayer de limiter les durées de prescription et les posologies pendant la grossesse.

Lors du dernier trimestre, la posologie sera réduite: de fortes doses peuvent entraîner chez le nouveau-né des troubles liés aux propriétés atropiniques des neuroleptiques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...), ainsi qu'un SEP, qu'il conviendra de surveiller (89). Les symptômes se développent environ huit heures après la naissance, et augmentent graduellement jusqu'au troisième jour (87).

Par ailleurs, il a été mis en évidence lors d'une étude avec la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine (43), que les femmes schizophrènes sous neuroleptique atypique ont un risque accru d'avoir un enfant avec le tube neural défectueux. En effet, l'association entre obésité (le poids étant majoré par les neuroleptiques) et un plus faible taux de folates (due à une mauvaise supplémentation en folates pendant la grossesse) pourrait en être la cause.

2.3. Lors de l'allaitement

D'une manière générale, celui-ci est à éviter car il existe un passage des neuroleptiques dans le lait maternel.

Dans le cas de la rispéridone, l'allaitement est contre-indiqué du fait d'un manque de documentation chez l'homme (chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-risperidone sont excrétés dans le lait) (12).

3. Surveillance de l'efficacité

Elle repose sur une évaluation régulière de l'état psychiatrique du patient. L'appréciation par le patient de son fonctionnement psychique et de sa qualité de vie est de plus en plus prise en compte (59).

Différentes échelles d'appréciation clinique permettent d'évaluer l'efficacité du traitement neuroleptique, avec des études comparatives avant et pendant le traitement. L'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS) est souvent utilisée, de même que la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale). La BPRS comprend 18 symptômes distincts répartis en cinq facteurs (79):

Tableau 10: Les symptômes évalués sur l'échelle BPRS (36)

Facteur I. **Anxiété – dépression**

1. **Préoccupations somatiques:** intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique.
2. **Anxiété:** inquiétude, crainte ou préoccupation exagérées concernant le présent ou l'avenir.
5. **Sentiment de culpabilité:** préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée.
9. **Tendance dépressive:** découragement, tristesse.

Facteur II.	Anergie
-------------	---------

3. **Retrait affectif**: manque de contact avec l'interlocuteur.
13. **Ralentissement psychomoteur**: baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement.
16. **Emoussement affectif**: impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.
18. **Désorientation**: confusion entre personnes, lieux et successions d'événements.

Facteur III. **Troubles de la pensée**

4. **Désorganisation conceptuelle:** degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques.
8. **Mégalomanie:** surestimation de soi-même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant.
12. **Comportement hallucinatoire:** perceptions sans objet.
14. **Pensées inhabituelles:** idées insolites, singulières, étranges ou bizarres.

Facteur IV.	Activation
-------------	------------

6. **Tension:** manifestations physiques et motrices, de tension, "nervosité" et fébrilité.
7. **Maniérisme et attitude:** comportement moteur inhabituel du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de "gens normaux".
17. **Excitation:** élévation de la tonalité émotionnelle.

Facteur V **Hostilité – suspicion**

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">10. Hostilité: animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres.11. Méfiance: croyance que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions mauvaises ou de rejet.14. Non coopération: signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer. |
|---|

4. Surveillance de la tolérance

Comme nous l'avons vu précédemment, les effets indésirables concernent environ deux tiers des patients, ce qui justifie une surveillance de la tolérance de manière régulière. Par principe, il convient d'adopter la même attitude en ce qui concerne la surveillance d'un sujet traité par neuroleptique, quel que soit celui-ci.

Deux types d'effets indésirables doivent être surveillés: les uns en raison de leur gravité immédiate, les autres en raison de leurs conséquences négatives sur l'observance.

Les effets indésirables graves sont:

- le syndrome malin des neuroleptiques
- une agranulocytose, notamment avec la clozapine
- les dyskinésies tardives
- les troubles de la conduction cardiaque

Ceux qui entraînent une baisse de l'observance sont, par exemple: la sécheresse buccale, une prise de poids, les syndromes extrapyramidaux...

Ces effets indésirables ont été détaillés au chapitre VII.

En pratique, au Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale (SHUPPM) de l'hôpital Saint Jacques de Nantes, il a été mis en place une feuille de surveillance des effets indésirables des neuroleptiques. Pour chaque patient, elle doit être remplie une fois par trimestre, et conservée dans son dossier (cf. Annexe 1).

Concernant les effets indésirables neurologiques, ils peuvent être mis en évidence grâce à l'échelle ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale), présentée à l'Annexe 2.

5. Les précautions d'utilisation des neuroleptiques

Quelques points sont à noter pour une meilleure prise en charge du patient et une prévention des effets indésirables.

- Il faut penser à surveiller avec précaution les patients présentant une pathologie cardiovasculaire (en particulier une insuffisance cardiaque, ou une ischémie coronarienne).

Une surveillance particulière doit également être faite en cas d'hépatite, d'épilepsie, de maladie d'Addison, d'insuffisance rénale sévère ou d'anesthésie générale, en particulier avec les phénothiazines (2).

- Il est recommandé de diminuer de moitié la posologie initiale de la rispéridone et de l'halopéridol, ainsi que les paliers de progression des doses, chez le patient insuffisant hépatique, ainsi que chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé (12).

- Le risque d'apparition de syndrome malin des neuroleptiques doit être évalué en cas de déshydratation et/ou de dénutrition. Par ailleurs, toute fièvre inexpliquée impose l'arrêt immédiat du traitement (79).

- Il est bon de rappeler au patient d'éviter de s'exposer au soleil, du fait du risque de photosensibilisation (79).

- L'halopéridol est à utiliser avec précaution en cas d'hyperthyroïdie, car la thyroxine peut favoriser la survenue d'effets indésirables induits par l'halopéridol (12).

- Il a été remarqué que les phénothiazines peuvent interférer avec certains tests immunologiques de grossesse, entraînant de faux positifs et de faux négatifs (87). Cela doit être pris en compte avant d'interpréter le test.

PARTIE II

Les neuroleptiques retard

Les neuroleptiques d'action prolongée, apparus dans les années 1960, ont permis de modifier les traitements des psychoses chroniques. Aujourd'hui, les NAP appartiennent à part entière à l'arsenal thérapeutique du traitement à long terme de certains patients psychotiques. Ils restent fréquemment prescrits, malgré les avantages indéniables apportés par les neuroleptiques atypiques, notamment en terme de tolérance neurologique.

Actuellement, les NAP sont tous des neuroleptiques classiques. Cependant, la rispéridone microsphères, qui est un neuroleptique atypique formulé pour avoir une action prolongée, est en cours d'essai clinique. L'AMM a été prononcée en octobre 2003, le RISPERDALCONSTA® LP va donc très bientôt être commercialisé.

Dans cette seconde partie, nous allons développer les spécificités des NAP, avec leurs avantages et leurs inconvénients, expliciter leurs modalités de prescription, notamment à l'aide d'exemples, et aborder les premières données concernant le RISPERDALCONSTA® LP.

I. Généralités

1. Définition

Les neuroleptiques retard, ou neuroleptiques d'action prolongée, sont des neuroleptiques à durée d'action moyenne de deux à quatre semaines. L'appellation "action prolongée" est, en effet, habituellement réservée aux substances agissant au moins une semaine (57).

Les principales caractéristiques communes aux neuroleptiques retard sont (62):

- Au niveau chimique: les NAP sont des dérivés des molécules neuroleptiques d'action brève. Ce sont des esters d'acides gras, en solution huileuse. Ils sont actifs par voie intramusculaire, exception faite du penfluridol, qui résulte d'une modification d'un substituant et est formulé en suspension microcristalline.

- Au niveau physicochimique: les neuroleptiques retard sont caractérisés par leur forte lipophilie et leur tendance, quand ils sont présents en faible concentration, à former des films mono-moléculaires aux interphases hydrolipidiques.

- Au niveau pharmacologique: le mode d'action est bien sûr le même que celui des neuroleptiques standards. A dose équivalente, pour un même NAP, il existe une importante variabilité interindividuelle des taux plasmatiques, mais celle-ci semble moins importante que pour les neuroleptiques administrés *per os*.

Les doses efficaces nécessaires sont plus faibles que le cumul des trente doses orales, de l'ordre de 0,5 à 5 fois la dose quotidienne dans la majorité des cas. Cette différence n'est cependant pas justifiée uniquement par la faible biodisponibilité du neuroleptique père par voie orale (58). La suppression de l'effet de premier passage hépatique dans le cas d'une injection IM pourrait atténuer un important facteur de variation (14).

- Au niveau pharmacocinétique: la longue demi-vie de ces produits représente bien évidemment leur caractéristique essentielle. Mais la seule durée de cette demi-vie ne résume pas toutes les caractéristiques d'un NAP. La précocité et surtout l'importance du pic plasmatique sont également à prendre en compte (14).

Les taux plasmatiques du produit sont plus constants, et plus bas que par voie orale (26) (30). Les concentrations des neuroleptiques retard dans le sang, le cerveau et les autres tissus sont en équilibre dynamique. Les taux dans le cerveau et le sang sont relativement bas, tandis que le neuroleptique a tendance à s'accumuler dans le foie. L'état d'équilibre est atteint au bout d'un temps équivalent à celui de 4 à 5 demi-vies.

- Au niveau métabolique: les biotransformations sont les mêmes que celles des neuroleptiques d'action immédiate: elles ont principalement lieu dans le foie. On retrouve fréquemment une N-déalkylation oxydative de l'amine tertiaire (quand c'est possible).

2. Obtention et intérêt thérapeutique (4) (58)

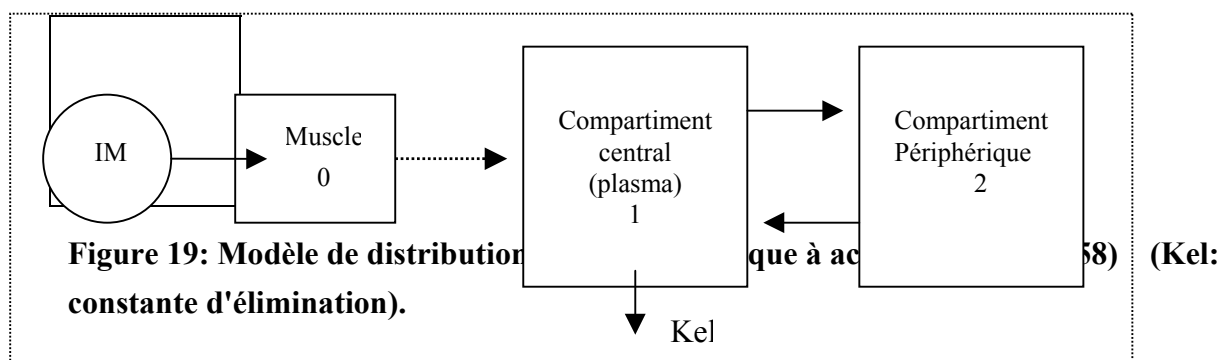
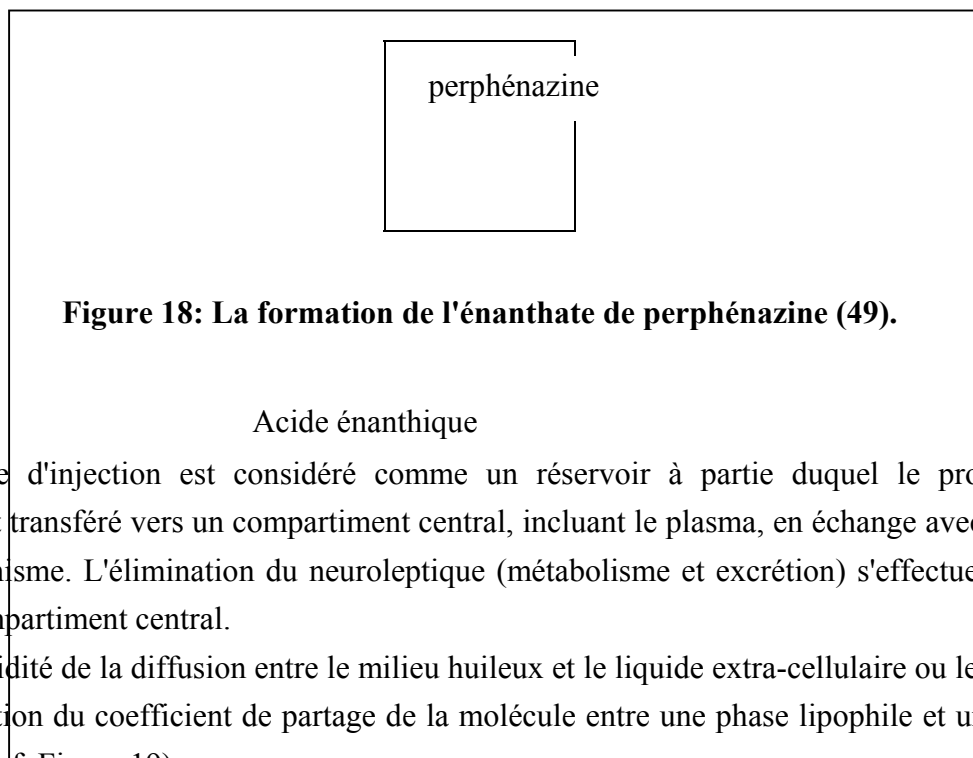
Les neuroleptiques retard sont des molécules de faible solubilité. Ils sont constitués d'une molécule neuroleptique comportant un groupement alcool -OH qui est estérifié par un acide gras à longue chaîne (cf. Figure 18). On retrouve le plus souvent l'acide décanoïque, l'acide palmitique ou l'acide énanthique.

L'estérification, de part la partie lipophile apportée, rend peu soluble le composé obtenu. L'ester est ensuite dissous dans une huile et administré par voie intramusculaire profonde.

Le produit injecté se comporte comme un implant liquide: il forme un dépôt au point d'injection et libère très progressivement son principe actif. L'ester se dissout petit à petit

dans les tissus proches du site d'injection et dans le sang, pour être ensuite hydrolysé, par des estérases, en acide gras et neuroleptique. La libération lente, par hydrolyse de l'ester, est à la base de la prolongation de l'action.

L'action retard est prolongée pendant 1 à 4 semaines selon la molécule et l'ester utilisés. En effet, la durée d'action est sensiblement proportionnelle à la longueur de la chaîne d'acide gras ajoutée (75).



L'ester a une affinité très faible vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques et sa présence n'a pas été décelée au niveau cérébral. Il n'est donc pas responsable de l'activité thérapeutique.

Par ailleurs, les taux plasmatiques restent bas, mais stables entre les injections, et contrairement aux neuroleptiques *per os*, il y aurait une meilleure corrélation entre doses et niveaux plasmatiques (75).

Le principal intérêt de cette spécificité pharmacologique est d'optimiser la prise en charge de certaines maladies qui, par leur évolution chronique, nécessitent un traitement au long cours (83). En effet, 20% des malades hospitalisés dans les années 1980 ne suivaient pas correctement leur traitement oral et 50% des schizophrènes rechutaient dans l'année qui suivait leur sortie, par abandon de toute thérapeutique.

Selon certains auteurs, il n'existerait pas de différence marquée entre les neuroleptiques d'action prolongée et les neuroleptiques standard, tant en ce qui concerne l'efficacité, que les effets secondaires et la tolérance (quelques asthénies et effets dépresseurs supplémentaires ont pu être observés avec les NAP).

Pour conclure, trois facteurs sont évoqués comme critères de choix d'un NAP: la prévention de la rechute psychotique, l'observance et la qualité de vie (cf. avantages et inconvénients).

II. Principaux médicaments

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des neuroleptiques retard sont injectés par voie IM. Cependant, le penfluridol a la particularité d'être administré par voie orale. C'est par ce produit que nous allons commencer à présenter les différents neuroleptiques retard.

1. Neuroleptique retard à administration orale hebdomadaire (4) (62)

1.1. Présentation

Le penfluridol SEMAP[®], est un neuroleptique de type diphenylbutylpipéridine (classe des butyrophénones, mais la cétone est remplacée par un noyau fluoré), formulé en suspension microcristalline. C'est le seul neuroleptique retard administré par voie orale.

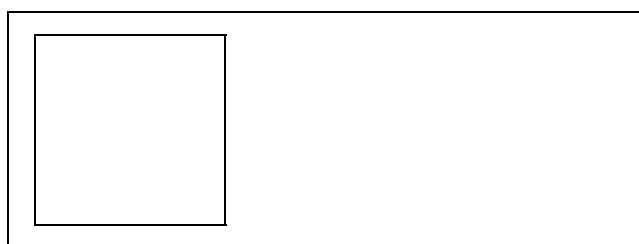


Figure 20: Formule du penfluridol.

Chaque comprimé est dosé à 20 mg de penfluridol. Ses excipients sont du phosphate dicalcique, de la cellulose microcristalline, de l'amidon, de la silice anhydre et du stéarate de magnésium.

1.2. Indications et posologie

Le penfluridol est intéressant dans les schizophrénies à évolution déficitaire grâce à un effet désinhibiteur et anti-autistique puissant. Il s'avère par contre peu efficace dans les formes anciennes de psychoses chroniques ou les états maniaques. Les effets sédatif et hypotenseur sont peu marqués.

L'administration a lieu une fois par semaine, par voie orale, à des doses moyennes de 20 à 60 mg. Le traitement est instauré à la dose de 20 mg, puis est progressivement augmenté si nécessaire. Le penfluridol est réservé à l'adulte.

Tout comme les autres neuroleptiques, le risque tératogène, s'il existe, semble faible. Par conséquent, l'administration pendant la grossesse est possible en cas de nécessité, tout en évitant les fortes posologies et les traitements prolongés. L'allaitement est, par ailleurs, déconseillé.

1.3. Propriétés pharmacocinétiques

✓ Absorption

L'absorption s'effectue à 70 - 80 %, de façon lente. Après ingestion, il faut 2 à 8 heures pour obtenir les pics de concentrations tissulaires. Suit une phase de redistribution, qui entraîne le déclin rapide des taux plasmatiques (dans les 48 heures). 20% de la dose administrée se trouverait stocké dans le tissu adipeux, ce qui est supérieur au stockage dans le cerveau ou le sang (les diphénylbutylpipéridines sont en effet, des molécules très lipophiles). Le penfluridol est ensuite lentement relargué dans la circulation.

La liaison du penfluridol aux protéines plasmatiques atteint 98%.

Cette molécule subit un effet de premier passage hépatique, qui contribue à diminuer le facteur de biodisponibilité, mais également un cycle entéro-hépatique.

On note une grande variabilité interindividuelle des pics de taux sanguins, du taux d'équilibre, ainsi que de la durée de demi-vie du produit.

✓ Métabolisation

Il n'est retrouvé qu'une très faible quantité de produit sous forme inchangée dans les urines et les fèces, ce qui montre une forte métabolisation dans l'organisme. Les études qui ont utilisé le penfluridol-³H (62), ont montré, en effet, que les taux maximum de penfluridol dans le plasma représentaient moins de 10% de la radioactivité, suggérant un métabolisme étendu et rapide.

Cependant, des traces de penfluridol intact ont pu être détecté dans le plasma jusqu'à 28 jours après une unique prise de 20 mg. En effet, une portion de la dose atteint les tissus non-hépatiques et s'y dépose. Ce penfluridol n'est donc pas sujet au métabolisme tant qu'il n'a pas rejoint la circulation générale puis le foie. Le taux de penfluridol métabolisé est donc lié au taux de relargage de ces autres tissus.

La N-déalkylation oxydative sur l'amine tertiaire, au niveau hépatique, est la biotransformation prédominante et s'effectue au début des métabolisations. On obtient alors un dérivé β -glucuronide conjugué à l'acide diphénylbutyrique, ainsi qu'une pipéridine. L'activité thérapeutique est cependant attribuée au composé père.

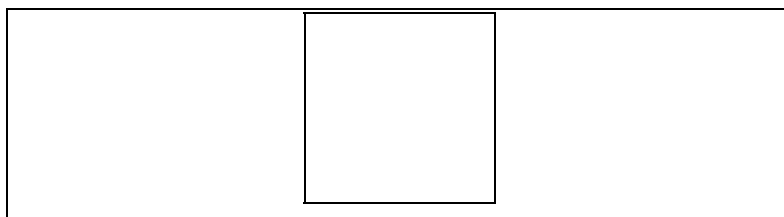


Figure 21: Schéma du métabolisme du penfluridol (62)

✓ Elimination

L'élimination est lente et continue, mettant en évidence la persistance du produit dans l'organisme: seule la moitié de la dose est retrouvée dans les urines et les selles dans les sept premiers jours. La demi-vie d'élimination est, en effet, estimée à 126 heures.

Actuellement, le penfluridol reste marginal. C'est le seul neuroleptique d'action longue administré par voie orale, et le seul ne résultant pas d'une estérification.

2. Les neuroleptiques retard à administration parentérale

Les NAP résultent de l'estérification d'une molécule neuroleptique par un acide gras. Après administration, l'ester est stocké dans les adipocytes proches du site d'injection. Sa diffusion vers le compartiment central (le plasma), compte tenu de sa lipophilie, est lente. L'hydrolyse par les estérases plasmatiques provoque ensuite la libération progressive de la molécule mère.

Le facteur limitant de la durée d'action des NAP est la vitesse de libération du produit à partir de son excipient. Cette vitesse est d'autant plus faible que le produit est plus lipophile. L'hydrolyse qui suit, par les estérases tissulaires, est rapide et n'est donc pas un facteur limitant. Selon l'acide choisi pour former l'ester, le produit n'aura donc pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques.

Au niveau de l'utilisation thérapeutique de ces molécules, quelques indications préférentielles se dégagent: l'HALDOL DECANOAS[®] est principalement utilisé dans les délires et les schizophrénies paranoïdes (il a une importante action anti-délirante), le FLUANXOL[®] LP, dans les troubles de l'humeur, et le CLOPIXOL[®] comme "agressivolytique". Ce sont, à l'heure actuelle, les produits les plus utilisés.

2.1. Les neuroleptiques polyvalents

Ces neuroleptiques sont caractérisés par leur activité dans des pathologies aussi différentes que les délires paranoïdes et les syndromes déficitaires chroniques. Pour la pipotiazine notamment, c'est l'adaptation de la posologie qui permet cette polyvalence: elle est désinhibitrice à faible dose et réductrice des productions délirantes à forte dose.

Sont commercialisés en France, le décanoate d'halopéridol, la palmitate de pipotiazine, les décanoates de zuclopenthixol et de flupentixol.

2.1.1. L'halopéridol HALDOL DECANOAS[®] (41) (58)

a) Présentation

Le décanoate d'halopéridol est un ester d'halopéridol et d'acide décanoïque, solubilisé dans un solvant: l'huile de sésame.

L'halopéridol contient un alcool tertiaire, qui est stériquement plus encombrant qu'un alcool primaire. Ceci peut expliquer la relative lente hydrolyse de l'ester ainsi qu'une longue demi-vie, comparée aux autres esters à base d'acide décanoïque. En pratique, cela permet d'espacer les injections de quatre semaines.

b) Propriétés pharmacocinétiques

Le décanoate d'halopéridol présente une particularité pharmacocinétique: la posologie a été explicitement conçue pour maintenir pendant quatre semaines le niveau d'équilibre moyen de la concentration plasmatique obtenue après administration orale chronique, dans le but d'assurer un effet thérapeutique équivalent. Grâce à deux propriétés pharmacocinétiques du décanoate d'halopéridol, il a été possible d'atteindre cet objectif:

- une faible fluctuation de son taux plasmatique entre deux injections
- une bonne stabilité de sa demi-vie à long terme.

En effet, après une injection unique, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 7 jours, avec une moyenne entre 2 et 4 jours. La concentration plasmatique décroît ensuite très lentement avec une demi-vie d'environ 21 jours (la plus longue des neuroleptiques retard), ce qui justifie une administration mensuelle (1) (69). L'état d'équilibre est atteint au bout de 3 administrations environ, c'est-à-dire au terme du troisième mois de traitement (soit quatre demi-vies) (12).

L'halopéridol est distribué rapidement dans les tissus comme le foie, où la concentration est mille fois supérieure à celle du sérum. La molécule traverse la barrière hémato-encéphalique, et la concentration dans le cerveau est approximativement dix fois celle du sérum.

Par ailleurs, il a également été montré que l'amplitude de concentrations plasmatiques (entre C_p maximale et C_p minimale en halopéridol) est moindre avec le décanoate qu'avec l'halopéridol *per os* (65).

c) Indications

L'halopéridol est un neuroleptique incisif, et antidélirant. Les indications thérapeutiques de sa forme retard sont le traitement au long cours des états psychotiques chroniques: schizophrénie de l'adulte, délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques (12).

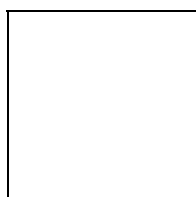
d) Posologie

Forsman et Ohman (28) ont calculé que la biodisponibilité de l'halopéridol oral est de 60 à 70%. En conséquence, au regard des propriétés pharmacocinétiques, une injection mensuelle de dix à vingt fois la dose orale amènerait approximativement au même taux sanguin en halopéridol. Les doses habituelles administrées vont de 50 à 300 mg toutes les quatre semaines (dose maximale à 300 mg) (56) (cf. Tableau 11).

Chez les personnes âgées, la dose doit correspondre à dix fois la dose orale (car par voie orale, la résorption est réduite et on observe une accélération métabolique).

Kane (26) considère, quant à lui, que la dose idéale d'halopéridol, en fonction de ses effets secondaires et de son efficacité, est de 200 mg toutes les quatre semaines. Les effets secondaires supplémentaires sont, en effet, minimes par rapport aux doses de 50 ou 100 mg.

Tableau 11: Equivalence posologique entre halopéridol VO et HALDOL DECANOAS®. (Les ampoules contiennent 1 mL).



e) Contre-indications

Par rapport à l'HALDOL[®], l'HALDOL DECANOAS[®] est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique comme excipient (12).

2.1.2. La pipotiazine PIPORTIL L4[®] Retard (67) (87) (89)

a) Présentation

Le PIPORTIL L4[®] Retard est une formulation d'une phénothiazine pipéridinée, la pipotiazine, sous forme d'ester palmitique (en C₁₆). L'excipient est l'huile de sésame déperoxydée.

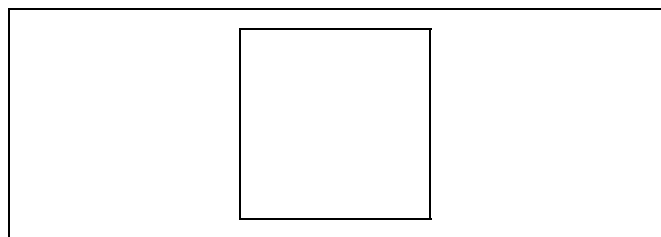


Figure 22: Formule du palmitate de pipotiazine

Le médicament est présenté en solution injectable à 25 mg/mL (en boîte de 3 ampoules de 1 mL ou d'une ampoule de 4 mL).

b) Propriétés pharmacocinétiques

Les effets thérapeutiques de la pipotiazine, libérée par hydrolyse de l'ester palmitique à partir du lieu d'injection, peuvent être observés dès la deuxième semaine de traitement. Cependant, de petites quantités d'ester sont transportées intactes à partir du point d'injection, pour s'accumuler dans d'autres zones adipeuses.

Après une première injection IM de PIPORTIL L4[®] Retard, les concentrations plasmatiques sont nulles ou très basses les trois premiers jours. Elles augmentent ensuite pour atteindre un maximum entre le 5^{ème} et le 11^{ème} jour, puis elles décroissent lentement jusqu'au 28^{ème} jour.

Lorsque les injections sont effectuées toutes les quatre semaines, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint dès la 2^{ème} injection (30). Cependant, les fluctuations des taux sériques entre deux injections sont assez importantes, et varient d'un facteur 2,5 à 5 en quatre semaines.

Le palmitate de pipotiazine a une des plus longue durée d'action des NAP. Son action se prolonge environ quatre semaines après l'injection.

Après métabolisation hépatique, la pipotiazine est éliminée dans les urines, mais surtout dans les fèces (environ dix fois plus). Le temps de demi-vie d'élimination se situe entre 8,8 et 11,2 heures.

c) Indications

Cette molécule présente un profil bipolaire. Sa prescription à faible dose permet de réduire les états déficitaires, autistiques, le désintérêt et l'apragmatisme (74) (83). Il est observé une reprise de l'activité chez les patients traités, ainsi qu'une diminution du ralentissement.

A l'opposé, le palmitate de pipotiazine trouve une bonne indication chez les schizophrènes agressifs, agités, irritables, avec une désorganisation conceptuelle et des troubles du cours de la pensée (74).

Chez les alcooliques, de petites doses associées à un traitement antabuse peuvent donner de bons résultats, notamment dans les cas de violence, agressivité, irritabilité, ou passages à l'acte.

Ce traitement est ainsi une alternative intéressante pour les patients résistants ou intolérants aux autres neuroleptiques. Le palmitate de pipotiazine est considéré comme aussi efficace voire supérieur à l'énanthate et au décanoate de fluphénazine.

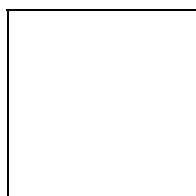
d) Posologie

La dose par injection de PIPORTIL L4[®] Retard correspond très sensiblement à 5 fois la dose orale quotidienne (38) (cf. Tableau 12).

La posologie est variable, allant de 25 à 200 mg/injection, avec une moyenne à 75 mg, toutes les quatre semaines. Ce médicament est réservé à l'adulte (12). Les doses sont réduites chez le sujet âgé.

Lors de la mise en place du traitement, le palmitate de pipotiazine est administré à faible dose: 25 mg, puis est augmenté en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

Tableau 12: Tableau d'équivalence entre la voie orale et la voie IM pour la pipotiazine, et effets selon la dose (67) (79).



2.1.3. Le zuclopenthixol CLOPIXOL® AP (action prolongée) (12) (50) (51) (52)

a) Présentation

Le CLOPIXOL® ASP (action semi-prolongée) et le CLOPIXOL® AP sont constitués d'un ester du cis-zuclopenthixol, neuroleptique de la famille des thioxanthènes. Celui-ci se caractérise par un effet antipsychotique et antihallucinoire, associé à un effet sédatif.

Le CLOPIXOL® ASP est l'acétate de zuclopenthixol. L'excipient est l'huile de noix de coco hydrogénée, appelée Viscoléo®, qui est un mélange de triglycérides d'acides gras saturés à courte chaîne, principalement en C8 (acide caprylique) et C10 (acide caprique) (4).

Le CLOPIXOL® AP est le décanoate de zuclopenthixol, solubilisé dans le même excipient.

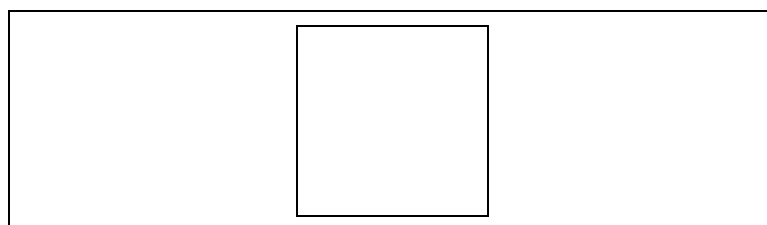


Figure 23: Formule chimique du décanoate de zuclopenthixol (50).

L'originalité de l'acétate de zuclopenthixol repose sur la lipophilie intermédiaire de cet ester. La libération est suffisamment prolongée pour donner une pharmacocinétique du produit adaptée au traitement des états aigus. En effet, son action se prolonge sur deux à trois

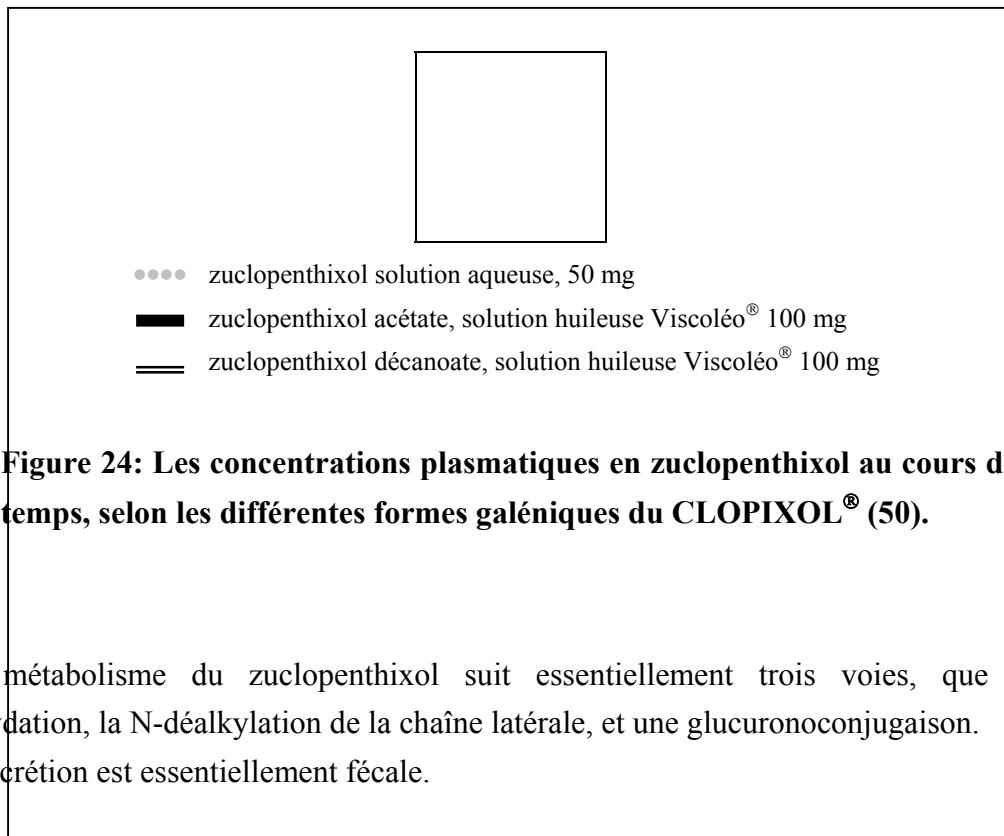
jours après une injection unique (de 50 à 150 mg). Par conséquent, ce n'est pas à proprement parlé un neuroleptique d'action prolongée. Il ne sera donc pas davantage développé ici.

b) Le décanoate de zuclopenthixol

✓ Propriétés pharmacocinétiques

Après injection de décanoate de zuclopenthixol, la concentration sérique maximale en zuclopenthixol est atteinte au bout d'une semaine environ, sans pic précoce (cf. Figure 24). Les fluctuations des taux sériques sont limitées (facteur 2,8 à 3 en quatre semaines).

La demi-vie estimée pour la libération à partir du dépôt est de 19 jours, les injections peuvent donc être espacées de deux à quatre semaines.



Le métabolisme du zuclopenthixol suit essentiellement trois voies, qui sont la sulfoxydation, la N-déalkylation de la chaîne latérale, et une glucuronoconjugaison.

L'excrétion est essentiellement fécale.

✓ Indications

Les indications du décanoate de zuclopenthixol sont:

- chez l'adulte: les psychoses schizophréniques avec production délirante, les psychoses délirantes chroniques non dissociatives, les psychopathies sévères, avec ou sans alcoolisme, les troubles psychocomportementaux en cas d'oligophrénie.
- certaines oligophrénies et psychoses de l'enfant (alors que d'autres neuroleptiques retard n'ont pas d'indication chez l'enfant).

Le CLOPIXOL[®] AP est souvent prescrit en cas de violence pathologique, pour son action agressivolytique.

✓ Posologie

La posologie usuelle est de 200 à 400 mg par administration, toutes les deux à quatre semaines.

Le rapport voie orale - voie intramusculaire est à titre indicatif de 5 à 8 fois la dose orale journalière toutes les deux semaines. Lors de l'instauration du traitement, il est conseillé de réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection. Le traitement commence par l'administration d'une dose de 100 mg et, d'après la réponse thérapeutique et la tolérance obtenues, on injecte une deuxième dose de 100 à 200 mg, après une semaine minimum.

✓ Tolérance

Les effets indésirables observés sont inférieurs à ceux provoqués par l'halopéridol ou la fluphénazine. Cependant, il peut apparaître comme moins hallucinolytique que l'halopéridol.

Par ailleurs, une étude (50) a montré que le décanoate de zuclopenthixol est mieux toléré que le décanoate de fluphénazine, car la fluphénazine a un pic précoce et une moins grande stabilité des concentrations dans le temps.

2.1.4. Le flupentixol FLUANXOL[®] LP (53) (61)

a) Présentation

Le décanoate de cis-flupentixol, commercialisé sous le nom de FLUANXOL[®] LP, résulte de l'estérification du cis-flupentixol par l'acide décanoïque.

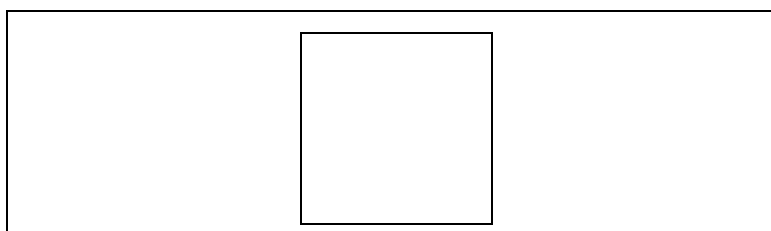


Figure 25: Formule du décanoate de flupentixol

Cet ester est solubilisé dans un excipient non aqueux, le Viscoléo[®], mélange de triglycérides d'acides gras à chaînes en C8 et C10 (huile de coco fractionnée) (4) (12).

b) Propriétés pharmacocinétiques

Après administration, la concentration sérique maximale en flupentixol base est atteinte entre le 4^{ème} et le 10^{ème} jour. La demi-vie estimée pour la libération à partir du dépôt est de 17 jours. Les injections peuvent donc être espacées de deux à quatre semaines (58).

A l'arrêt du traitement, les concentrations plasmatiques décroissent jusqu'à n'être plus détectables neuf semaines après la dernière injection, c'est-à-dire bien plus tôt que pour le décanoate de fluphénazine (environ 20 semaines). Ceci pourrait être dû à la différence de support du neuroleptique: huile de sésame pour la fluphénazine et Viscoléo® pour le flupentixol (30).

Le flupentixol subit un recyclage entérohépatique, et est métabolisé dans le foie, où a lieu une sulfoxydation, une N-déalkylation de la chaîne latérale, et une glucuronoconjugaison.

L'élimination se fait principalement dans les fèces sous forme de nombreux métabolites, et en petite quantité dans les urines.

c) Indications

Les meilleures indications de ce neuroleptique sont la schizophrénie dysthymique, mais aussi la schizophrénie paranoïde de l'adulte et les autres psychoses délirantes chroniques.

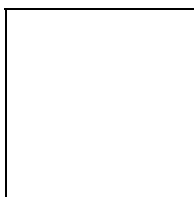
Il est également utilisé dans les schizophrénies à symptomatologie dépressive ou anxieuse, grâce à l'absence d'action dépressogène (par rapport aux autres NAP). Cette composante antidépressive apparaît après un temps de latence d'une quinzaine de jours.

Remarque: l'injection de décanoate de flupentixol a produit des résultats prometteurs dans l'aide au sevrage à la cocaïne (29).

d) Posologie

La posologie est calculée sur la base d'un tableau d'équivalence entre voie orale et voie intramusculaire. On remarque que la dose à injecter est comprise entre la moitié (à fortes doses) et trois fois (à faibles doses) la posologie journalière.

Tableau 13: Tableau d'équivalence entre la voie orale et la voie IM pour le flupentixol (79).



L'injection initiale est de 20 mg, soit un mL de solution huileuse à 2%. Après sept jours minimum, et en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient, le traitement peut être poursuivi en augmentant les doses, si besoin. Chez la personne âgée ou chez l'épileptique, la posologie est diminuée à la moitié ou au quart.

Selon l'effet recherché, la posologie est très variable:

- un effet anxiolytique est observé à moins de 20 mg, tous les 14 jours
- un effet désinhibiteur, de 20 à 80 mg tous les 14 jours
- un effet anti-hallucinatoire et anti-délirant, associé à un effet sédatif est obtenu de 80 à 300 mg tous les 14 à 21 jours.

La posologie usuelle au long cours est comprise entre 50 mg toutes les quatre semaines et 300 mg toutes les deux semaines (mais des doses supérieures à 400 mg hebdomadaires ont déjà été administré chez des patients résistants).

Pour résumer, les différentes présentations des neuroleptiques retard polyvalents sont regroupées dans le tableau page suivante.

Tableau 14: Présentation des neuroleptiques retard polyvalents



2.2. Les neuroleptiques désinhibiteurs

En France, sont commercialisés le décanoate et l'énanthate de fluphénazine, ainsi que l'énanthate de perphénazine.

2.2.1. Les esters de fluphénazine (58) (87)

La fluphénazine a été formulée sous deux formes retard que sont l'énanthate de fluphénazine ou MODITEN RETARD® et le décanoate de fluphénazine ou MODECATE®.

a) Eléments communs aux deux esters (61)

✓ Indications

La fluphénazine est indiquée dans le traitement des schizophrénies paranoïdes, du délire paranoïaque ou de la psychose hallucinatoire chronique. Elle n'est employée que chez l'adulte (l'innocuité chez l'enfant n'a pas été établie) (86), et n'est pas indiquée chez les psychotiques agités, ni chez les personnes âgées confuses et /ou agitées.

L'action apparaît en un à trois jours, et les effets sur les psychoses commencent à être significatifs après deux à quatre jours (86).

✓ Propriétés pharmacocinétiques

La fluphénazine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Un pic plasmatique de fluphénazine est observé dans les premiers jours de traitement (cf. pages suivantes).

Son métabolisme est hépatique et amène principalement à la formation de deux composés: le sulfoxide de fluphénazine et le 7-hydrofluphénazine. L'élimination se fait par voie rénale, biliaire et fécale, avec de nombreux métabolites inactifs.

✓ Posologie

La dose initiale est comprise entre 6,25 mg (chez la personne âgée) et 12,5 mg, pour éviter l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux. Un ajustement de posologie est ensuite réalisable, tant au niveau de la dose que sur le choix de l'intervalle entre deux injections. La

posologie peut ainsi être amenée de 25 mg à 200 mg (dose maximale), avec un intervalle de deux à cinq ou six semaines.

✓ Effets indésirables et contre-indications

La fluphénazine provoque moins de sédation, d'hypotension ou d'effets antimuscariniques, mais un plus grand nombre de SEP que d'autres neuroleptiques. Une incidence significative d'akinésies ou de mouvements involontaires a été observée dans les premières heures après une injection de décanoate de fluphénazine et dans les deux premiers jours suivants une injection d'énanthate de fluphénazine. Une étude (50) a montré que cette moins bonne tolérance de la fluphénazine pouvait être due au pic plasmatique précoce, ainsi qu'à une moins grande stabilité des concentrations dans le temps.

Dans les deux cas, les injections retard sont contre-indiquées chez les patients sévèrement dépressifs (à cause de leur effet dépressogène).

b) L'énanthate de fluphénazine

L'énanthate (ou heptanoate) de fluphénazine MODITEN RETARD[®], est le premier neuroleptique retard mis sur le marché (1968).

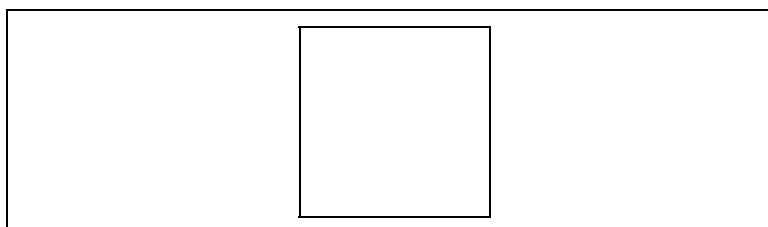


Figure 26: Formule chimique de l'énanthate de fluphénazine

✓ Propriétés pharmacocinétiques

On observe après injection, un pic de concentration plasmatique après deux à trois jours. Les concentrations sont maximales dans les poumons, le foie, les surrénales et la rate.

La métabolisation de la fluphénazine est hépatique, et se fait par sulfoxydation, déalkylation du groupe dialkylamino, hydroxylation sur les noyaux et glucuronoconjugaison, oxydation du groupe dialkylamino en N-oxyde.

La demi-vie de l'énanthate de fluphénazine est d'environ 3,5 à 4 jours, il devrait donc en théorie, être administré toutes les semaines. Cependant, l'administration est possible toutes les quatre semaines, du fait de l'augmentation de la durée de demi-vie au fur et à mesure des injections (cf. décanoate de fluphénazine).

✓ Posologie

La dose usuelle est de 25 à 50 mg espacés de une à quatre semaines (dose maximale à 200 mg par injection). Fréquemment, l'énanthate de fluphénazine est administré toutes les deux semaines.

c) **Le décanoate de fluphénazine**

Le MODECATE[®] est l'ester de l'acide décanoïque et de la fluphénazine. Cette salification entraîne une action prolongée voisine de trois semaines.

✓ Propriétés pharmacocinétiques

Après administration, un pic de concentration plasmatique est obtenu dans la première journée, ou dans les 48 heures (12). Le décanoate de fluphénazine semble, en effet, se distinguer des autres neuroleptiques retard par la précocité et l'intensité de son pic plasmatique, suivi parfois d'un second pic 1,5 à 3 jours après. L'hypothèse d'une présence de fluphénazine inchangée dans la solution injectable a été émise pour expliquer ce phénomène.

Après une injection unique, la demi-vie du décanoate de fluphénazine est comprise entre 7 et 10 jours. Après de multiples injections, cette demi-vie augmente jusqu'à 14 jours. Ceci implique un espacement progressif des intervalles d'injection et/ou une diminution des doses injectées. La demi-vie peut ainsi augmenter jusqu'à 16 semaines, après 23 mois de traitement. Le taux plasmatique reste alors longtemps stable, jusqu'à huit semaines après l'arrêt: on peut considérer qu'il y a une imprégnation neuroleptique.

De plus, une étude a déterminé qu'après injection de décanoate de fluphénazine toutes les deux semaines, il fallait trois mois pour obtenir un taux plasmatique stable.

✓ Utilisation thérapeutique

Les doses usuelles sont de 25 à 200 mg (dose maximum) par injection, espacées de trois à quatre semaines (12). Les résultats des études de Kane et *al* plaident en faveur de posologies moyennes plus efficaces, de 12,5 à 50 mg tous les 15 jours (82).

La dose initiale recommandée se situe entre 6,5 et 12,5 mg, voire 25 mg. Il sera administré une faible dose pour les patients de plus de 50 ans, ceux dont on pense qu'ils peuvent être plus sujets à des effets indésirables, ou ceux qui n'ont jamais reçu de traitement retard préalablement (86). La deuxième dose, de 12,5 ou 25 mg peut être administrée de quatre à dix jours après la première, suivant la réponse clinique et la tolérance du patient.

Par ailleurs, si un malade est stabilisé avec l'énanthate de fluphénazine, il peut être traité avec le décanoate à dose égale. Seul l'intervalle entre les injections doit être augmenté d'une semaine (12).

Le laboratoire estime, quant à lui, qu'une injection de 12,5 mg toutes les trois semaines est équivalente à un traitement oral de fluphénazine de 10 mg/j.

✓ Les effets indésirables

Cette molécule est moins sédatrice que d'autres phénothiazines (86), elle provoque moins d'hypotension, mais plus d'effets extrapyramidaux. Certains auteurs ont pensé que le décanoate de fluphénazine était associé à un nombre plus important de dyskinésies tardives. Mais selon JM Kane (41), ceci pourrait très bien être dû à une meilleure compliance, plutôt qu'au composé lui-même. Les patients sont exposés à des doses de médicaments plus importantes que lorsqu'ils ne prenaient qu'une partie de leur traitement.

Quant au SMN, il serait deux à trois fois plus fréquent en cas d'utilisation de la forme retard de la fluphénazine, et dix fois plus fréquent lors de l'utilisation de la forme retard sans prise conjointe d'antiparkinsonien (2).

2.2.2. La perphénazine: TRILIFAN RETARD® (48) (49) (54)

a) Présentation

L'énanthate de perphénazine, neuroleptique d'action prolongée obtenu par estérification de la perphénazine par l'acide énanthique, est commercialisé sous le nom de TRILIFAN RETARD®, depuis 1982.

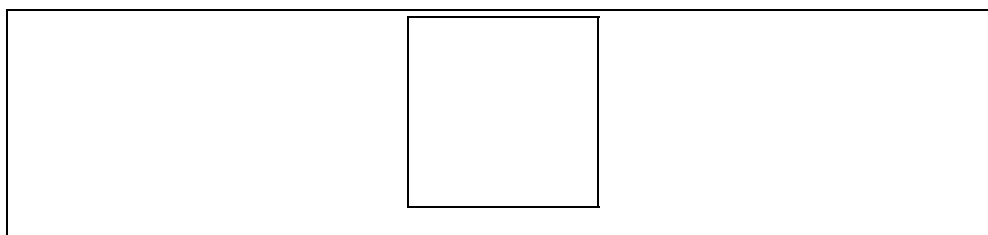


Figure 27: Formule chimique de l'énanthate de perphénazine (54).

Dans une ampoule de 1 mL, le principe actif est mélangé à 1 mg de parahydroxybenzoate de propyle (excipient), et au solvant: l'huile de sésame.

b) Propriétés pharmacocinétiques

✓ Absorption

La diffusion a lieu dans différents organes (poumons, reins, foie et cerveau) avec coexistence des formes libres et estérifiées de perphénazine.

La perphénazine est détectée environ cinq heures après l'injection. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai de 12 heures à 3,5 jours. La décroissance est ensuite lente et progressive avec persistance d'un taux mesurable au moins 14 jours après l'injection (84). Aux alentours du 15^{ème} jour, les concentrations résiduelles après injection de 100 mg, sont comparables à celles obtenues par voie orale (après une prise quotidienne de 50 mg) (30).

Après une injection de 100 mg, la durée d'action va être d'environ deux à quatre semaines.

✓ Métabolisation

Les transformations métaboliques, au niveau hépatique, sont de type oxydation, déméthylation, formation de sulfoxyde, (qui est le principal métabolite bioformé), conjugaison avec l'acide glucuronique, hydroxylation, déalkylation du noyau pipéraziné (cf. Figure 28).

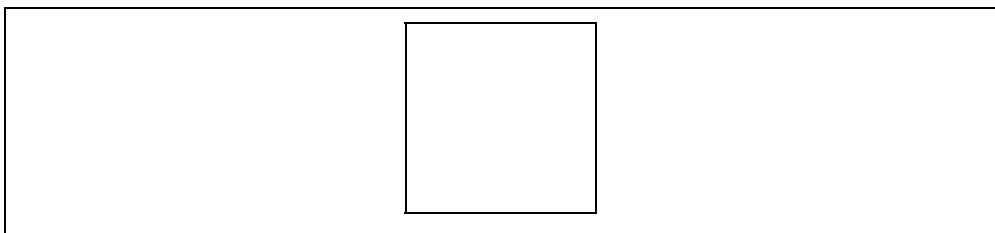


Figure 28: Schéma possible des principales biotransformations de l'énanthate de perphénazine (48) (84).

✓ Élimination

Le produit est ensuite éliminé par les urines et les fèces (80). Dans l'urine, il est retrouvé 6% de perphénazine inchangée et 22% de sulfoxyde de perphénazine, qui est le composé majoritaire (84).

c) Indications

L'énanthate de perphénazine est utilisé dans les psychoses chroniques, notamment les schizophrénies. Il peut, éventuellement, et seulement dans certains cas justifiés, être prescrit au décours d'une psychose aiguë, dans les états maniaques, les déséquilibres psychiques graves, avec ou sans alcoolisme, et les oligophrénies.

Il est déconseillé de l'utiliser chez le sujet de moins de 16 ans, par manque d'expertises cliniques.

d) Posologie et utilisation thérapeutique

Pour une même dose injectée, les courbes des taux plasmatiques présentent d'assez importantes variations selon les individus (délai du pic de concentration plasmatique, rapidité de la décroissance), d'où la nécessité d'adapter à chaque patient, posologie et rythme d'administration.

Selon certains auteurs, les concentrations sanguines correspondant à une bonne efficacité clinique, sans effet indésirable, se situeraient entre 0,5 et 6 à 7 mg/L de plasma, et ce en considérant les variations individuelles. Pour d'autres, la zone de sensibilité serait de 0,2 à 7,4 mg/L.

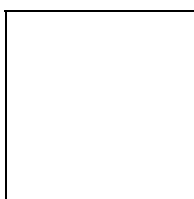
Il est conseillé de prescrire initialement une ampoule de 1 mL (100 mg) toutes les deux semaines, puis en fonction de la gravité de la psychose, de son évolution, du sujet, de la tolérance, on adaptera la dose administrée de 50 à 300 mg, et l'intervalle entre deux injections de deux à quatre semaines, voire plus (79) (80). La posologie moyenne est de 150 mg. Chez le patient âgé, les doses seront réduites.

Si le patient est traité par TRILIFAN[®] *per os*, il est conseillé de prescrire dans un premier temps toutes les deux semaines une dose de TRILIFAN RETARD[®] égale à deux fois la dose orale quotidienne, avec un minimum de 100 mg.

La tolérance est relativement bonne. Lorsqu'une asthénie est observée, elle survient surtout dans les 48 heures suivant l'injection, ce qui correspond au pic plasmatique de concentration du neuroleptique.

En résumé, les différentes présentations des neuroleptiques retard désinhibiteurs sont regroupées dans le tableau suivant:

Tableau 15: Présentation des neuroleptiques retard désinhibiteurs



3. Avantages et inconvénients (25) (26) (41)

3.1. Avantages

3.1.1. NAP et degré d'observance

Un des atouts des neuroleptiques retard est l'amélioration de la compliance du patient à l'égard de son traitement.

Des études cliniques (41) ont montré que le taux de non compliance chez les patients schizophrènes traités par voie orale est très important, et s'élève aux alentours de 33 % sur une année. Etant donné que les patients qui acceptent de participer à l'étude sont initialement plus compliants que l'ensemble des patients, ces données suggèrent que le taux de non compliance pourrait être encore plus élevé dans la population générale des schizophrènes.

Ces études ont également montré que la non compliance avait été un facteur plus important dans la seconde année de traitement. En effet, au bout d'un certain nombre de mois, le patient "en a marre" de prendre ses médicaments tous les jours, d'autant qu'il se sent mieux. Il arrête le traitement plus facilement.

L'observance avec les NAP serait meilleure dans les premiers mois de traitement, pour ensuite s'aligner sur celle du traitement *per os*. Plus précisément, passer d'un traitement oral à un traitement retard avant la sortie de l'hôpital serait un gage d'observance à long terme (26). Les NAP contribueraient donc à la mise en place de l'alliance thérapeutique (patient – soignants) en évitant de se focaliser sur l'observance, pour privilégier d'autres outils thérapeutiques: suivi de secteur, visites à domicile...

3.1.2. La prévention de la rechute psychotique

Pour le clinicien, l'avantage principal des neuroleptiques retard est d'assurer un meilleur contrôle de l'observance. Cette augmentation de la compliance implique une augmentation de l'efficacité des neuroleptiques prescrits, ce qui est en faveur d'une diminution des rechutes et donc des réhospitalisations (11) (79) (82). De plus, si un malade présente des manifestations de décompensation psychotique, le médecin sait qu'il rechute sous traitement (cf. Figure 29).

Par ailleurs, le clinicien sait tout de suite à quel moment le patient ne prend plus son traitement (le patient ne s'est pas présenté au rendez-vous infirmier), ce qui peut permettre une intervention rapide, sur un plan individuel comme institutionnel (et donc prévenir une rechute).

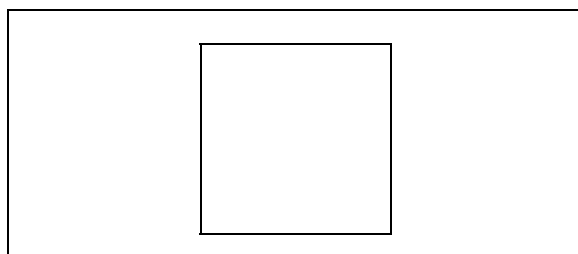


Figure 29: Pourcentage des patients rechutant avec ou sans traitement neuroleptique.

Le clinicien a une meilleure connaissance du taux sanguin du médicament. En effet, il est assuré que le médicament est administré, d'autant que la corrélation entre la dose et le taux sanguin est meilleure lorsque le médicament est administré par voie parentérale. L'effet important de premier passage hépatique après administration par voie orale, explique en partie la grande variabilité des taux sanguins, et justifie l'intérêt des formes injectables (30).

3.1.3. NAP et qualité de vie

✓ Parfois, il est plus facile de convaincre un patient d'une prise mensuelle d'un traitement, même par voie intramusculaire, que d'une prise quotidienne. Son adhésion se négocie, notamment en le responsabilisant et en l'éduquant sur la valeur des soins dispensés.

✓ Pour les familles de psychotiques chroniques, qui ont connu plusieurs rechutes du proche suite à une interruption du neuroleptique oral, ce type de traitement est satisfaisant au niveau de l'efficacité, et rassurant. Elles ont la certitude que le malade est traité en permanence (74).

Pour les mêmes raisons, ce traitement peut rassurer les organismes d'hébergement non spécialisés en psychiatrie. En effet, ils sont assurés que le traitement d'entretien est bien poursuivi.

L'entourage et l'équipe soignante se trouvent également plus rassurés face au risque d'erreur ou de surdosage (volontaire ou non) de la part du patient, surtout lorsqu'il existe des antécédents de tentative de suicide par ingestion de médicaments (70).

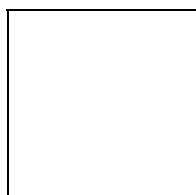
✓ Une injection mensuelle peut être bénéfique chez les patients qui sont en phase de stabilisation de leur maladie (87): leur traitement prend moins de place dans leur vie, et ils sont soignés efficacement. L'intervalle important entre deux injections par rapport à des prises orales quotidiennes permet, en effet, de prendre une certaine distance avec sa pathologie (60).

✓ De plus, une rechute serait moins sévère et moins aiguë chez les malades régulièrement traités comparativement à ceux qui ont interrompu leur chimiothérapie neuroleptique. Une augmentation des posologies d'entretien est nécessaire 18 mois après la rechute chez les malades ayant interrompu leur neuroleptique, par rapport à ceux ayant poursuivi le traitement instauré lors de la décompensation précédente (82).

✓ Par ailleurs, le taux plasmatique du neuroleptique dispensé en continu est plus constant et bien inférieur à celui d'un traitement oral. C'est un avantage car un taux plasmatique en dent de scie est associé à une augmentation de la prévalence des effets indésirables. C'est d'ailleurs parfois l'écart entre le pic plasmatique et le creux qui provoque l'apparition d'effets secondaires, plus que le taux absolu en médicament (77).

De plus, la posologie administrée est bien inférieure au cumul d'une trentaine de doses orales, comme l'illustre le tableau suivant (79) (82).

Tableau 16: Comparaison des doses de NAP par rapport aux doses orales.



L'économie de dose ainsi réalisée permet une diminution de l'apparition des effets indésirables, comme une moindre prise de poids.

✓ La tolérance locale est très bonne. Par exemple, sur un essai clinique comprenant 193 patients, il a été pratiqué 2574 injections. Une seule réaction inflammatoire de la zone piquée fut notée (80).

3.2. Inconvénients

✓ Cette forme galénique ne permet pas une bonne maîtrise des effets indésirables et il n'y a pas possibilité d'arrêter l'effet du médicament une fois l'injection réalisée. C'est pourquoi, les prescripteurs débutent toujours le traitement par la forme orale, puis prescrivent la même molécule en libération prolongée. Ainsi, pendant une semaine ou quinze jours, le patient a pu être surveillé, au niveau tolérance et efficacité, avec un traitement *per os*.

✓ L'avantage de l'injection mensuelle est à pondérer par le caractère intrusif d'une injection intramusculaire chez un patient psychotique.

P. Decourt a ainsi constaté que l'effraction de cette fine barrière corporelle, fit naître des phénomènes anxieux et dépressifs (19). De même, chez les personnalités psychopathiques, les réactions défavorables sont liées à l'intrusion du produit et à sa notion de permanence dans l'organisme (73).

✓ Les effets indésirables sont quasiment similaires à ceux observés lors d'un traitement par neuroleptique standard; cependant il peut y avoir plus fréquemment asthénie, somnolence ou effets dépresseurs (3) (4) (17) (57). L'asthénie apparaît souvent dans les premiers jours, ce qui correspondrait au pic plasmatique. L'injection peut donc être effectuée avant le week-end pour les patients qui le souhaitent.

✓ Quand un traitement retard est mis en place, il est souvent nécessaire d'administrer un supplément oral pour atteindre une concentration efficace dans l'organisme, ce qui implique une prise médicamenteuse orale.

Par ailleurs, tous les neuroleptiques oraux n'ont pas leur équivalent en forme retard (3).

✓ Aucune différence nette entre neuroleptiques par voie orale et NAP n'a été mise en évidence en ce qui concerne la réduction des symptômes ou la durée d'hospitalisation (11). D'après une étude (3), la réelle efficacité des neuroleptiques retard peut être remise en cause par rapport au traitement oral. Pendant cette étude, il a été observé que le nombre de réhospitalisations des patients suivis a été plus important lorsque qu'ils étaient sous traitement retard (231 hospitalisations contre 318). Cependant, l'auteur précise que les neuroleptiques

retard ont souvent été prescrits à un stade assez avancé de la maladie, et l'état de santé des patients a nécessité plus fréquemment des hospitalisations, par rapport à de nouvelles prises en charge de patients. Les auteurs de l'étude ont conclu que le critère de réhospitalisation n'était donc pas assez fiable pour mesurer l'efficacité des neuroleptiques retard.

A l'heure actuelle, la prescription des neuroleptiques retard est limitée par le choix des molécules disponibles, qui ne sont que des neuroleptiques conventionnels. Dans un certain nombre de cas, le prescripteur ne peut priver le patient de molécules efficaces et bien tolérées que peuvent être les neuroleptiques atypiques, au profit d'une forme galénique d'action prolongée.

4. Contre-indications et interactions médicamenteuses **(21)**

✓ Les contre-indications des neuroleptiques sont bien évidemment valables pour les produits à action prolongée. Mais l'injection implique des précautions supplémentaires par rapport aux médicaments administrés *per os*.

Ces produits sont, en effet, contre-indiqués en cas d'hypokaliémie ou de bradycardie inférieure à 55 battements par minute. Ceci est dû au fait que les neuroleptiques (surtout les phénothiazines et les benzamides) prolongent l'intervalle QT, et cet effet est majoré par l'existence d'une bradycardie ou d'une hypokaliémie.

Par ailleurs, on évitera d'utiliser les NAP chez les sujets âgés ou fragilisés par une pathologie organique (14).

✓ Les associations contre-indiquées concernent la prise simultanée des neuroleptiques retard avec:

- Les antiarythmiques
- Les antidépresseurs imipraminiques
- Les bêta-bloquants
- La clonidine et apparentés
- Les digitaliques
- Les médicaments inducteurs de torsades de pointe,

pour les mêmes raisons que ci-dessus: prévenir d'éventuels troubles cardiaques.

✓ Les associations déconseillées sont:

- Les médicaments hypokaliémiants (amphotéricine B injectable, corticoïdes, diurétiques, laxatifs stimulants...)
- Les phénothiazines, en particulier l'association de la loxapine à une phénothiazine d'action prolongée.

III. Prescription des neuroleptiques retard

Les neuroleptiques retard sont principalement utilisés dans les troubles psychiatriques au long cours, après un traitement *per os* de quelques semaines par la même molécule. Sont principalement concernés les différentes psychoses, le trouble bipolaire, le délire paranoïaque...

Avant d'aborder la manière de prescrire ces neuroleptiques retard, nous allons faire un court rappel sur une psychose très répandue, la schizophrénie, ainsi que sur le trouble bipolaire.

1. Les principaux troubles psychiatriques qui justifient ce type de prescription.

1.1. La schizophrénie (34) (76)

1.1.1. Définition de cette pathologie

Le terme de schizophrénie désigne un groupe de psychoses chroniques ayant un signe clinique commun: la dissociation. De plus, les schizophrénies s'expriment par des symptômes aussi différents que:

- Des troubles de l'affectivité: apathie, ambivalence des sentiments
- Des troubles intellectuels: dépersonnalisation, délire et hallucinations
- Des troubles psychomoteurs: catalepsie, repli autistique
- Des troubles neurovégétatifs: hypersudation, troubles vasomoteurs (70).

Dans sa définition, la schizophrénie est un trouble qui dure depuis au moins six mois, dont un mois de délire, d'hallucinations, de désorganisation du discours, de comportement perturbé ou catatonique, ou de symptômes négatifs.

On retrouve donc principalement une altération des capacités mentales, avec une désorganisation du discours et du comportement, une distorsion grossière de la réalité, ainsi que des altérations des réponses affectives et de la capacité à reconnaître la réalité, à communiquer avec l'entourage.

La survenue est précoce et les symptômes apparaissent le plus souvent chez l'adulte jeune. La prévalence est, en effet, de 1 % chez les 15-35 ans. Il existe une prédominance masculine. L'âge de survenue est plus précoce chez l'homme.

Des facteurs socio-économiques et familiaux sont mis en évidence. La schizophrénie est ainsi plus fréquente dans les milieux défavorisés et chez les migrants. Certains événements de la vie constitueraient également des facteurs de risque, comme la séparation précoce des parents, le décès de l'un d'eux, ou l'émigration dans un pays où le sujet n'a plus tous ses repères.

1.1.2. Séméiologie

La schizophrénie est une psychose chronique, d'évolution progressive. La différence primordiale entre la schizophrénie et les autres psychoses est la présence d'un syndrome dissociatif appelé également discordance.

Par ailleurs, cette maladie est marquée par l'existence, de façon plus ou moins prépondérante, de manifestations positives (ou délirantes) et de manifestations négatives (ou déficitaires). D'autres analyses isolent, quant à elles, cinq dimensions principales: positive ou délirante, cognitive ou de désorganisation, négative ou déficitaire, excitation-hostilité, angoisse et dépression (82).

✓ Le syndrome dissociatif (79)

Il désigne la rupture de l'unité psychique chez le schizophrène. L'intégration harmonieuse des composantes de la personnalité n'existe plus. Ce processus dissociatif est apparent dans les trois composantes de la personnalité que sont le fonctionnement intellectuel, la vie affective et le comportement.

La dissociation, qui affecte tous les secteurs de la vie relationnelle et mentale, aboutit à la discordance (qui est l'association de pensées et d'affects qui devraient être incompatibles), l'incohérence, et une impression de morcellement psychique.

✓ Les autres signes cliniques

A côté de cette dissociation, d'autres signes cliniques doivent être présents pour poser le diagnostic de schizophrénie.

- Le délire est polymorphe, c'est-à-dire qu'il porte sur des thèmes variés.
- La détérioration du niveau de fonctionnement antérieur est un critère diagnostique important, le patient schizophrène s'enfermant dans un isolement social, en raison d'une atteinte de son fonctionnement psychique.
- Les troubles évoluent depuis six mois minimum.

L'entrée dans la maladie peut être insidieuse et progressive. L'élément le plus caractéristique repose en fait sur la rupture du comportement antérieur: rupture scolaire, isolement social, changement de caractère... La schizophrénie peut également débuter par un épisode aigu marqué par l'apparition soudaine de manifestations délirantes et hallucinatoires. Cet épisode est souvent accompagné d'agitation, voire d'agressivité, d'une angoisse et, en général, d'une perte du sommeil.

1.1.3. Physiopathologie

Au niveau physiopathologique, la schizophrénie serait l'association d'une hyperactivité dopaminergique mésolimbique (noyau accumbens) et d'une hypoactivité mésocorticale (cortex frontal). Il y aurait, en effet, chez le schizophrène un excès d'inhibition dopaminergique par le contrôle sérotoninergique, d'où cette hypoactivité mésocorticale (70).

L'hyperactivité mésolimbique, en relation avec une stimulation excessive des récepteurs D2 et D4, serait associée aux signes positifs, tels que les hallucinations, le délire, ou l'agressivité, tandis que le problème mésocortical serait relié aux signes négatifs tels que l'autisme ou les altérations cognitives.

1.1.4. Les différentes formes cliniques

On distingue quatre grands types de schizophrénies, présentées dans ce tableau:

Tableau 17: Les formes cliniques des schizophrénies (34)

• <u>La forme hébéphrénique</u>

Début précoce et insidieux

Évolution rapidement déficitaire avec apragmatisme, repli sur soi, voire catatonie

Pronostic péjoratif: le patient est hospitalisé toute sa vie

- La forme catatonique

Conduite d'opposition, négativisme

Stéréotypies gestuelles

Attitude cataleptique globale (immobilité, position fœtale)

Survient par séquences épisodiques

- La forme paranoïde

Moments féconds (productifs) entrecoupés de rémissions

Reprise d'une vie sociale, sans retour à un comportement normal

- Les formes dysthymiques

Symptômes dépressifs ou maniaques associés à des épisodes dissociatifs

Évolution sur un mode intermittent et périodique

Pronostic plus favorable, sauf suicide en phase dépressive

En règle générale, l'évolution est marquée par la succession d'épisodes aigus, productifs, entrecoupés de phases de rémission, sans retour à un fonctionnement psychique normal. Au fur et à mesure des années, la maladie a tendance à évoluer sur un mode déficitaire, le repli sur soi devenant de plus en plus important.

1.1.5. Traitement

Le traitement chimiothérapique repose sur la prise de neuroleptiques, sur un plus ou moins long terme. La cure neuroleptique, en effet, demeure la condition nécessaire, mais cependant non suffisante au traitement. D'autres thérapeutiques peuvent y être associées dans certains cas, comme les thymorégulateurs, les benzodiazépines, les antidépresseurs mais aussi l'électroconvulsivothérapie.

1.2. Le trouble bipolaire (35)

Le trouble bipolaire, autrefois appelé psychose maniacodépressive, est un trouble de l'humeur caractérisé par la succession d'états maniaques ou hypomaniaques et d'épisodes dépressifs.

Lors d'un épisode maniaque, l'humeur du patient est exaltée, il est en hyperactivité. Il est également optimiste avec une surestimation de soi, une vision positive du monde et un sentiment de toute-puissance.

Lors d'un épisode dépressif, la tristesse est permanente et est associée à une douleur morale. Le patient a une mimique figée, un ton monocorde et des gestes ralentis. Plusieurs autres signes psychiatriques sont présents comme un sentiment général d'échec, une perte d'espoir, mais encore un ralentissement intellectuel.

Le traitement de la maladie bipolaire impose le recours aux normothymiques. Le lithium, des anticonvulsivants et certains antipsychotiques entrent dans cette catégorie. Au niveau des neuroleptiques, ce sont surtout la loxapine, le zuclopenthixol et l'olanzapine qui sont utilisés.

Chez certains patients, il peut être prescrit un neuroleptique retard, notamment le CLOPIXOL® LP. Bien que ce traitement ne soit pas celui de choix, il permet d'assurer une libération prolongée d'un médicament tout de même efficace. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle de thymorégulateur d'action prolongée.

La nécessité d'assurer un traitement prolongé par neuroleptique retard vient du fait que certains patients arrêtent leur thymorégulateur une fois sortis de l'hôpital. Il s'agit plutôt de sujets qui ont des phases fréquentes d'excitation maniaque. L'administration mensuelle d'un NAP, pondère ces patients, ils sont moins excités, et acceptent alors de prendre régulièrement leur thymorégulateur (60).

2. Les aspects pratiques de la prescription

Les neuroleptiques retard sont majoritairement utilisés dans le traitement d'affections psychiatriques chroniques. Après avoir abordé les indications principales de ces NAP, nous verrons les modalités de prescription.

2.1. Traitement d'un patient chronique stabilisé (26)

Les psychoses chroniques sont l'indication de choix pour le traitement par neuroleptique retard. La réponse thérapeutique s'avère par contre différente selon les types de psychoses.

➤ La schizophrénie

Sont incluses toutes les formes cliniques de schizophrénies, y compris les cas de schizophrénie déficitaire, en adaptant la posologie à l'effet thérapeutique recherché. Il est également conseillé de prescrire un NAP aux schizophrènes dangereux plutôt qu'un neuroleptique atypique, en raison du risque d'inobservance et de passage à l'acte.

La prescription retard d'halopéridol ou de fluphénazine par exemple, peut ainsi éviter les ruptures de prise en charge et contribuer au retour à une vie sociale et affective plus satisfaisante (25).

➤ Autres psychoses

Les psychoses chroniques non schizophréniques comme la psychose hallucinatoire chronique et les délires paranoïaques peuvent bénéficier d'un traitement par NAP.

➤ Les troubles de l'humeur

L'imprégnation neuroleptique peut s'avérer nécessaire en traitement d'appoint, en complément de la lithothérapie. Cet usage est discutable pour une affection évoluant avec des intervalles libres, et en raison de la tolérance médiocre des neuroleptiques. Leur utilisation a pour but de renforcer la stabilité thymique ainsi que l'observance du traitement thymorégulateur co-administré.

➤ Autres indications

Dans les années 1970, certains cliniciens ont montré l'intérêt d'utiliser les neuroleptiques retard chez les psychopathes, à leur sortie de l'hôpital. C'est là une méthode qui les stabilise, contrôle leurs variations rapides et inattendues de l'humeur (85). C'est, en effet, leur dangerosité qui peut conduire à mettre en place ce traitement.

Le zuclopenthixol est alors fréquemment choisi, de 200 à 400 mg toutes les deux à quatre semaines, sur des durées souvent limitées.

D'autres données, assez anciennes, suggèrent l'utilisation des NAP dans l'alcoolisme. Il n'existe pas de consensus en terme de dose ou de durée dans cette utilisation.

2.2. Traitement d'un patient présentant une symptomatologie aiguë

Les neuroleptiques retard peuvent être prescrits, bien que rarement, au décours d'une psychose aiguë. En effet, dans de tels cas, le traitement dure de six mois à deux ans après l'accès aigu. Pendant cette période, il arrive parfois que le médecin prescrive un traitement retard. C'est le cas lorsque l'on observe des rechutes fréquentes.

Il peut également être instauré une toile de fond neuroleptique par un NAP, ce qui permet de diminuer les posologies quotidiennes orales (4).

2.3. Comment prescrire? (26)

Il convient, d'abord, d'évaluer si le patient a besoin d'un traitement neuroleptique au long cours. Le choix d'un NAP plutôt que d'un neuroleptique *per os* est souvent guidé par le contexte de la maladie et de l'entourage familial: isolement du malade, famille ambivalente, conflits familiaux, rechutes répétées par abandon du traitement oral (60).

La dose minimale efficace du traitement *per os* est établie, et le relais par le NAP correspondant est assuré à l'aide des tables d'équivalence disponibles. La prescription du neuroleptique retard est toujours précédée de l'administration pendant quelques semaines de la même molécule sous sa forme orale.

L'objectif essentiel est de déterminer le meilleur rapport efficacité-tolérance, ce qui implique une bonne connaissance des effets secondaires du produit concerné. L'administration de la dose minimale efficace a pour but de réduire le risque de dyskinésies tardives, de favoriser le confort personnel et d'améliorer les performances sociales.

L'évaluation systématique des effets thérapeutiques et secondaires est nécessaire avant la reconduction mensuelle du traitement, pour des raisons de sécurité et de bien-être (4) (25).

Deux paramètres principaux régissent les règles de prescription:

- La quantité à administrer par injection
- L'intervalle de temps à respecter entre deux injections (4)

Par ailleurs, bien qu'une corrélation entre le taux plasmatique et l'effet thérapeutique des neuroleptiques n'ait jamais pu être clairement établie, probablement en raison de grandes variabilités des sensibilités individuelles au traitement, le maintien d'un taux plasmatique minimum est dans la majorité des cas garant d'un effet thérapeutique (58).

Le temps nécessaire à l'apparition du pic plasmatique de concentration est également un élément à prendre en compte en début de traitement. En effet, l'association parfois pratiquée d'un traitement oral pendant les premiers jours suivant l'injection du NAP, ne doit pas être effectuée systématiquement (cela dépend des produits), car elle risque de faire coïncider les pics de concentration des deux traitements et provoquer l'apparition d'effets secondaires (58).

Remarque: lorsque l'administration concomitante d'antiparkinsoniens anticholinergiques s'impose, elle doit être poursuivie au moins deux semaines après la dernière injection en raison de la longue demi-vie des produits.

3. La surveillance d'un traitement par NAP

Le suivi peut être effectué par le psychiatre à chaque rendez-vous de consultation. Il surveille une éventuelle apparition d'effets indésirables et juge de la pertinence de renouveler le traitement.

La surveillance a également lieu à chaque injection, par l'infirmier du Centre Médico-Psychologique, ou bien par un infirmier de l'unité quand l'injection a lieu à l'hôpital.

La chimiothérapie au long cours, notamment avec les neuroleptiques retard, contribue à une extension et une grande efficacité du travail de secteur (hors hospitalisation), en évitant des rechutes et des réhospitalisations (60) (cf. suivi des patients en ambulatoire dans la troisième partie).

En cas d'échappement thérapeutique chez un patient observant régulièrement son traitement retard, la conduite à tenir varie selon son intensité.

Il est possible d'associer au traitement retard sa forme orale à posologie modérée, avant de réajuster la dose mensuelle. Dans d'autres situations, l'option de rapprocher les injections est retenue, afin de cumuler les doses. Le choix peut également se porter sur un arrêt du traitement pour recourir à un autre produit (25). En effet, cette rechute signe parfois l'apparition d'une moindre réponse, voire d'une résistance au produit.

IV. Exemples de prescriptions de neuroleptiques retard

Ces exemples proviennent du SHUPPM, dont le Pr. Vanelle est le chef de service. Ils relatent la prise en charge de patients, hospitalisés durant mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire de Pharmacie.

Du 1^{er} février au 30 septembre 2003, environ 150 patients ont été hospitalisés dans l'unité. Parmi eux, une très grande majorité a reçu un traitement neuroleptique, dont une vingtaine un neuroleptique retard (de l'ordre de 10 à 15%).

Les exemples présentés ici reflètent des situations courantes. Force est de constater que dans la plupart des cas, les neuroleptiques retard utilisés dans le service, ont été l'halopéridol et le zuclopenthixol. Les autres neuroleptiques retard, très rarement utilisés, n'ont donc pas été pris en exemple.

1. Exemple 1: M. D.

① Histoire du patient

Monsieur D. est un sujet jeune (29 ans), dont la première hospitalisation remonte à juillet 2000. Ses troubles étaient les suivants:

- des hallucinations visuelles et auditives (il se voit dans la télévision),
- un sentiment de persécution (il a l'impression d'être suivi dans la rue),
- un repli sur soi,
- une incurie inhabituelle
- des troubles du comportement (il insulte des personnes sans raison apparente).

A cette occasion, un traitement par RISPERDAL[®] est débuté, à 4 mg. Devant la sédation qui s'installe, un traitement par ZYPREXA[®] 10 mg est commencé. Mais toujours en raison de la sédation, le RISPERDAL[®] est réintroduit à 2 mg.

En mars 2001, devant une évolution dépressive, un isolement et des pleurs, est ajouté de la sertraline ou ZOLOFT[®] 50 mg, antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

En avril, le patient interrompt le neuroleptique, et dès le mois de juin, les symptômes réapparaissent avec un repli autistique et des symptômes productifs. Le traitement par rispéridone est repris à 2 mg, ce qui ne suffit pas pour effacer le syndrome d'influence et les hallucinations auditives intrapsychiques. Cependant, le patient ne veut pas d'un dosage à 4 mg, qu'il juge trop asthéniant.

En janvier et février 2002, M. D. est réhospitalisé pour une évaluation clinique et thérapeutique de ses troubles, ainsi qu'une amorce de prise en charge institutionnelle.

Si les phénomènes hallucinatoires et interprétatifs semblent diminuer sous traitement, on constate malheureusement l'apparition d'un repli sur soi, d'un isolement. Le discours est pauvre et flou, l'aspect du patient est figé. Le traitement par RISPERDAL[®] est réintroduit à 6mg, et l'humeur dépressive conduit à ajouter de la mirtazapine NORSET[®] 15 mg (2 le soir), antidépresseur à visée anxiolytique et sédative.

Dans les mois suivant l'hospitalisation, l'observance est toujours mauvaise: le patient ne supporte pas cette asthénie liée au traitement, ce qui le conduit à l'arrêter ou à diminuer la posologie de nouveau. De plus, le suivi de consultation après l'hospitalisation est irrégulier.

A partir du mois d'avril 2002, le patient rentre à l'hôpital de semaine, puis fin avril à l'hôpital de jour. Après un mois, l'équipe ne constate que peu de changements chez M. D.

② Hospitalisation au printemps 2003, en HDT

M. D. est hospitalisé pour récurrence délirante et sentiment de persécution vis-à-vis de sa famille. Il est plus calme mais très introverti, et méfiant. Il évolue de plus en plus sur un mode déficitaire.

De l'HALDOL[®] *per os* est prescrit pendant cette hospitalisation, puis devant l'amélioration clinique et une bonne tolérance à ce neuroleptique, il est décidé que la suite du traitement se fera par de l'HALDOL DECANOAS[®].

Le projet mis en place pour ce patient: après un mois et demi d'hospitalisation, le patient sort de l'hôpital et retourne à domicile, chez ses parents. L'été 2003, M. D. part en voyage dans son pays d'origine pour deux mois, et en septembre, une entrée aux Briords, centre de réinsertion socio-professionnelle, est envisagée (cf. troisième partie).

③ Ordonnance de sortie, mai 2003:

	matin	midi	soir
NOZINAN gouttes	50	50	100
LEPTICUR 10	1		
HEPT-A-MYL gouttes	30	30	30
HALDOL DECANOAS	5 amp. IM toutes les 4 semaines		

L'HEPT-A-MYL[®] est ajouté pour corriger l'hypotension (effet indésirable du neuroleptique).

④ Suivi de consultation

- En juin 2003, M. D. a un rendez-vous de consultation. La date a été choisie car c'est également le jour de l'injection du neuroleptique retard. Le psychiatre renouvelle l'ordonnance pour trois mois, avec:

	matin	midi	soir
NOZINAN gouttes	25	25	100
LEPTICUR 10	1		
HEPTAMYL gouttes	30	30	30
HALDOL DECANOAS	5 amp. IM toutes les 4 semaines		

- Consultation de septembre 2003

M. D. est très en retrait, il s'exprime plus facilement dans sa langue natale. Il décrit des "voix" dans sa tête. On note un apragmatisme important. Durant l'été, le traitement retard n'a pas été suivi. M. D. aurait consulté un professeur de psychiatrie lors de son séjour à l'étranger qui lui aurait prescrit du ZYPREXA®. Il souhaite continuer ce traitement.

Ordonnance: ZYPREXA® 10: 1 matin et soir
 TERCIAN® 25: ½ le soir

Depuis ce jour, M. D. a été revu deux fois en consultation. Il est toujours très apragmatique et souffre d'une anhédonie envahissante. Il serait d'accord pour aller au CATTP, qu'il doit contacter. Son traitement par ZYPREXA® est maintenu à raison de 15 mg/j.

Pour ce patient, l'instauration d'un traitement retard n'a pas été une avancée dans sa prise en charge. En effet, celui-ci n'a pas été suivi. Le patient est pour l'instant, plus compliant à un traitement oral. Le prescripteur a alors choisi de revenir à un traitement *per os* par neuroleptique atypique, pour lequel on peut espérer une meilleure action sur les symptômes négatifs de la maladie.

2. Exemple 2: Mme L.

① Histoire de la patiente

Madame L. (82 ans) n'a pas d'antécédents psychiatriques connus. L'apparition des troubles remonte à 2001, quelques semaines après le décès de son mari. Ces troubles n'ont pas nécessité de consultation spécialisée. Elle est admise à la suite d'une chute qui l'a conduite aux urgences, puis en psychiatrie.

Ses antécédents médico-chirurgicaux sont une prothèse totale de hanche (janvier 2003), de l'asthme, une hypertension ainsi qu'une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

② Hospitalisation en avril 2003, en HL

Mme L. est hospitalisée pour délire de persécution centré sur son voisinage, à mécanisme essentiellement hallucinatoire (hallucinations auditives et visuelles). A ceci s'ajoutent des interprétations délirantes sur des éléments présents et passés. La conviction délirante est inébranlable mais la patiente n'est pas opposée aux soins pour autant.

La patiente présente aussi un syndrome de Diogène (accumulation d'une multitude de choses), un état d'incurie et la maison est en délabrement. Il existe également quelques

éléments de détérioration des fonctions supérieures avec une désorientation temporelle et des troubles mnésiques.

Le diagnostic de démence est posé.

Le traitement mis en place pendant l'hospitalisation est le suivant:

	matin	midi	soir
HALDOL 5 r	Après augmentation		1,5
LEPTICUR 1	progressive		
PULMICORT	2		
SEREVENT			2
PRAXILENE 200	1		1
CORDARONE	1		
ALDACTONE 50	1		
DAFALGAN si besoin	2	2	2

Le neuroleptique est bien toléré, tant sur le plan physique que psychique. Devant une inobservance des traitements médicamenteux signalée par le médecin traitant, il est décidé un passage à l'HALDOL DECANOAS[®], 2,5 ampoules IM toutes les quatre semaines, ceci malgré son âge. En effet, la mise en place d'un traitement retard est souvent plus réfléchie chez les personnes âgées: la tolérance est effectivement moins bonne. Mais l'HALDOL[®] *per os* est bien toléré chez cette patiente, l'observance d'un traitement retard sera meilleure, et ce traitement est facile à gérer au domicile ou en maison de retraite (injections espacées).

La première injection a lieu mi-avril 2003.

La sortie de l'hôpital est envisagée au bout de trois semaines avec un suivi de secteur comportant des visites à domicile, une demande de curatelle ainsi qu'une aide-ménagère. Une prise en charge en ALD (Affection de Longue Durée) ainsi qu'une demande pour l'APA (Allocation Perte d'Autonomie) sont également effectuées.

Le traitement a permis la disparition des mécanismes hallucinatoires mais la conviction présente sur les éléments déjà vécus par la patiente, reste inébranlable.

③ Consultation de mai 2003

Le contact est bon mais pour Mme L., les individus en cause (dans ses hallucinations) viennent toujours dormir dans sa maison, voler ses affaires... Elle songe à installer des caméras. Le comportement et le reste du discours sont adaptés.

Le traitement est renouvelé à hauteur de 2,5 ampoules toutes les 4 semaines d'HALDOL DECANOAS[®] ainsi que 2 mg/j d'HALDOL[®] *per os*, en complément, si besoin.

Mme L. a ensuite été hospitalisée, en juin, dans le service de psychogériatrie de l'hôpital Bellier. Elle réside actuellement en long séjour à Beauséjour. Depuis, elle n'a pas eu recours à un service de psychiatrie.

3. Exemple 3: Mme C.

① Histoire de la patiente

Mme C. (49 ans) est une schizophrène, hospitalisée la première fois en 1984. Depuis, en raison d'un échappement thérapeutique ou d'une mauvaise observance, les ré-hospitalisations sont quasi continues. Des antécédents de tentatives de suicide, de type défenestration, et automutilation sont présents. Ses traitements antérieurs sont:

dates	prescription
1998	CLOPIXOL AP 300 mg tous les 15 jours TERCIAN 400 mg/j DEROXAT 40 mg/j

Mais une majoration de la symptomatologie délirante dans le cadre de sa psychose chronique, implique de modifier le traitement:

dates	prescription
2000	HALDOL DECANOAS 5 amp. toutes les 4 semaines TERCIAN 150 mg/j
Été 2002	RISPERDAL 8 mg/j HALDOL DECANOAS 6 amp. toutes les 4 semaines RIVOTRIL 4 mg/j

En septembre 2002, la patiente est hospitalisée pour un syndrome de persécution et un automatisme mental. Ceci amène à instaurer un traitement par ZYPREXA[®].

dates	prescription
Sept 2002	ZYPREXA 15 mg/j HALDOL DECANOAS 6 amp. toutes les 4 semaines RIVOTRIL 45 gouttes/j

② Hospitalisation de mars à début juillet 2003

Une nouvelle hospitalisation devient nécessaire devant la recrudescence des idées délirantes, l'errance, et les troubles du comportement de Mme C.

A l'entrée, elle présente un délire riche, polymorphe dans ses mécanismes (intuition, imagination, hallucinations) et ses thèmes (mégalomanie, enfantement, persécution, influence), avec un syndrome dissociatif. Elle est tourmentée, angoissée et ambivalente vis-à-vis de sa famille. Les propos de Mme C. sont difficilement compréhensibles. Par ailleurs, elle s'alimente peu et refuse son traitement *per os*, elle veut une injection. Une semaine plus tard, elle est toujours délirante et le sommeil est difficile.

③ Traitement:

date	médicament	matin	midi	16 h.	soir	coucher
Jour J	HALDOL 5 TERCIAN gouttes	1 25	1 25		1 50	
J+2	RIVOTRIL gouttes ZYPREXA 10	V 1	V		X 1	
J+11	RIVOTRIL gouttes THERALENE	X	X		XV	50+50 SB

SB: si besoin

Dix jours après sa mise en place, le ZYPREXA[®] est arrêté. Il s'en suit trois jours sans neuroleptique. Après un essai *per os* d'halopéridol, l'HALDOL DECANOAS[®] est injecté, à raison de 6 ampoules. Si Mme C. se sent angoissée, elle peut demander aux infirmiers un supplément d'HALDOL[®] 2%, XX gouttes maximum.

Cependant, plusieurs semaines après, les dyskinésies et autres mouvements involontaires anormaux ne permettent pas de continuer ce traitement. De plus, la symptomatologie ne s'est pas amendée malgré le traitement. L'HALDOL DECANOAS[®] doit être arrêté. Il est alors entrepris un traitement par LEPONEX[®] (après l'avoir convaincue d'un traitement oral et non par voie IM).

Actuellement, Mme C. est traitée par LEPONEX[®]. L'efficacité thérapeutique, et la bonne tolérance du traitement par cette patiente, ont permis une amélioration clinique significative, avec une critique partielle des idées délirantes. Mme C. a ainsi repris des activités, laissées de côté depuis un certain temps.

Elle a donc quitté le service. Elle revient chaque semaine pour une consultation, une NFS et une prescription de LEPONEX[®]. Il a également été mis en place des visites à domicile et des activités au CATTP.

Pour cette patiente qui voulait absolument un traitement retard, il n'a pas pu être possible de continuer dans cette voie des NAP. Devant un manque d'efficacité thérapeutique des molécules disponibles sous forme retard ainsi que la présence d'importants troubles neurologiques, il a fallu instaurer un traitement par LEPONEX[®].

Les NAP montrent là leurs limites, tous les neuroleptiques n'existant pas sous forme retard. Dans le cas du LEPONEX[®], il ne pourrait exister sous forme à libération prolongée, étant donné ses effets indésirables hématologiques et la surveillance stricte que cela impose.

4. Exemple 4: M. P.

① Histoire du patient

M. P. (24 ans) n'a pas d'antécédents psychiatriques, mais souffre d'une épilepsie contrôlée par carbamazépine TEGRETOL[®] et lamotrigine LAMICTAL[®].

② Hospitalisation printemps 2003, 2 mois, HL

M. P. souffre d'une psychose infantile, il est hospitalisé pour troubles du comportement. Il réside en foyer d'accueil spécialisé depuis janvier 2003. En trois semaines, il a fait quatre passages à l'acte hétéro-agressifs (envers le personnel et les résidents du foyer). Il fait preuve d'une importante intolérance à la frustration.

M. P. est traité par tiapride TIAPRIDAL[®] (neuroleptique sédatif, n'existe pas sous forme retard). Ce traitement est alors progressivement arrêté et remplacé par du CLOPIXOL[®], en gouttes, dans le but de mettre en place le CLOPIXOL[®] AP. Quelques jours après, celui-ci est instauré à 200 mg, toutes les deux semaines.

③ Traitement à la sortie (début mars):

	matin	midi	soir
TEGRETOL LP 400	1		1
LAMICTAL 100	1		2
RISPERDAL 4 mg	½		1
LEPTICUR 10	1		
CLOPIXOL AP	300 mg toutes les 2 semaines		

④ Suivi de consultation

Les injections ont lieu à chaque consultation, toutes les deux semaines environ, depuis début mars.

- Consultation mi-mars: l'injection a lieu ce jour. La semaine passée hors de l'hôpital s'est bien déroulée.

- 2 mois plus tard, la consultation neurologique ne révèle pas d'anomalie. Cependant, M.P. a fait deux crises d'épilepsie depuis sa sortie. Un rendez-vous avec le neurologue est prévu, pour ajuster la posologie du traitement anticonvulsivant. Le traitement est alors modifié, avec une augmentation du LAMICTAL® à 200 mg deux fois par jour.

Par ailleurs, les deux mois passés au foyer se sont bien déroulés. Il n'y a pas eu de crises de violence ni d'agressivité. Il existe cependant, des troubles du comportement (il jette ses chaussures sur les voitures). M. P. attribue cela au fait que ses parents ne viennent pas tous les jours le chercher au foyer (M. P. a uniquement une permission d'un week-end tous les 15 jours chez ses parents).

- Mi-juin: le patient n'a pas fait de nouvelles crises épileptiques dans la journée (qu'en est-il la nuit?). Cependant, les yeux de M. P. plafonnent, surtout le soir. Le LEPTICUR® est alors augmenté à un matin, un soir.

A l'injection suivante, les yeux ne plafonnent plus, le traitement est maintenu tel quel.

- Mi-juillet: sur le plan comportemental, les crises d'agitation, d'agressivité et d'angoisse se présentent de plus en plus tôt avant l'injection, à raison de plusieurs fois par jour. Ceci conduit à instaurer un traitement de CLOPIXOL[®] en gouttes, à la demande: 5 gouttes renouvelables 2/j pendant la semaine précédent l'injection.

Début août, lors d'une période d'agitation et d'agressivité, le personnel du foyer administre à M. P. 5 gouttes de CLOPIXOL[®], 3 fois dans la journée, mais sans grand résultat. A la consultation suivante, le CLOPIXOL[®] AP est augmenté à 400 mg tous les 15 jours.

- Fin août: on note une amélioration du comportement depuis l'augmentation de posologie. Par ailleurs, les yeux plafonnent les quelques jours suivant l'injection: le LEPTICUR[®] est augmenté pendant cette période.

Actuellement, M. P. présente toujours quelques comportements agressifs (coups de pied, par exemple), mais bien inférieurs aux troubles antérieurs. Il est toujours traité par CLOPIXOL[®] AP, mais la posologie a dû être augmentée à 600 mg, toutes les deux semaines. En mars, cela fera un an qu'il est soigné par un neuroleptique retard.

V. Les essais cliniques d'un nouveau neuroleptique retard: le RISPERDALCONSTA[®] LP

1. Le RISPERDALCONSTA[®] LP (44)

1.1. Présentation

Le RISPERDALCONSTA[®] LP constitue une double nouveauté. D'une part, c'est le premier et l'unique neuroleptique atypique formulé pour avoir une action retard, d'autre part, cette action n'est pas due à une estérification du neuroleptique en milieu huileux, mais à une encapsulation du produit dans des microsphères, en milieu aqueux (77). En effet, la rispéridone ne contient pas de groupement hydroxyle libre permettant une estérification (11).

Cette forme de rispéridone est présentée sous forme d'une poudre et d'un solvant (en seringue pré-remplie), pour suspension injectable. Il existe trois dosages: 25 mg, 37,5 mg et 50 mg pour 2 mL de solvant. Chaque boîte contient le nécessaire pour une injection.

Les microsphères sont constituées d'un polymère biodégradable de chaînes d'acide glycolique et d'acide lactique (le 7525 DL JN1 [poly-(d,l-lactide-co-glycolide)]), le tout constituant une poudre à l'œil nu. Extemporaneément (jusqu'à quelques heures auparavant), la poudre est mise en suspension dans un solvant aqueux, ce qui permet la reconstitution de la suspension injectable.

Quant au solvant, il est constitué d'acide citrique anhydre, de phosphate disodique dihydraté, de polysorbate 20, de carmellose sodique, de chlorure et d'hydroxyde de sodium, dans de l'eau pour préparations injectables.

La poudre et le solvant se conservent deux ans, au réfrigérateur, à l'abri de la lumière. Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit devrait être administré immédiatement.

Les instructions pour la manipulation du produit sont présentées Annexe 4.

1.2. Indications

La rispéridone microsphères est indiquée dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques, en relais d'un traitement antipsychotique sous rispéridone par voie orale.

1.3. Propriétés pharmacocinétiques

✓ Libération

Quand le produit est injecté, l'hydratation du polymère et une hydrolyse permettent à celui-ci de se déliter, et ainsi de libérer le principe actif. Cette étape dure trois semaines (et explique la nécessité d'une couverture par RISPERDAL® pendant ce temps).

Pendant ces trois semaines, le produit n'est pas du tout actif. Le profil plasmatique de libération montre une faible libération initiale, qui est due à la libération du principe actif situé à la surface des microsphères. Cette quantité représente 1% de la dose totale et ne

permet pas d'atteindre la concentration active. Suivent alors trois semaines de latence, puis la concentration plasmatique augmente rapidement. La phase de libération se poursuit pendant les 4^{ème} à 6^{ème} semaines et se termine à la 7^{ème} semaine. Le pic plasmatique est obtenu à la 4^{ème} ou 5^{ème} semaine (cf. Figure 30).

Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont stables pendant quatre à six semaines suivant la dernière injection (les injections ont lieu toutes les deux semaines).

Le volume de distribution de la rispéridone est de 1 à 2 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90 % pour la rispéridone, et de 77 % pour la 9-hydroxy-rispéridone.

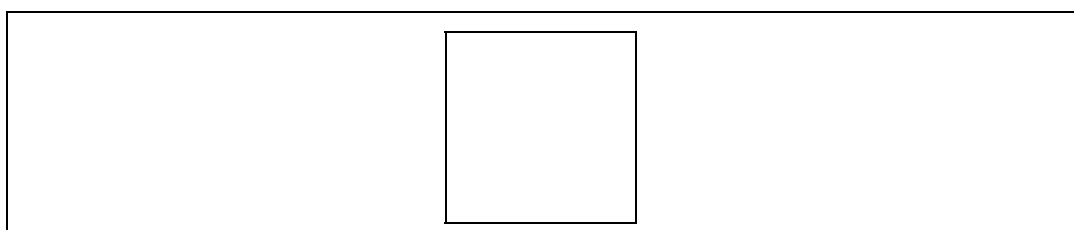


Figure 30: Profil pharmacocinétique du RISPERDALCONSTA® L.P.: concentration plasmatique en fonction du temps (11).

✓ Métabolisation et élimination

Après délitement du polymère, la molécule libérée est la rispéridone. Elle va donc être métabolisée et éliminée de la même manière que pour le RISPERDAL®. 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. Elle est également métabolisée par N-déalkylation.

La phase d'élimination est terminée 7 à 8 semaines environ après la dernière injection.

1.4. Posologie et administration

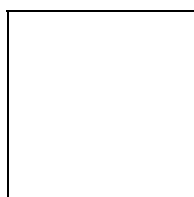
Pour des raisons pharmacocinétiques, l'administration de la rispéridone par voie orale à posologie efficace, doit être poursuivie pendant les trois premières semaines de traitement par RISPERDALCONSTA® LP (cf. Figure 30).

Le RISPERDALCONSTA® LP est administré toutes les deux semaines, par injection intramusculaire profonde, dans le muscle fessier, tout comme les autres neuroleptiques retard.

La posologie habituelle est de 25 mg, et la posologie maximale ne doit pas dépasser 50 mg toutes les deux semaines. Le dosage peut être déterminé en fonction de la dose de rispéridone nécessaire par voie orale (cf. Tableau 18).

La posologie initiale est réévaluée après quatre semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée. Comme il existe un délai de trois semaines entre la modification posologique et l'effet clinique, en cas de réponse clinique insuffisante quatre semaines après cette modification, la posologie pourra être augmentée une nouvelle fois.

Tableau 18: Equivalence posologique entre la rispéridone orale et le RISPERDALCONSTA® L.P. (44)



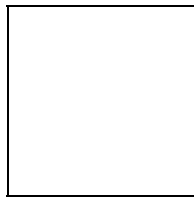
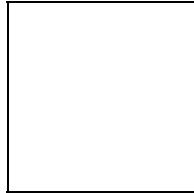
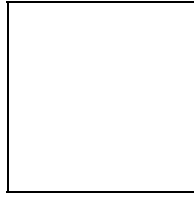
Cette forme de rispéridone n'est pas recommandée chez le sujet âgé, le sujet atteint d'insuffisance hépatique ou rénale, compte tenu de l'absence de données suffisantes de sécurité d'emploi. Cependant, si une dose orale quotidienne de 2 mg est bien tolérée, une administration de 25 mg toutes les deux semaines est possible.

Ce médicament ne doit pas non plus être utilisé chez la femme allaitante. De plus, il est réservé à l'adulte (car il n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de quinze ans).

1.5. Interactions et précautions d'emploi

Les interactions médicamenteuses, effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi sont similaires à ceux observés avec la rispéridone par voie orale, et sont brièvement rappelés dans les tableaux suivants.

Tableau 19: Effets indésirables, interactions médicamenteuses et mises en garde concernant la rispéridone.



Les études déjà effectuées sur ce produit seront détaillées plus avant, mais globalement, la plupart des patients signalent que l'injection n'est pas douloureuse (11) (24) (40).

D'autres études ont cherché à montrer la satisfaction des patients traités par rispéridone microsphères. Il a été prouvé que cette satisfaction augmentait (11). Les patients, comme les soignants, voient une amélioration de leur qualité de vie (64).

Début octobre 2003, le RISPERDALCONSTA[®] L.P. était inscrit en liste I des substances vénéneuses, et n'était pas remboursé par la sécurité sociale, mais une demande est à l'étude. Le produit n'est pas encore commercialisé dans les officines.

2. Les essais cliniques

L'efficacité de ce médicament dans le traitement des troubles psychotiques a été établie dans une étude contrôlée versus placebo, et versus rispéridone orale, de 12 semaines chez des patients adultes psychotiques stabilisés, hospitalisés ou ambulatoires, ayant un diagnostic de schizophrénie répondant aux critères du DSM IV (22). L'efficacité et la tolérance à long terme (50 semaines) ont également été étudiées dans une étude en ouvert chez des patients psychotiques stables.

Durant ces études, la rispéridone microsphères est injectée toutes les deux semaines, en intramusculaire. Une poursuite de la prise orale de rispéridone a lieu pendant trois semaines

suivant la première injection, ceci pour garder un taux plasmatique satisfaisant en principe actif (24).

Plusieurs essais cliniques, en double aveugle, sont d'ores et déjà terminés, et ont conclu à son efficacité et à sa sécurité (24) (40), tandis qu'une étude est en cours, notamment dans le service hospitalo-universitaire de psychiatrie de Nantes (SHUPPM) (cf. exemples au IV.3). Elle vise en partie à étudier les switchs directs, c'est-à-dire le passage d'un neuroleptique retard administré auparavant au patient, au RISPERDALCONSTA® LP.

2.1. Etude de Eerdeken M, Fleischhacker WW, Xie Y, Gefvert O (24).

Cette étude, multicentrique, se déroule sur une année, incluant 725 patients stabilisés, dont 85% de schizophrènes et 15% de troubles schizo-affectifs. Les neuroleptiques utilisés auparavant chez ces patients ont été retirés et remplacés par de la rispéridone orale à une posologie allant jusqu'à 6 mg/j, pendant deux semaines. Des doses variables de rispéridone microsphères (25, 50 ou 75 mg) sont injectées toutes les quinze semaines, et ce jusqu'à la cinquantième semaine. La rispéridone orale a bien été poursuivie pendant trois semaines après la première injection.

L'efficacité a été déterminée par les changements obtenus sur le score total de l'échelle PANSS. Le score total fut significativement réduit sur tous les points.

L'étude a pu être menée jusqu'à son terme (un an) pour 65,4% des patients. Seulement 5% des patients stoppèrent l'étude à cause des effets secondaires. Les 30% restants englobent les patients qui ont pu abandonner l'étude pour non compliance, non consentement de leur tutelle, ou bien devant une rechute sous traitement.

Les plus fréquents cas d'effets indésirables furent: l'anxiété (25%), une insomnie (23%), une dépression (16%), des maux de tête (13%), une hyperkinésie (12%), ou des rhinites (11%). Il a été noté que:

- le taux global d'effets extrapyramidaux fut de 25,7%.
- Aucune anomalie pertinente n'a pu être observé sur une modification de l'espace QT.
- La plus grosse prise de poids a été de 2,7 kgs sur les cinquante semaines.
- Les réactions locales liées à l'injection furent minimales et plus de 70% des patients n'ont pas rapporté la douleur sur l'échelle.

Cette étude a montré que la rispéridone microsphères était bien tolérée, et même chez les patients stabilisés, des progrès thérapeutiques ont pu avoir lieu. Par ailleurs, la plus grosse prise de poids n'est que de 2,7 kgs sur un an (Il n'est pas précisé si les patients ont eu un suivi nutritionnel pour limiter une éventuelle prise de poids).

2.2. Etude de Kane J, au Hillside Hospital de Glen Oaks, New York, USA (30).

Il a été inclus 370 patients schizophrènes stabilisés dans cette étude clinique, randomisée et en double aveugle. Le même protocole fut appliqué par rapport à l'étude ci-dessus, mais la rispéridone orale a été prescrite jusqu'à 4 mg/j. Pendant douze semaines, les patients ont reçu soit un placebo, soit la rispéridone microsphères à 25, 50 ou 75 mg.

Sur la PANSS, l'amélioration a été plus importante pour le groupe recevant la rispéridone: une amélioration de plus de 20% en fin d'étude a été noté pour 47%, 48% et 39% des trois sous groupes recevant la rispéridone, contre 17% dans le groupe placebo.

Cela montre qu'une dose supérieure à 50 mg n'apporte apparemment pas de bénéfice supplémentaire.

Au niveau des effets indésirables, l'incidence des effets extrapyramidaux a été similaire entre le groupe placebo et celui recevant 25 mg, mais plus importante chez les patients recevant 50 ou 75 mg. Il en a été de même pour les effets indésirables cardiaques et métaboliques (entre les quatre groupes). En moyenne, il n'a pas été rapporté de douleur au niveau du site d'injection dans plus de 80% des cas.

Cette étude a montré que la rispéridone microsphères est bien tolérée et fourni un soulagement ou une amélioration continue des symptômes, sur une période de trois mois.

L'ensemble des essais cliniques concernant la rispéridone microsphères a conclu à son efficacité, ainsi qu'à sa tolérance, par rapport à un placebo et/ou à de la rispéridone *per os*. Concernant l'efficacité, il s'agissait de savoir si la galénique de l'encapsulation en microsphères était efficace. En effet, une fois la rispéridone libérée, son action est connue et a déjà été démontrée lors de la mise sur le marché du RISPERDAL®.

Quant à la tolérance, il n'y aurait que peu d'effets indésirables liés à l'injection du produit. Toutefois, il doit être gardé à l'esprit que la rispéridone entraîne des effets indésirables comme

une prise de poids, une hyperprolactinémie (cf. p. 116), etc., même si ces études n'ont pas insisté sur ce point, ces données étant déjà connues.

3. Exemples concernant l'essai clinique au SHUPPM de Nantes

Lors de cette étude, l'unité d'hospitalisation du SHUPPM où j'ai effectué mon stage, a inclus cinq patients. Parmi eux, deux abandons ont été constatés: M. P. est sorti de l'étude par refus de consentement de son organisme de tutelle, et M. D. est sorti pour non compliance au traitement. Il n'y a donc eu que 3/5 des patients qui ont pu mener l'étude jusqu'à son terme.

3.1. Exemple 5: M. P.

① Histoire du patient

M. P. (32 ans) est suivi depuis 1990 pour une schizophrénie paranoïde. Sa première hospitalisation est liée à des troubles du comportement et à la présence d'idées délirantes.

Contexte: M. P. est placé en bas âge en foyer puis en famille d'accueil. À onze ans, il retourne chez son père, alcoolique, aujourd'hui décédé, puis est placé en foyer pendant six ans. Il n'a, par ailleurs, aucun contact avec sa mère.

En 1991, il intègre le centre des Orphelins d'Auteuil. En 1992, des réhospitalisations fréquentes ont lieu et une chimiorésistance, même au LEPONEX[®], apparaît. Les centres Esper, des Briords puis de Billiers sont mis en échec par le patient (cf. troisième partie).

Par ailleurs, on note des crises d'asthme épisodiques.

Pour ce patient, les médecins sont confrontés à un triple problème :

- une mauvaise observance
- une mauvaise tolérance des neuroleptiques classiques (nombreux effets indésirables)
- l'usage de toxiques tels que du haschich et de l'alcool.

Pendant cette décennie, son traitement neuroleptique évolue de la manière suivante:

dates	Prescription neuroleptique
Mai 90 à février 92	FLUANXOL
Février 92 à 95	HALDOL DECANOAS
1995	SOLIAN et LOXAPAC

② Hospitalisation en 2003

En début d'année, le patient est de nouveau hospitalisé. Au niveau psychiatrique, M. P. présente un fond de persécution, et rapidement peuvent apparaître des signes de désorganisation psychique. La forme orale de RISPERDAL[®] est bien tolérée. M.P. est alors inclus dans le protocole d'étude de la rispéridone microsphères.

Mais au printemps, M. P. doit sortir de l'étude car sa tutrice ne veut pas cosigner le consentement. Le patient est exclu sous le motif de "violation grave". Le RISPERDAL[®] *per os* est alors réintroduit.

③ Consultations

- Début juin: M. P. est à l'hôtel thérapeutique depuis un mois. Le contact est bon, le patient est calme, la discordance discrète. Cependant l'observance du traitement est fluctuante. De plus, il consomme de l'alcool épisodiquement.

Le traitement est à ce jour:

	matin	midi	soir
RISPERDAL 4 mg			1
ATARAX 100	½	½	1

- Un mois plus tard, M. P. se sent bien. Rien de particulier n'est à signaler. Mais 2 semaines après, le traitement est modifié pour prendre en considération l'anxiété du patient et corriger quelques troubles neurologiques indésirables:

	matin	midi	soir
RISPERDAL 4 mg			1
TERCIAN 25	1	1	2
LEPTICUR 10	1		

- Les consultations de juin et juillet se déroulent bien : le contact est bon, la discordance est limitée.

- Début août, M. P. est rappelé à l'ordre pour la prise de son traitement (la fluctuation de l'observance est influencée par des prises épisodiques d'alcool) et le maintien de ses activités au CATTP. Quelques jours après, M. P. quitte précipitamment l'hôtel, à la suite d'une altercation avec un autre patient. Il demande alors une solution d'hébergement.

Il semble incurable, discordant et présente une symptomatologie délirante à mécanisme hallucinatoire. A la suite d'une consultation avec son médecin, il intègre l'hôpital de semaine. Il est finalement hospitalisé à temps plein, d'octobre à mi-décembre. Actuellement, M. P. bénéficie d'un logement à l'hôtel thérapeutique, va au CATTP, et vient toutes les deux semaines dans le service pour une consultation et une injection de RISPERDALCONSTA® LP à 50 mg. En effet, à la suite d'une autorisation de précommercialisation par le laboratoire Janssen Cilag, M. P. bénéficie à nouveau de ce traitement.

Cet exemple permet d'appréhender le problème du consentement à un essai clinique. En effet, d'un côté les laboratoires imposent l'accord de la tutelle ou de la curatelle pour se prémunir d'éventuels problèmes juridiques. De l'autre côté, certains gérants de tutelles ou curatelles considèrent qu'ils n'ont pas à prendre de décision concernant la santé du patient, car leur rôle se limite à la gestion des biens.

Ceci a donc empêché M. P. de bénéficier d'un traitement (pendant plusieurs mois), qui lui aurait été sans nul doute bénéfique.

3.2. Exemple 6: M. D.

① Histoire de sa maladie

M. D. (23 ans) souffre d'une schizophrénie indifférenciée avec phase délirante à thème de persécution, qui l'a conduit à se faire hospitaliser dans sa ville d'origine. Il a un sentiment diffus de danger d'agression de la part du conjoint de sa sœur, chez qui il vit maintenant. La relation avec sa sœur est conflictuelle: "elle veut tout décider". Selon lui, "les autres mentent".

Il tient également un discours sur la pureté des objets et des gens, qui entraîne des troubles du comportement. Il est méfiant vis-à-vis de son entourage, et agressif verbalement. Il existe un risque de passage à l'acte hétéroagressif. L'activité délirante est importante mais exprimée avec une certaine réticence.

De plus, M. D. n'est pas compliant au traitement.

② Hospitalisation début 2003, 2 mois, en HDT

M. D. est hospitalisé pour une décompensation psychotique. Ce patient a une personnalité de structure paranoïaque, présentant une psychorigidité et une méfiance majeure, et des troubles du comportement qui en découlent.

M. D. a fugué de chez sa sœur en décembre. Depuis, il errait dans la rue. Il a agressé une personne âgée et lui a volé son argent. Arrêté et enfermé à la maison d'arrêt, il a mis le feu à

sa cellule. Le patient est très sthénique et délirant à son arrivée, nécessitant une mise en chambre de soins intensifs (CSI).

La dégradation de la relation du patient avec son entourage ainsi que ses troubles du comportement laisseraient penser à la présence d'un fond délirant à thème de persécution. Il est alors associé un neuroleptique incisif, susceptible d'être administré ensuite en retard : l'HALDOL[®], à un neuroleptique sédatif en raison de la sthénicité du malade : le NOZINAN[®].

Devant l'apparition d'effets indésirables à type de douleurs musculaires et de troubles visuels, le traitement est progressivement modifié, avec l'instauration d'un neuroleptique atypique: le RISPERDAL[®]. Celui-ci est bien toléré malgré une ouverture d'appétit et donc une prise de poids, qui ne gêne pas le patient.

Il est proposé à M. D. de prendre le même traitement, mais sous forme retard. Il rentre donc dans l'étude du RISPERDALCONSTA[®] LP. Mi-février, la visite 1 marque l'inclusion dans le protocole de la rispéridone microsphères. L'entretien est rassurant sur le plan clinique. Les idées délirantes ont disparu et le patient est calme et confiant. La tolérance à la rispéridone (6 mg/j) est bonne, malgré la prise de poids.

Quelques jours après, la sortie est envisagée.

③ Ordonnance de sortie

	matin	midi	soir
RISPERI Pendant 3 semaines			6 mg
LEPTICUR 10	1		
SULFARLEM S25 SB	2	2	2
DAFALGAN SB	2	2	2
Rispéridone microsphères	25 mg IM toutes les 2 semaines		

SB: si besoin

④ Suivi de consultation

- Mi-mars: M. D. ne présente pas de trouble confusionnel, ni de troubles du cours ou du contenu de la pensée. On note une bonne tolérance du traitement injectable. M. D. se plaint cependant, de douleurs musculaires. Par ailleurs, on ne connaît pas l'observance réelle du traitement *per os* (RISPERDAL[®]).

- Fin mars: M. D. exprime sa colère et veut arrêter le traitement retard, il n'est plus compliant au traitement. Il ne se présente pas pour l'injection qui devait avoir lieu début avril.

- 2 semaines après (mi-avril): M. D. vient à la consultation accompagné de sa sœur, qui précise que son frère est moins bien. Il présente de l'anxiété et des troubles du sommeil. Il a un déni partiel de ses troubles psychiatriques. M. D. doit sortir de l'étude car il ne s'est pas présenté pour l'injection la semaine passée. Le relais se fait donc par 4 mg de RISPERDAL[®] en gouttes, le soir.

- 4 jours plus tard: M. D. est hospitalisé pour quelques jours, dans le cadre d'une recrudescence délirante, et pour une réintroduction du RISPERDAL[®] à 6 mg/j. Ceci permet une amélioration du contact ainsi qu'un arrêt de la symptomatologie délirante. Il lui est également rappelé les effets délétères du cannabis (qu'il consomme) sur sa santé. Le patient est encore ambivalent mais progresse dans sa critique.

Après ces quelques jours, son traitement est:

	matin	midi	soir
RISPERDAL gouttes			6 mg
XANAX 0,5	1	1	1
IMOVANE 7,5 SB			1

Quelques temps après, M. D. doit se rendre au tribunal, pour le jugement des délits qui lui sont reprochés (vol du sac d'une personne âgée, incendie de sa cellule à la maison d'arrêt notamment). Depuis, M. D. a été reconnu coupable et il purge sa peine en prison.

Cet exemple permet d'aborder le problème de l'observance au traitement. En effet, M. D. n'a pas été plus compliant avec un traitement retard: il ne s'est pas présenté pour recevoir l'injection, et cela malgré une bonne efficacité thérapeutique et une bonne tolérance.

3.3. Exemple 7: Mme D.

① Histoire de la patiente

Cette patiente (75 ans), mariée, 3 enfants, a été hospitalisée plusieurs fois entre 1962 et 1982 dans le cadre d'un trouble schizo-affectif.

Ses antécédents médico-chirurgicaux sont: un cancer de l'utérus, de l'hypertension, une pneumonie, ainsi que des varices opérées.

En 2001, Mme D. est sous MODECATE® 75 mg, toutes les 3 semaines. Le traitement est ensuite interrompu sur désir de la patiente et devant l'absence d'une récurrence délirante. Par ailleurs, cette patiente ne prend pas de thymorégulateur.

② Hospitalisation début 2003, un mois, HL

Mme D. est admise au SHUPPM pour état maniaque dans le cadre d'un trouble schizo-affectif. À son entrée, la patiente présente les signes suivants:

- Des propos plus ou moins délirants, sur le thème de la persécution
- Une logorrhée
- Des troubles de l'attention, une fuite des idées (racisme, clonage...)
- Une tachypsychie et des jeux de mots, une humeur plutôt euphorique
- Est calme, coopérante, a une bonne orientation temporo-spatiale,
- Elle dort 5 heures par nuit

③ Traitement

Dès le premier jour, un traitement thymorégulateur est mis en place avec du DEPAKOTE® 500, 1 le soir, accompagné d'un antipsychotique (ZYPREXA®).

Au bout d'un mois, on note une bonne stabilité thymique avec régression des éléments maniaques. Il n'y a plus d'éléments délirants réactualisés.

Mme D. est d'accord pour un traitement retard, d'où une inclusion (visite 1 effectuée fin février 2003) dans le protocole d'étude sur la rispéridone microsphères, avec une injection de 25 mg en IM ce jour. Le lendemain, la patiente retourne à domicile. Un projet d'aide-ménagère est mis en place, ainsi qu'une mesure de sauvegarde de justice (cf. troisième partie).

Remarque: les "visites" correspondent à des consultations entre le psychiatre et le patient. Elles ont lieu tous les deux ou trois mois. C'est l'occasion de faire un bilan complet sur l'efficacité et la tolérance du traitement. Les résultats sont ensuite communiqués au laboratoire à l'origine de l'essai clinique.

Son traitement est le suivant:

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Au long cours TENORMINE 100	1				

HYZAAR 50	1				
TANAKAN	1	1		1	
OGAST 15					1

Au niveau de la prise en charge psychiatrique:

	matin	midi	16 h	soir	coucher
fin janv.03					
DEPAKOTE 500				1	
IMOVANE 7.5					1
RIVOTRIL gouttes	5	5			5
ZYPREXA 10 mg				1	
TERCIAN 25 mg SB	1	1		1	

Le RISPERDAL[®] est administré à 2 mg le soir pendant 5 jours puis est augmenté à 4 mg. En parallèle, le ZYPREXA[®] est arrêté le jour du passage à 4 mg de rispéridone.

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Mi - fév. 03					
DEPAKOTE 500				1	
IMOVANE 7.5					1
RIVOTRIL gouttes	5	5			5
RISPERDAL sol. buv.				4 mg	
TERCIAN 25 mg SB				1	

	matin	midi	16 h	soir	coucher
fin fév. 03					
DEPAKOTE 500				1	
IMOVANE 7.5 SB					1
RISPERDAL 4 mg					1
Rispéridone microsphères	25 mg IM tous les 14 jours				

Le RISPERDAL[®] à 4 mg va être encore administré pendant 3 semaines (cf. protocole de l'étude).

④ Suivi de consultation

- La deuxième injection de rispéridone a lieu 15 jours après sa sortie. L'arrêt du RISPERDAL[®] *per os* est donc prévu dans une semaine.

- Visite 2, fin mars: le contact avec la patiente est bon. Il n'y a pas de délire ni de ralentissement psychomoteur. Le sommeil est cependant parfois mauvais, et Mme D souffre de quelques crampes. La troisième injection a lieu ce jour.

- Une semaine après: Mme D. présente une bonne stabilité thymique, un bon sommeil, une bonne observance du traitement ainsi qu'une bonne tolérance. Elle n'a pas de troubles du contenu de la pensée.

- Début mai, l'HYZAAR[®] est arrêté ainsi que l'IMOVANE[®], qui ne lui convenait pas pour dormir. Le traitement devient:

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Mai 2003					
TENORMINE 100	1				
COAPROVEL 300	1				
TANAKAN	1	1		1	
OGAST 15					1
DEPAKOTE 500				1	
TEMESTA 1 mg					1
Rispéridone microsphères	25 mg IM tous les 14 jours				

- Visite 3, le 20 mai

Mme D. présente une bonne stabilité thymique, ses propos sont cohérents. Le sommeil est stabilisé. Le TEMESTA[®] est pris de façon ponctuelle. Les crampes au niveau de la nuque ont disparu. La patiente fait état de quelques troubles de l'équilibre très discrets.

Le suivi de consultation a lieu toutes les deux semaines. L'injection de rispéridone microsphères est réalisée dans l'intervalle (entre deux consultations).

- Visite 4, fin août

La patiente décrit un apaisement franc les jours suivant l'injection. Sa prise de poids s'élève à deux kilos. Par ailleurs, elle souffre de cystites chroniques, quasiment tous les mois. Elle se plaint également d'une surdité qui s'aggrave côté gauche (Mme D. a 75 ans). Elle dit être un peu plus nerveuse les quelques jours précédant l'injection.

Chez cette patiente, l'étude de la rispéridone microsphères a pu être menée sans interruption depuis un an. Elle continue à venir toutes les deux semaines pour ces injections dans le service. Malgré son âge, la tolérance est bonne.

3.4. Exemple 8: M. T.

① Histoire du patient

Depuis l'âge de 17 ans, M. T. présente une instabilité comportementale, agrémentée d'une prise irrégulière de toxiques, et ponctuée de passages à l'acte à type de vandalisme et de violences familiales. Ces épisodes de violence ont déjà conduit à des sanctions pénales et à une hospitalisation de quelques jours en 1997.

En 1999, il est hospitalisé en HDT pour comportement hétéro-agressif dirigé contre ses objets personnels et contre son entourage familial. Depuis, il est régulièrement hospitalisé pour des décompensations psychotiques.

Début 2003, M. T., 28 ans, souffre d'une nouvelle décompensation psychotique à prévalence hallucinatoire, dans ce contexte de schizophrénie, avec une consommation de cannabis mais aussi d'ecstasy, de champignons hallucinogènes et de LSD.

Ces antécédents médico-chirurgicaux sont: une appendicectomie et une fracture de la clavicule gauche.

② Hospitalisation de février à début juillet 2003

M. T. est hospitalisé dans le cadre de sa schizophrénie, à la suite d'une fugue du centre de réadaptation des Briords, où il résidait depuis fin 2002 (il dit ne pas aimer l'atelier "espaces verts"). A son arrivée, il n'a pas conscience de son état de santé: le déni des troubles est massif.

Le patient est calme, sans troubles du comportement, a une bonne compréhension, et sa thymie est correcte. Cependant, sa schizophrénie est déficitaire, et il présente un ralentissement idéo et psychomoteur. Ses hallucinations visuelles (il voit des yeux dans les serrures) et auditives (il entend des voix), ont lieu le soir, et durent jusqu'à mi-mars et un peu en avril.

Un déni partiel continue d'être présent: M. T. voudrait pouvoir travailler et prendre un appartement. Cependant, il passe beaucoup de temps au lit, et il faut le stimuler et le solliciter pour le quotidien (se lever, occuper sa journée...). De plus, il ne veut pas respecter les règles

de son hospitalisation: il revient de permission après l'heure prévue, voire le lendemain, il refuse de se lever le matin...

Le projet envisagé pour ce patient est l'hôtel thérapeutique ou l'hôpital de jour, avec des activités au CATTP deux fois par semaine et des permissions le week-end. L'amélioration relativement durable liée au traitement fait évoquer le projet d'une recherche d'emploi en milieu protégé, combiné à l'hôtel thérapeutique.

③ Traitement pendant l'hospitalisation

	matin	midi	16 h	soir	coucher
début fév. 03					
RISPERDAL gouttes				10	
XANAX 0,25	1	1		1	
IMOVANE 7,5					1

La rispéridone est administrée, dans ce cas précis, à 10 mg/jour (dose maximale), alors que de façon usuelle, est prescrit 4 à 8 mg/j. Il s'agit là d'une option thérapeutique possible, justifiée par la symptomatologie dissociative et délirante du patient.

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Mi - fév. 03					
RISPERDAL gouttes				10 mg	
XANAX 0,25	1	1		1	
IMOVANE 7,5					1
TERCIAN gouttes	50	50		50	

	matin	midi	16 h	soir	coucher
7 j après					
RISPERDAL gouttes	4 mg			6 mg	
IMOVANE 7,5					1
TERCIAN 25	½	½		½	
RIVOTRIL gouttes	V	V			X

La posologie minimale efficace de neuroleptique est recherchée, le traitement est alors modifié:

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Mi -mars 03					
RISPERDAL gouttes	2 mg			4 mg	
IMOVANE 7,5					1
TERCIAN 25	½	½		½	
RIVOTRIL gouttes	V	V			X

• Mi-avril, M. T. est inclus dans le protocole clinique de la rispéridone microsphères (visite 1). Le patient est stable sur le plan de sa psychose, avec la prescription de RISPERDAL® *per os* (déjà ancienne). Le syndrome extrapyramidal est discret. La surveillance du poids est régulière à cause des antécédents de prise de poids sous neuroleptiques.

	matin	midi	16 h	soir	coucher
Mi - avril 03					
RISPERDAL Pendant 3 semaines	ng			4 mg	
Rispéridone microsphères	25 mg en IM ce jour, tous les 14 jours				
IMOVANE 7,5					1
TERCIAN 25	½	½		½	
RIVOTRIL gouttes					V

Quelques jours après, est ajouté du LEPTICUR®, un le matin, pour pallier aux effets indésirables neurologiques observés.

• Visite 2, mi-mai

On note une très nette amélioration de la symptomatologie positive, avec une absence d'idées délirantes et d'anxiété. Le surpoids est stable. La tolérance au traitement est très bonne avec conservation d'un dynamisme tant physique que cognitif. Le projet de réinsertion est encore indéterminé.

Dès la fin du mois de mai, M. T. devient beaucoup moins respectueux des règles concernant son hospitalisation, exprimant une lassitude de l'hospitalisation, toujours dans l'idéal d'une vie "normale". Durant les permissions, il multiplie les fugues, revient en retard, et s'alcoolise parfois. Dans l'unité, il devient également moins respectueux des soignants; il est réticent au lever, au coucher, et au respect des règles de la vie en collectivité.

Cette évolution défavorable fait que M. T. s'implique de moins en moins dans la démarche de soins, et devant un nouveau retard au retour d'une permission, le patient est fait sortant par le médecin, afin qu'il se confronte réellement à la réalité extérieure.

Sur le plan de sa pathologie, il reste assez stable avec une absence d'automatisme mental, de discours délirant ou de comportement hétéroagressif. A sa sortie, le protocole rispéridone microsphères est maintenu.

- Visite 3, été 2003

M. T. présente un état clinique tout à fait satisfaisant. Il n'existe aucun délire et la dissociation est quasi absente. Quelques alcoolisations persistent cependant.

Aucun effet secondaire notable ou invalidant n'est à signaler. On ne retrouve pas la sédation excessive que lui procuraient les anciens neuroleptiques prescrits. Le patient souhaite conserver le traitement. Sa situation socio-affective est plus mitigée. M. T. reste ambivalent quant à son projet d'avenir.

- Visite 4, début octobre 2003

Le contact est bon, mais le patient décrit quelques voix passagères. M. T. ne travaille pas; habite chez ses parents. Il exprime un déni partiel de l'efficacité des traitements. Il ne s'est pas rendu à son rendez-vous pour l'injection et doit sortir de l'étude.

Le RISPERDAL[®] *per os* est prescription en relais, à 4 mg le soir.

M. T. a bénéficié durant six mois de la rispéridone microsphères. Aujourd'hui, il est traité par RISPERDAL[®], mais reconnaît prendre plus souvent 2 mg que 4 mg.

Il existe toujours un déni partiel des troubles. M. T. va assez bien sur le plan clinique, présente peu d'idées délirantes, et quasiment pas de dissociation. Il vit toujours chez ses parents.

3.5. Exemple 9: M. R.

① Histoire du patient

M. R. (38 ans), psychotique chronique, a été hospitalisé de nombreuses fois (une trentaine) depuis 1985 où il fit un épisode psychotique aigu lors de son service militaire. Le diagnostic de schizophrénie est rapidement posé. Dès le début de ses troubles, on note un apragmatisme net.

Ses traitements antérieurs sont:

dates	Prescription neuroleptique
Début 2001	SEMAP et RISPERDAL
Mi 2001	LEPONEX
Fin 2001	SEMAP et LOXAPAC
2002	SEMAP et RISPERDAL

Devant la sévérité de la psychose, les médecins ont été amenés à associer deux neuroleptiques. Ainsi, le SEMAP[®], insuffisant seul malgré une posologie de 60 mg/semaine (3 comprimés), a été associé au RISPERDAL[®] puis au LOXAPAC[®]. L'association de deux neuroleptiques doit systématiquement être discutée et remise en cause régulièrement.

Sur le plan pharmacologique, cette association n'est pas contre-indiquée. Par ailleurs, le SEMAP[®], administré une fois par semaine, permet d'établir une prise en charge neuroleptique minimale pendant 7 jours, au cas où l'observance du neuroleptique d'action courte ne serait pas pleinement satisfaisante.

Au niveau social, M. R. vit en appartement, perçoit l'AAH et est sous tutelle.

② Hospitalisation: décembre 2002 à août 2003

M. R. est hospitalisé pour une décompensation psychotique. A son arrivée, il présente une agitation psychomotrice importante sous-tendue par des idées délirantes. Ces éléments sont fortement marqués, avec des hallucinations auditives injurieuses, dévalorisantes, des angoisses d'être agressé. De même, on note des troubles dissociatifs importants, comme des troubles du cours de la pensée, des rires immotivés, des comportements autistiques.

En mars 2003 (visite 1), M. R. est inclus dans le protocole d'étude de la rispéridone microsphères, à la dose de 25 mg, qui sera ensuite augmentée à 37,5 mg devant l'importance des troubles psychotiques.

• Visite 2, avril 2003

Le diagnostic différentiel est difficile entre l'aspect déficitaire du patient et d'éventuels effets secondaires. M. R. reste apragmatique et aboulique. Son aspect est assez figé. La symptomatologie négative est au premier plan, pour laquelle la rispéridone n'a pas d'effets

spectaculaires. M. R. est cependant apaisé, sans que l'on sache si cet effet anxiolytique est dû au neuroleptique ou au TERCIAN[®] pris en complément. Le patient reste hospitalisé.

- Visite 3, juin 2003

La dissociation reste persistante. Le délire sous-jacent est plus ou moins contenu. La dose a été augmentée à 37,5 mg lors de l'injection fin mai.

③ Ordonnance de sortie

	matin	midi	soir	coucher
Août 2003				
Risperidone microsphères	37,5 mg en IM tous les 14 jours			
IMOVANE 7,5				1
TERCIAN gouttes	100	100	50	150
ARTANE 2 mg	1	1	1	
PARIET 20	1			

Par ailleurs, il est mis en place un suivi hebdomadaire par le psychiatre, ainsi qu'un suivi à chaque injection (faite par les infirmiers du service), et des visites à domicile par le CMP.

④ Suivi de consultation

- Visite 4, septembre 2003

M. R. va bien, il est souriant. Il est plus stable sur le plan thymique et bien observant sur le reste du traitement. Les symptômes psychotiques résiduels sont surtout négatifs: retrait, passivité, périodes autistiques. Par ailleurs, le délire est appauvri, enkysté, bien contrôlé par le patient. L'examen clinique est quasiment normal, hormis un aspect toujours un peu figé. Il n'y a pas de troubles neurologiques ou endocriniens.

Durant la phase d'extension, (visite 1, en décembre 2003), M. R. présente toujours une bonne compliance au traitement. Il a, cependant, pris 6 kgs en trois mois.

Par ailleurs, la rispéridone microsphères a été augmentée à 50 mg toutes les deux semaines, avec une supplémentation en RISPERDAL[®] (lors de la semaine précédant l'augmentation). En effet, la présence d'hallucinations *a minima* a justifié cette augmentation de posologie.

Ainsi, l'adhésion aux soins et l'introduction d'un traitement retard ont permis une restauration psychique, avec une régression quasi totale des phénomènes hallucinatoires et des angoisses, même si le tableau déficitaire reste important.

Actuellement, M. R. bénéficie d'une hospitalisation séquentielle, un jour par semaine.

A travers ces exemples, nous avons abordé différentes situations, toutes uniques. En effet, chaque patient réagit à sa façon, sur le plan physique (tolérance), comme sur le plan psychique (acceptabilité du traitement, observance...).

La prescription des NAP doit toujours être discutée avec le patient, et régulièrement réévaluée. Les neuroleptiques retard nécessitent, en effet, un suivi régulier et exigent un accompagnement par le clinicien et l'équipe soignante.

PARTIE III

Suivi des patients traités par
neuroleptiques retard

Dans les années soixante, c'est la découverte des neuroleptiques et le développement des chimiothérapies en matière de maladies mentales, qui a largement contribué à modifier les structures de soins psychiatriques. En provoquant une régression des troubles psychotiques, ces médicaments ont permis à de nombreux malades de quitter l'hôpital psychiatrique dans lequel ils étaient amenés à rester pour un temps indéfini.

C'est ainsi qu'aujourd'hui, un des objectifs des traitements retard est la possibilité d'une sortie du milieu hospitalier vers le domicile, ou vers différentes structures d'accueil (si le retour à domicile semble impossible), en contrôlant notamment l'observance.

C'est aussi en relation avec ce progrès thérapeutique que fut mis l'accent sur le développement nécessaire des structures extra-hospitalières (73). La sectorisation permet d'assurer, à l'heure actuelle, la continuité des soins entre les milieux hospitalier et extra-hospitalier, comme nous le verrons plus avant.

L'objectif est également de consolider l'alliance entre le patient et l'équipe soignante, en s'appuyant sur la qualité et la disponibilité du dispositif sectoriel.

Nous allons aborder dans cette troisième partie, le suivi – tant médical que social - de ces patients traités par neuroleptiques retard qui sortent de l'hôpital.

I. Aspect médical

L'évolution fréquente par poussée des maladies psychiatriques, implique malheureusement la notion de rechute. C'est pourquoi il est très important d'effectuer un suivi régulier et permanent par l'équipe soignante, et de veiller à la prise du traitement. Le suivi adapté à la symptomatologie (souvent une consultation par mois peut suffire) reste le meilleur garant d'une évolution favorable et moins chaotique de la pathologie.

Quels moyens existent alors pour aider un patient qui se sent moins bien, et comment s'organisent les soins?

1. L'organisation des soins

L'offre de soins est multiple: l'hôpital public et les cliniques privées peuvent prendre en charge et accompagner le malade et sa famille. Des professionnels non rattachés à ces

établissements ont également la possibilité d'aider les patients. Il s'agit de médecins généralistes, de spécialistes, ou de psychologues. Le dispositif privé propose, en plus des cabinets de consultation des psychiatres, des lieux d'hospitalisation, cliniques ou maisons de repos.

Quant au secteur associatif, il vise à apporter une aide et un soutien aux patients et à leurs familles.

Le dispositif public de psychiatrie repose sur les hôpitaux universitaires, les services de psychiatrie à l'hôpital général ou à l'hôpital spécialisé (CHS). Ces établissements accueillent les secteurs psychiatriques, et s'occupent de la majorité des personnes souffrant de psychose. C'est pourquoi nous insisterons principalement sur ce type de prise en charge, en expliquant ce qu'est un secteur, ainsi que les modes d'hospitalisation.

1.1. Le secteur psychiatrique (47)

Le secteur psychiatrique est la base de l'organisation de la psychiatrie du service public. Il correspond à une zone géographique découpée administrativement, d'environ 70 000 habitants de plus de 18 ans, desservie par un service de psychiatrie.

On compte 800 services de psychiatrie générale et 300 secteurs de pédopsychiatrie. Au total, plus d'un million d'adultes et 300 000 enfants et adolescents sont suivis.

Il existe plusieurs petites structures, et en fonction de chaque patient, une ou plusieurs de ses structures vont intervenir dans la prise en charge thérapeutique:

- **Les centres médico-psychologiques (CMP)**

Chaque secteur dispose d'un ou plusieurs centre(s) médico-psychologique(s), qui est l'unité de prévention, de diagnostic et de soins. Les soins sont assurés par une équipe de plusieurs professionnels comprenant médecins, infirmiers, psychologues, assistantes sociales, et parfois un ergothérapeute, un éducateur, un psychomotricien, ou un kinésithérapeute... (46)

Ils accueillent les patients de tous horizons: certains viennent demander une aide, d'autres consulter un soignant, ou encore poursuivre leur traitement retard.

- **Les centres d'accueil et de crise (CAC)**

Ces centres, ouverts 24 h / 24, accueillent les personnes ayant un problème de santé mentale. Les formules proposées sont très diverses, et vont d'une consultation isolée à une proposition de quelques jours d'hospitalisation.

- Les hôpitaux de jour (HDJ)

Ce sont des structures qui proposent des temps d'hospitalisation sur la journée, fréquemment de 9 heures à 17 heures.

- Les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP)

Ces centres permettent de développer la vie sociale du patient par le biais d'activités variées, et ce en groupe. Ces séances peuvent durer d'une heure à une demi-journée.

- Les foyers de post cure

Les foyers sont des structures médicalisées qui accueillent les malades à temps plein. Ils sont situés en ville, et s'adressent à des patients dont l'état de santé est stabilisé. Un psychiatre référent y fait régulièrement le point. En proposant un hébergement de quelques mois à plusieurs années, ils aident ainsi à faire face aux difficultés du quotidien, et visent à accompagner les patients dans leurs projets de réinsertion socio-professionnelle.

- Les appartements thérapeutiques ou associatifs

Ce sont des unités de soins, qui visent à favoriser la réinsertion sociale des patients. Il leur est proposé un studio ou un appartement collectif pour une durée limitée (quelques mois), dans le but de leur permettre de vivre ensuite seul, dans leur propre logement. L'objectif est de retrouver les actes de la vie quotidienne après le séjour à l'hôpital: faire les courses, le ménage, la cuisine...

- Les accueils familiaux thérapeutiques

Lorsque l'autonomie semble trop difficile à conquérir, le patient peut être amené à vivre en famille d'accueil. Il bénéficie du confort, d'un lieu de vie chaleureux, de la présence et de l'accompagnement de la famille. Ainsi, le patient est pris en charge, sans être toutefois en institution.

- En dernier recours, les urgences de l'hôpital général.

Le secteur vise ainsi à remplir trois principales missions:

- privilégier la continuité des soins par le même service en intra et extra-hospitalier,
- effectuer un travail de prévention, en évitant si possible les hospitalisations,
- maintenir le sujet au plus près de son réseau social et affectif (notamment au domicile).

1.2. Les différents types d'hospitalisation

L'hospitalisation n'est rendue nécessaire que devant l'ampleur des troubles du comportement et l'impossibilité de les gérer au domicile. Nombreux sont ainsi les patients qui ne sont pas soignés à l'hôpital. Cependant, l'instauration d'un neuroleptique retard implique fréquemment un passage d'au moins quelques jours à l'hôpital.

1.2.1. L'hospitalisation libre (HL)

Le patient consent aux soins et accepte l'hospitalisation. Ceci correspond à une hospitalisation identique aux autres services de l'hôpital, le patient a donc les mêmes droits que tout autre personne hospitalisée.

1.2.2. L'hospitalisation sur demande d'un tiers (HDT)

Elle ne peut s'envisager que lorsque deux conditions se trouvent réunies: les troubles mentaux de la personne rendent impossible son consentement et son état impose des soins immédiats, assortis d'une surveillance constante en milieu hospitalier. La mise en place de l'HDT nécessite une demande de placement, remplie par un tiers, et deux certificats médicaux circonstanciés (46).

Le tiers, qui signe la demande d'hospitalisation, est si possible un proche, le plus souvent le conjoint, un frère ou une sœur, un fils ou une fille du patient. Dans le cas d'une personne isolée, le tiers peut être une assistante sociale.

1.2.3. L'hospitalisation d'office (HO)

Elle ne s'envisage que pour des personnes dont les troubles mentaux compromettent l'ordre public ou la sûreté des personnes. Véritables placements administratifs, les hospitalisations d'office relèvent du préfet, au vu des certificats médicaux.

Dans ce cas, ce sont souvent la police ou les pompiers qui amènent le patient à l'hôpital, et non plus un ambulancier ou un proche.

Si l'individu est agressif ou violent, il peut nécessiter une admission en chambre de soins intensifs (CSI). Ce séjour est prescrit par le médecin, renouvelé si besoin toutes les 24 heures, et implique une surveillance infirmière et médicale régulière (toutes les demi-heures ou toutes les heures). Des consignes thérapeutiques précises sont laissées au personnel soignant.

2. La prise en charge à la sortie de l'hôpital

Quand l'équipe médicale juge que l'état du patient s'est amélioré et permet une sortie de l'hôpital, celui-ci peut retourner chez lui (si son état de santé le permet), ou bien être placé dans une institution, en appartement thérapeutique ou dans une famille d'accueil.

A sa sortie, le patient prend rendez-vous pour une consultation dans la semaine ou la quinzaine qui suit. Celle-ci a lieu avec son psychiatre habituel, ou bien, s'il n'y a pas de suivi psychiatrique antérieur à l'hospitalisation, avec le médecin du service qui l'a pris en charge.

De plus, peuvent être mis en place des rendez-vous au CMP ou des visites à domicile par des infirmiers. Lors des traitements retard, la rencontre avec l'infirmier est aussi l'occasion de faire l'injection.

En milieu extra-hospitalier, deux sortes d'attitudes thérapeutiques sont fréquemment rencontrées (73):

- soit de rares visites du patient chez le psychiatre, avec un développement du rôle de l'infirmier de secteur,
- soit au contraire, une intensification des rencontres du patient avec son médecin, en profitant de chaque injection de rappel pour le rencontrer (soit toutes les deux à quatre semaines suivant le médicament).

La deuxième attitude est souhaitable, mais n'est pas toujours applicable en fonction de la structure et du nombre de personnes dans l'équipe.

En fait, l'important est que le patient puisse être pris en charge par une équipe stable, ce qui permet d'établir de manière structurée les soins dont il relève.

Dans les moments de mal être qui peuvent annoncer une rechute, les patients sont invités à contacter rapidement leur médecin.

Pendant la journée, le malade peut appeler son psychiatre. Celui-ci estimera si un rapprochement des consultations est nécessaire, ou bien si une hospitalisation est à envisager, et dans quels délais, suivant la gravité des symptômes.

En dehors des heures d'ouverture des structures de soins, le patient peut se rendre aux urgences médico-psychologiques (UMP) ou dans un centre de crise. Dans les situations extrêmes et/ou en cas d'isolement important, il est possible de faire appel aux premiers secours (pompiers, SOS médecin...) qui conduiront l'individu aux urgences si besoin (45).

II. Le rôle du pharmacien

1. La délivrance du traitement d'un patient sous neuroleptique retard

Les ordonnances les plus couramment délivrées à l'officine concernent principalement l'HALDOL DECANOAS[®], et plus rarement le CLOPIXOL[®] AP. Nous ne savons pas encore quel sera l'impact de l'arrivée sur le marché du RISPERDALCONSTA[®] LP.

La schizophrénie est une affection de longue durée. Elle est donc prise en charge à 100% par la sécurité sociale.

Au moment de la délivrance, le pharmacien informe ou rappelle au patient quelques points importants sur son traitement:

✓ La prise du traitement prescrit (10)

Il peut être bon d'insister sur le fait qu'il ne faut pas arrêter les traitements adjuvants au neuroleptique retard - les correcteurs des effets indésirables neurologiques (LEPTICUR[®], ARTANE[®]...), ou les autres psychotropes éventuellement associés (thymorégulateur, anxiolytique...) - sans en avoir parlé à son médecin.

Par ailleurs, le pharmacien sera attentif à une éventuelle aggravation des symptômes schizophréniques afin d'en informer le patient, son entourage ou le médecin.

✓ Eviter l'automédication

Il conviendra d'être vigilant sur les automédications fréquentes, telles que les sirops antitussifs, à base de dérivés morphiniques, qui renforcent l'effet sédatif, ou bien les antiacides qui interfèrent avec l'absorption de nombreux médicaments.

✓ La sédation

Il peut être rappelé au patient qu'il faut éviter les boissons et les médicaments alcoolisés (l'alcool majore l'effet sédatif du traitement psychotrope). L'altération de la vigilance rend alors dangereuse l'utilisation de machines ou de véhicules.

✓ La photosensibilisation

Le patient ne doit pas s'exposer au soleil, particulièrement en période estivale, même si son neuroleptique retard ne lui est administré que toutes les deux ou quatre semaines.

2. Nouer le dialogue avec le patient

Le pharmacien est probablement un des professionnels de santé vers qui les patients se tournent en premier. Si les malades sous traitement retard voient régulièrement un/une infirmier(ière) pour les injections, il n'en demeure pas moins que leur passage à l'officine reste un moment d'écoute et de dialogue avec l'équipe officinale.

✓ Stimuler l'autonomie du patient (68)

Il est bon de maintenir une certaine routine pour le patient, et de ne pas le surcharger en activités et en obligations.

Il convient d'éviter les critiques et les émotions exagérées, mais d'encourager et féliciter les patients pour leurs réussites.

Après un épisode aigu, le patient manque d'énergie, il n'est plus motivé. Cet état découle de la maladie et doit être pris en compte.

✓ Guider l'attitude des proches

Lorsque c'est un membre de la famille qui se présente avec l'ordonnance, cela permet d'impliquer l'entourage du patient pour s'assurer de la bonne observance du traitement, pour signaler les effets indésirables, pour détecter une résistance au traitement ou des posologies inefficaces (10).

Il est ainsi fréquent de pouvoir discuter avec les familles. Cela peut leur permettre d'exprimer leurs sentiments, qu'ils soient de culpabilité, de honte, de chagrin, de colère...

Ce vécu difficile doit trouver un lieu d'écoute où la famille déposera en quelque sorte ce trop plein d'affects, afin de ne pas provoquer une crise familiale. Il faut également amener la famille à déterminer ses propres limites dans ce contexte, pour éviter de tomber dans le piège de relations familiales trop passionnelles (46).

Mais c'est surtout l'équipe soignante de l'hôpital qui est le dépositaire du vécu douloureux de la famille, et proposera, si nécessaire, des adresses d'association comme l'UNAFAM (Union Nationale des Familles et Amis de Malades Mentaux) ou la FNAP-PSY (Fédération Nationale des Patients et ex-patients de psychiatrie) (cf. encadré).

Le pharmacien peut être amené à proposer cette aide si cela n'a pas été fait en amont. L'UNAFAM a une permanence téléphonique en semaine, assurée par une équipe de psychologues. L'intimité et la discrétion du téléphone permettent de comprendre, de parler du patient et de son entourage.

UNAFAM	
Union nationale des familles et amis de malades mentaux	
Pays de Loire	
Dr Charles Fontenaille	51, quai Magellan - 44000 Nantes 02 40 12 41 95
Bretagne	
M. Maurice Breton	5, rue Pasteur – 56100 Lorient 02 97 84 97 11

✓ Conseils et suggestions aux patients

Si la prise du traitement est importante, elle ne représente pas tout. Il existe quelques moyens thérapeutiques supplémentaires qui peuvent aider le patient à organiser son quotidien pour l'améliorer (45).

Il faut encourager ce dernier à continuer toutes les activités qu'il a commencé à l'hôpital ou dans les lieux de soins extérieurs. Le traitement peut provisoirement rendre plus difficile la participation à ces activités si la maladie est en phase active. Mais le principe est que le retour à une dose d'entretien permette d'assumer ces activités.

Un programme quotidien ou hebdomadaire peut être effectué en sortant de l'hôpital: à quel moment faire les courses, le ménage, voir ses amis, aller au CATTP? Quelle place pour les activités physiques (marche, natation, jardinage...)?

Par ailleurs, le sommeil est essentiel au bien-être de l'organisme et à l'équilibre psychique. Il est recommandé de s'adapter à un rythme régulier.

De plus, quelques conseils d'hygiène alimentaire peuvent être donnés quand le patient commence à prendre du poids : diminuer les aliments gras et sucrés, manger davantage de fruits et de légumes... En effet, cette prise de poids est potentiellement due aux médicaments, qui peuvent, chez certains sujets, creuser l'appétit ou créer les conditions métaboliques favorables.

III. Aspect social

1. La vie à domicile

La plupart du temps, le retour à domicile est envisagé. Il est possible d'obtenir, de plus, des aides pour le maintien au logement, telles qu'une aide-ménagère ou la livraison des repas à domicile. Mais globalement, il existe peu de suivi à domicile et le repli sur soi est fréquent s'il n'y a pas de famille ou un infirmier du CMP proche du patient.

✓ Le suivi à domicile

Il peut prendre deux formes:

- L'hospitalisation à domicile (HAD) qui comporte plusieurs visites infirmières et médicales par semaine, ainsi qu'un arrêt de travail pour le patient. Elles sont rares en France dans ce type de pathologie.
- Les visites à domicile (VAD): c'est un suivi plus léger, avec la venue régulière d'infirmiers du CMP, d'une fois par semaine à une fois par mois (en fonction des besoins).

✓ Le suivi peut également avoir lieu en ville

- La consultation au CMP

C'est le patient qui se rend au CMP pour rencontrer un infirmier ou son psychiatre (cf. p. 135).

- Le CATTP

C'est un lieu d'accueil à temps partiel, dont l'objectif est de réduire le déficit du patient, et de l'amener à enrichir ses activités ainsi que son réseau social. De nombreuses activités sont proposées: poterie, revue de presse, sports, musées, promenades...

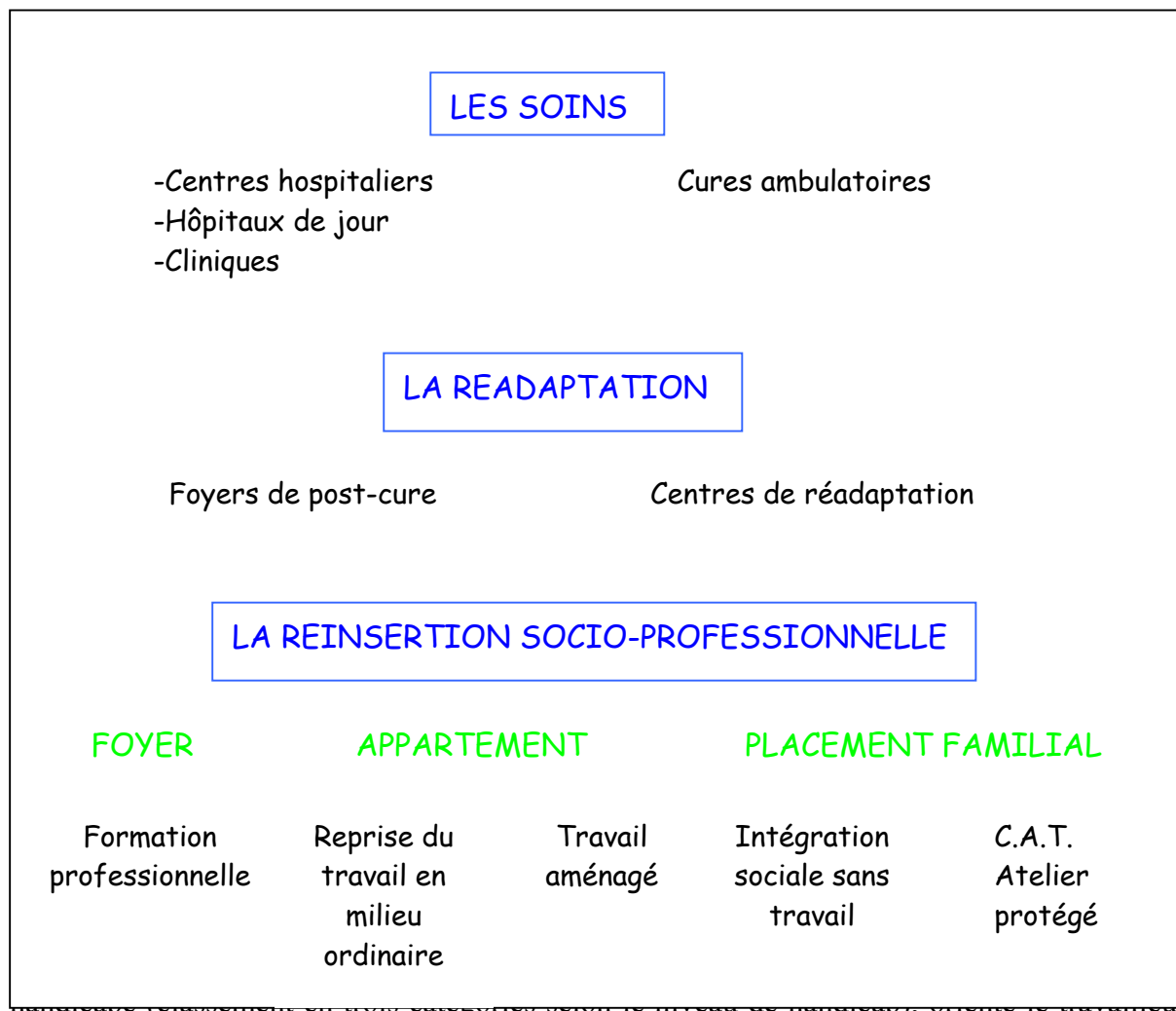
- L'hôpital de jour

Cette prise en charge vise le plus souvent à consolider le travail psychothérapique, à permettre au patient de retrouver une vie sociale et affective plus riche, à repérer les symptômes et apprendre à y faire face... Le fait d'être confronté à un emploi du temps de 9 heures à 17 heures hors du domicile est déjà une aide pour retrouver un rythme social "normal".

2. Les institutions

Lorsque le patient ne présente plus un niveau d'autonomie suffisant, l'équipe soignante est parfois amenée à orienter l'individu vers un lieu de résidence en institution. A l'opposé, il peut s'agir d'un patient stabilisé que l'équipe orientera vers une structure visant à faciliter la réinsertion socio-professionnelle.

Le support de réinsertion est donc constitué par un ensemble d'institutions complémentaires:



vers un emploi (ordinaire, en atelier protégé ou en CAT) ou une formation adaptée. Elle peut également orienter le patient vers un foyer d'hébergement dans le cas d'une inaptitude au travail, qu'elle soit définitive ou temporaire.

✓ La section 2: aides sociales et financières, placements en établissements: elle apprécie le taux d'incapacité, attribue la carte d'invalidité, l'allocation adulte handicapé (AAH), l'allocation compensatrice tierce personne, et oriente vers un établissement social ou médico-social (foyer occupationnel, foyer médicalisé, maison d'accueil spécialisé).

En 2004, l'allocation adulte handicapé est versée au patient, après décision de la COTOREP, pour un montant maximum de 587 €/mois.

Lorsque la COTOREP donne son accord pour une orientation vers des structures médico-sociales, cela permet au patient de postuler à certains hébergements:

- Les maisons d'accueil spécialisé ou MAS: elles accueillent des adultes polyhandicapés, qui présentent une restriction importante de leur autonomie. Le prix de la journée est couvert à 100 % par la CPAM. Le résident perçoit l'AAH (versée par la Caisse d'Allocations Familiales) à taux réduit, et paie le forfait hospitalier en fonction de ses jours de présence.

- Les foyers d'accueil médicalisé

Dans ces foyers, la CPAM paie la partie soins, et le département la partie hébergement. Le résident perçoit l'AAH à taux plein, dont 80 % sont reversés au Trésor Public pour l'hébergement, et 20 % sont conservés pour faire face aux dépenses personnelles (hygiène, coiffeur, argent de poche...).

- Les foyers occupationnels.

Ils sont financés par le département. Les personnes accueillies présentent un handicap les rendant inaptes à la vie professionnelle, mais disposent d'un minimum d'autonomie pour accomplir les actes de la vie quotidienne.

2.1.2. Exemple de l'établissement public médico-social de Saint-Brévin les Pins (27)

L'établissement public médico-social de Saint-Brévin les Pins, anciennement dénommé établissement de Mindin, comporte quatre structures médico-sociales.

- une MAS de 125 places
- un foyer médicalisé nursing (80 places), pour les adultes ayant une déficience mentale sévère mais autonomes sur le plan locomoteur
- un foyer médicalisé psychiatrique, comportant deux groupes:

- l'un de 90 places, pour les patients avec une déficience mentale sévère profonde, un niveau d'autonomie restreint, des troubles du comportement et de la personnalité importants qui rendent très difficile l'apprentissage des gestes de la vie courante.

- l'autre de 88 places, pour les déficiences plus légères, qui accueille des patients avec des troubles de la personnalité ou du comportement qui empêchent une adaptation sociale satisfaisante.

2.2. Les institutions liées au monde du travail

Une fois stabilisé, le patient sort de l'hôpital. Il faut alors l'aider à retrouver son autonomie et à construire un projet personnel. C'est par l'intermédiaire de ces centres de réadaptation que certains ex-patients vont reprendre une activité professionnelle. Les stagiaires travaillent de façon réaliste, mais sans les exigences de rythme et de rendement du milieu ordinaire.

Ces centres offrent l'opportunité de faire le point: reprendre des habitudes oubliées, mieux se situer par rapport à son environnement, évaluer ses possibilités, décider de son orientation, et organiser sa vie. La pratique du sport, le rattrapage scolaire, l'ergothérapie, sont insérés dans le quotidien des patients.

Près de Nantes, nous pouvons prendre comme exemples le centre des Briords et celui de Billiers.

✓ Le centre de réadaptation des Briords (8)

Ce centre peut accueillir 31 personnes majeures, ayant connu des difficultés de santé mentale. Pour être admis, les candidats doivent avoir atteint un degré d'autonomie et de stabilité médicale suffisant. L'admission est prononcée après constitution d'un dossier médical et social, d'une visite, et d'entretiens.

La prise en charge a lieu à temps complet. Le temps de séjour est adapté à chaque cas, mais d'une durée maximale de deux ans. L'équipe pluridisciplinaire assure un suivi médical, psychologique, social et professionnel.

La réadaptation comporte plusieurs objectifs: une rééducation, des apprentissages et des réentraînements selon l'activité choisie.

Des ateliers permettent de découvrir ou de se réapproprier une activité professionnelle. Les activités proposées sont: productions légumières, conditionnement des légumes, floriculture de serre, ainsi que restauration.

✓ Le centre de réadaptation de Billiers (7)

Situé dans le Morbihan, le centre de réadaptation de Billiers reçoit 140 stagiaires majeurs, qui sont des malades mentaux stabilisés. Les contre-indications au séjour sont les déficiences intellectuelles graves, l'alcoolisme et l'épilepsie.

Pendant 4 à 6 mois, le stagiaire se situe dans l'unité d'accueil et d'orientation, pour bien cerner ses projets et évaluer ses possibilités. C'est également le moment des bilans: scolaires, d'autonomie... Puis pendant 12 à 18 mois, le stagiaire est accueilli dans l'unité de réadaptation proprement dite. Au terme de cette prise en charge, les stagiaires vont habiter par groupe de trois ou quatre dans des appartements situés à l'extérieur du centre.

Le centre de Billiers propose comme activités:

- les jardins: maraîchage, floriculture, pépinière, entretien des espaces verts,
- la ferme: aviculture, élevage bovin et porcin,
- les ateliers: menuiserie, mécanique, maçonnerie, ergothérapie,
- les emplois de collectivité: lingerie, ménage, self-service, cuisine.

3. Les mesures de protection des biens (13) (15) (79)

Ces mesures, qui concernent uniquement les biens de l'adulte (les mineurs étant sous la protection de leurs parents), visent d'abord à éviter des décisions et actes dommageables pour la personne concernée. Elles visent également à empêcher un entourage mal intentionné d'abuser de la situation.

Il existe trois types de régimes de protection des biens des incapables majeurs, régis par la loi du 3 janvier 1968, qui sont graduellement: la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle.

3.1. La sauvegarde de justice

C'est le régime minimum de protection. La procédure est simple et rapide, et la mesure est temporaire: elle est mise en place pour deux mois. Cette mesure est justifiée par le caractère

transitoire de la maladie, ou dans l'attente d'un dispositif plus lourd. Elle peut s'appliquer en urgence.

La sauvegarde de justice concerne tout majeur ou mineur émancipé, ayant "besoin d'être protégé dans les actes de la vie sociale". Elle ne porte pas atteinte à la capacité civile, et la personne conserve l'exercice total de ses droits.

✓ La procédure d'ouverture.

La sauvegarde de justice peut être demandée par une déclaration du psychiatre au procureur de la République, et prend effet immédiatement. Le juge des tutelles peut également placer sous sauvegarde de justice toute personne pour laquelle une procédure de mise sous tutelle ou curatelle a été ouverte. Le juge transmet sa décision au procureur de la République.

✓ Cessation ou renouvellement

La cessation est automatique au bout de deux mois. Une prolongation est possible par un renouvellement de la déclaration, le délai de péremption est alors de six mois, et le nombre de renouvellement n'est pas limité.

✓ Les effets de la sauvegarde de justice

• **La personne agit elle-même.**

Le malade concerné peut faire valablement tous actes, mais il ne peut se léser car il est protégé par la possibilité d'action en "nullité" ou en "réduction". Les actes peuvent en effet être annulés, s'il y a eu préjudice pour la personne, ou bien réduits s'ils sont excessifs (en cas de dépenses excessives par exemple). Ces actions se prescrivent au bout de 5 ans. Elles sont ouvertes du vivant de la personne sous sauvegarde, ou bien après son décès, par ses héritiers.

• **La personne sous sauvegarde désigne un mandataire.**

Même si elle a pleine capacité intellectuelle pour gérer ses biens, la personne sous sauvegarde est souvent dans l'impossibilité de gérer son patrimoine. Elle peut alors désigner un mandataire (conjoint ou ami) pour agir à sa place.

• **En l'absence de désignation d'un mandataire.**

Dans ce cas, il existe plusieurs possibilités:

- faire appel à un organisme de gestion d'affaires
- le juge nomme un mandataire dont les pouvoirs seront limités aux seuls actes d'administration. Très souvent, ce mandataire va conseiller, voire contrôler de temps en temps la personne pour l'aider dans un certain nombre de démarches administratives et certains actes de gestion des ressources et du patrimoine.

- la réalisation d'actes dits conservatoires va incomber aux proches parents (conjoint, frères et sœurs, descendants), au ministère public ou au directeur de l'établissement où la personne est hospitalisée, si c'est le cas. Ces actes correspondent à l'ensemble des formalités nécessaires et urgentes qui tendent à empêcher un bien de sortir du patrimoine.

3.2. La curatelle

Cette mesure peut être prise lorsque la personne, sans être hors d'état d'agir elle-même, a besoin d'être conseillée ou contrôlée dans les actes de la vie civile. Il en existe trois types: la curatelle simple, la curatelle modifiée et la curatelle renforcée.

La curatelle implique une incapacité civile partielle, ainsi qu'une perte partielle des droits civiques et politiques (le sujet ne peut être désigné comme juré ou tuteur, il ne peut être éligible, mais il conserve le droit de vote). De même, le mariage et les donations ne peuvent être faits qu'avec le consentement du curateur.

La demande d'ouverture de la curatelle ainsi que la procédure et les recours sont identiques à ceux de la tutelle, et seront développés pour la tutelle.

- **La curatelle simple** (articles 508 à 510 du Code Civil)

Le juge des tutelles désigne un curateur. Son choix est libre, bien que l'époux(se) soit curateur de droit.

En curatelle simple, la personne protégée accomplit seule les actes d'administration, mais a besoin de l'assistance de son curateur pour les actes de disposition, ou pour recevoir ou employer des capitaux. Les actes passés par la personne en curatelle peuvent être annulés s'il est prouvé qu'elle était atteinte d'un trouble mental au moment où ils ont été conclus.

- **La curatelle modifiée** (article 511 du Code Civil)

La décision est prise par jugement après avis du médecin traitant. Elle a pour effet de réduire ou d'aggraver les incapacités relatives à la gestion des biens de l'individu, et par conséquent, d'étendre ou de diminuer les pouvoirs du curateur.

- **La curatelle renforcée** (article 512 du Code Civil)

Elle augmente les pouvoirs du curateur, qui rend compte de sa gestion, chaque année, au juge des tutelles.

3.3. La tutelle

La tutelle est un régime de protection durable et complet. C'est la protection la plus lourde. Dans ce cas, le tuteur s'occupe de la gestion des droits civils et civiques ainsi que de la gestion de tous les biens. Elle est applicable aux personnes, qui en raison de l'altération de leurs facultés mentales ou corporelles, ont besoin d'être représentées d'une façon continue dans les actes de la vie civile.

3.3.1. Procédure d'ouverture

La demande d'ouverture d'une tutelle (identique à celle de la curatelle) doit être effectuée par une des personnes suivantes: le patient lui-même, le conjoint, les parents ascendants, descendants, frères et sœurs, le curateur, le procureur de la République, ou le juge des tutelles.

La demande est faite au juge des tutelles, et est accompagnée d'un certificat médical établi par un psychiatre, figurant sur une liste spéciale, dressée annuellement par le procureur de la République. La requête doit énoncer les faits qui paraissent de nature à justifier la demande, le nom des proches parents, l'adresse du médecin traitant, la composition du patrimoine.

L'instruction de la demande se fait par le juge, qui procède à l'audition de l'intéressé, et requiert l'avis du médecin traitant. Il peut éventuellement demander une enquête sociale, et mettre l'intéressé sous sauvegarde de justice pour la durée de l'instance.

Une fois la tutelle accordée, l'inscription de la mention RC (qui renvoie au fichier "répertoire civil"), suivie du numéro d'inscription, est portée en marge de l'acte de naissance sur les registres de l'état civil.

3.3.2. Les effets de la tutelle

- **Perte de la capacité civile.**

Les actes postérieurs à l'ouverture de la tutelle sont nuls de droit. Certains actes passés antérieurement peuvent aussi être annulés si la cause qui a déterminé cette ouverture existait de façon notoire à l'époque de l'acte. La nullité ne peut être prononcée que dans l'intérêt du patient.

- **Perte des droits civiques et politiques.**

Cela concerne la perte du droit de vote, le patient devient inéligible... Le mariage, les donations, le testament sont soumis à l'autorisation du conseil de famille. Cependant, cette incapacité peut être modulée par le juge.

3.3.3. Le fonctionnement de la tutelle

✓ La tutelle complète.

Elle est mise en place de préférence si le patrimoine est d'importance. La présence de la famille et son association sont alors assurées par le biais du conseil de famille.

Cette organisation comporte:

- Un conseil de famille, de quatre à six personnes, qui organise le mode de vie de l'incapable majeur, décide de la gestion des biens et autorise le tuteur à exécuter ses décisions.
- Un tuteur

Le tuteur a une triple fonction: il prend soin de la personne protégée, il la représente dans tous les actes de la vie civile, il administre et gère le patrimoine. Pour les actes de disposition, il agit avec l'autorisation du conseil de famille. Il présente également un compte annuel de gestion au subrogé-tuteur.

- Un subrogé-tuteur

C'est un membre du conseil de famille, désigné par celui-ci pour contrôler la gestion du tuteur, et éventuellement représenter la personne protégée, si ses intérêts sont en opposition avec ceux du tuteur.

✓ L'administration légale.

C'est une tutelle simplifiée et familiale, utilisée lorsqu'un membre de la famille est apte à gérer les biens et qu'il n'y a pas de conflit au sein de la famille. Un administrateur, membre de la famille, est nommé par le juge. Il agit seul pour les actes courants et sous le contrôle du juge des tutelles pour les actes de disposition.

✓ La tutelle en gérance.

C'est une tutelle simplifiée et administrative, qui s'applique surtout quand le patrimoine est de faible consistance et qu'il n'y a pas de famille (ou qu'elle ne peut pas être sollicitée). Le rôle du gérant de tutelle se limite à la perception des revenus et à leur application au traitement et à l'entretien du patient. Ce gérant est rémunéré (en fonction des revenus de l'incapable majeur).

✓ La tutelle d'état

Cette tutelle est choisie lorsqu'il n'y a pas de famille ou ami, susceptible d'exercer les fonctions de tuteur. La tutelle est donc confiée à l'Etat, en la personne du préfet, qui la délègue, soit au directeur des affaires sanitaires et sociales, soit à des associations habilitées (UDAF, CRIFO...), soit à une personne physique.

La personne exerçant la tutelle d'état a le pouvoir d'accomplir seule les actes d'administration, mais a besoin de l'autorisation du juge des tutelles pour les actes de disposition. Des prélèvements sont effectués sur les ressources de la personne protégée pour couvrir les frais de gestion.

Le patient psychotique chronique est pris en charge par un ensemble de structures et de personnes comprenant le psychiatre, l'équipe soignante intra et extra-hospitalière, parfois un tuteur ou un curateur...

Pour des personnes extérieures comme l'entourage, mais aussi pour le pharmacien, cette prise en charge peut paraître floue et complexe. Ces quelques connaissances générales sur l'organisation de ces structures, permettent d'appréhender plus facilement le quotidien du patient. Il sera peut-être plus facile de communiquer ensemble, ou de répondre aux questions pratiques de l'entourage.

CONCLUSION

Les neuroleptiques, actifs sur les psychoses, atténuent significativement les manifestations de ces maladies. La forme retard, quant à elle, évite les prises lourdes et régulières de médicaments.

Les NAP sont obtenus par estérification d'un groupement hydroxyle du neuroleptique père par un acide gras (acide décanoïque, énanthique, palmitique...). Leur durée d'action varie le plus souvent de deux à quatre semaines.

Par ailleurs, la prescription des neuroleptiques retard témoigne aujourd'hui plus de l'expérience des cliniciens que de données scientifiques réactualisées. Si la meilleure forme de neuroleptisation doit être celle la mieux acceptée par le patient, la prescription des NAP s'envisage surtout en cas de psychose chronique. Les plus prescrits à l'heure actuelle, sont l'HALDOL DECANOAS[®], pour son effet anti-déirant, le CLOPIXOL[®] AP, très agressivolytique, le FLUANXOL[®] LP...

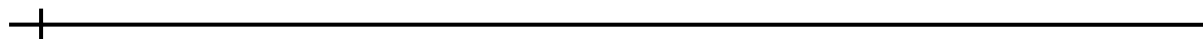
Le traitement par NAP présente des avantages indéniables: il améliore la qualité de vie des patients, l'observance, et permet une prévention des rechutes psychotiques. Cependant, il nécessite un suivi régulier de l'efficacité thérapeutique comme de la tolérance. Ainsi, il exige du clinicien et de l'équipe soignante un accompagnement.

Les NAP restent donc des produits d'actualité et l'apparition sur le marché du premier neuroleptique atypique sous forme retard va sûrement permettre une amélioration de la tolérance neurologique, et probablement de l'observance.

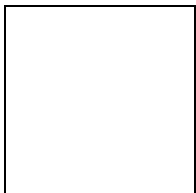
Le RISPERDALCONSTA[®] LP s'administre toutes les deux semaines, avec trois semaines de traitement *per os* par RISPERDAL[®] au début, pour maintenir une concentration plasmatique efficace en rispéridone.

Ainsi, avec la mise sur le marché du RISPERDALCONSTA[®] L.P., le pharmacien d'officine sera peut-être amené à délivrer plus souvent des prescriptions comportant un NAP. Nous nous sommes attachés à lui rappeler ici les principales modalités de prise en charge des patients nécessitant ce type de médicament.

ANNEXES

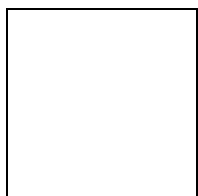
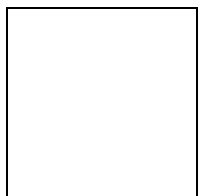
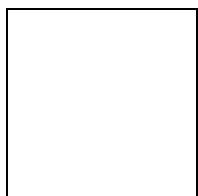
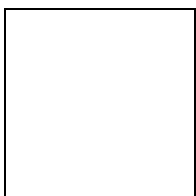


Annexe 1: Surveillance trimestrielle d'un traitement neuroleptique



Annexe 2: The Extrapyrimaldal Symptom Rating Scale

ESRS



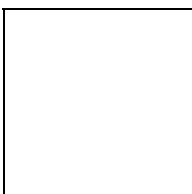
Annexe 3: L'administration par voie IM des neuroleptiques retard (50)

A PRECAUTIONS

1. Administrez 5 mL ou moins par injection, les seringues en matière plastique peuvent être utilisées en particulier avec les neuroleptiques thioxanthéniques.
2. Utilisez pour l'injection une aiguille de 5 cm de long et 1 mm de diamètre.
3. Administrez les injections alternativement à droite et à gauche.
4. N'injectez que dans le cadran extérieur supérieur du muscle fessier.
5. Maniez les ampoules en verre avec prudence. N'en ouvrez qu'une à la fois et aspirez la quantité nécessaire de liquide.
6. Examinez le site de l'injection pour voir s'il n'y a pas d'infiltrats dus à des injections antérieures de neuroleptiques à action prolongée.

B PROCEDURE

1. Lavez-vous les mains.
2. Changez l'aiguille après avoir aspiré la solution huileuse et veillez à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la nouvelle aiguille.
3. Evitez que du liquide se répande sur la face extérieure de l'aiguille afin d'éviter une irritation du tissu sous-cutané.
4. Demandez au patient de se coucher sur le ventre, ou sur le côté. Les muscles fessiers sont ainsi détendus. Si la solution est injectée à un patient en position debout, on veillera à ce que le muscle dans lequel on injecte soit aussi détendu que possible (appui sur l'autre jambe).
Choisissez le site d'injection dans le quadrant supéro-externe du muscle fessier. Cette partie du muscle fessier possède le quadrant le plus vaste. D'une part, cette zone du muscle fessier n'est pas traversée par le nerf sciatique, d'autre part, elle possède la plus grande masse musculaire.
Dès lors, le risque d'injection dans le tissu sous-cutané ou dans le tissu adipeux est plus limité.
5. Nettoyez le site d'injection à l'alcool et laissez-le sécher (sinon le risque d'irritation locale est plus grand).
6. Tirez et maintenez fermement la peau d'un côté avec la main (voir figure 1).
7. Déterminez le site d'injection.
8. Tendez la peau et introduisez l'aiguille rapidement à un angle de 90°.
9. Soulevez légèrement le piston de manière à vous assurer que l'aiguille ne se trouve pas dans un vaisseau sanguin. Si du sang apparaît, il vaut mieux remplacer la médication et l'aiguille (revenir au point 5).
10. Continuez à tendre la peau d'un côté avec la main et administrez lentement la solution huileuse.
11. Attendez quelques secondes après que la totalité de la solution ait été injectée, retirez ensuite rapidement l'aiguille et lâchez immédiatement la peau. De cette manière, la peau referme le site d'injection dans les muscles (figure 2). Le liquide ne peut donc plus refluer vers le tissu sous-cutané.
12. Appliquez doucement un pansement sur la peau. Ne la massez pas !
13. Appliquez un sparadrap sur le site d'injection.



Annexe 4: Instructions pour la manipulation du RISPERDALCONSTA® L.P. (44)

RISPERDALCONSTA L.P. peut être remis en suspension **uniquement** dans le solvant fourni dans le conditionnement de RISPERDALCONSTA L.P. et doit être administré avec les aiguilles fournies dans le conditionnement.

1. Sortir RISPERDALCONSTA L.P. du réfrigérateur afin de l'amener à température ambiante avant reconstitution.
2. Retirer la capsule colorée en plastique du flacon de RISPERDALCONSTA L.P.
3. Ouvrir la seringue en cassant la bague de sertissage du capuchon blanc et retirer le capuchon blanc ainsi que le joint intérieur en caoutchouc.
4. 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.
5. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille Hypoint. Ne pas tordre l'aiguille.
6. Injecter la totalité du contenu de la seringue de solvant dans le flacon de microsphères.
7. Retirer la seringue munie de l'aiguille Hypoint du flacon.
8. Dévisser l'aiguille Hypoint de la seringue et la jeter dans un endroit prévu à cet effet.
9. Avant d'agiter le flacon, fixer la deuxième aiguille Hypoint sur l'embout luer de la seringue en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. NE PAS ENLEVER LA PROTECTION DE L'AIGUILLE A CE STADE.
10. Agiter vigoureusement le flacon pendant au moins 10 secondes. Le mélange est terminé lorsque la suspension apparaît uniforme, épaisse, de couleur laiteuse et que toute la poudre est dispersée.
11. Ne pas stocker le flacon après reconstitution afin d'éviter que la suspension ne se redépose.
12. Prendre la seringue et retirer le capuchon protecteur de l'aiguille Hypoint. Ne pas tordre l'aiguille.
13. Insérer l'aiguille Hypoint dans le flacon en position verticale.
14. Prélever lentement la suspension du flacon maintenu en position verticale afin de s'assurer que la totalité du contenu de la suspension est prélevé dans la seringue.
15. Retirer la seringue munie de l'aiguille Hypoint du flacon.
16. Dévisser l'aiguille Hypoint de la seringue et la jeter dans un endroit prévu à cet effet.
17. Ouvrir à moitié le film de protection recouvrant l'étui blister contenant le dispositif Needle-Pro. Saisir le capuchon protecteur de l'aiguille à l'aide du film de protection en plastique.

18. 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.

19. Préparer le patient pour l'injection.

20. Une remise en suspension de RISPERDALCONSTA L.P. est nécessaire avant administration du produit car le produit sédimente au cours du temps après reconstitution. Agiter vigoureusement aussi longtemps que nécessaire afin de remettre les microsphères en suspension.

21. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille. Ne pas tourner le capuchon protecteur car l'aiguille pourrait se détacher du dispositif Needle-Pro.

22. Tapoter doucement la seringue afin de faire remonter les éventuelles bulles d'air.

23. Faire sortir l'air de la seringue en actionnant le piston, l'aiguille étant dirigée vers le haut. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le muscle fessier du patient.

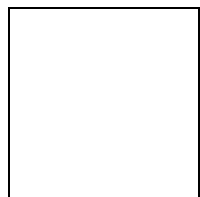
24. **ATTENTION:** afin d'éviter toute blessure avec une seringue contaminée: - ne pas enlever intentionnellement le dispositif Needle-Pro, - ne pas essayer de redresser l'aiguille ou de mettre en place le dispositif Needle-Pro si l'aiguille est courbée ou endommagée, - ne pas manipuler brutalement le dispositif de protection de l'aiguille car l'aiguille pourrait percer l'enveloppe de protection.

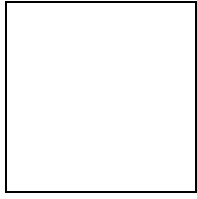
25. Une fois la procédure ci-dessus effectuée, remettre la protection sur l'aiguille de la même main que celle qui tient la seringue. Toujours de la même main, appuyer délicatement la protection contre une surface plane afin que l'aiguille reste bien maintenue dans son enveloppe protectrice.

26. Vérifier que l'aiguille est bien maintenue dans son enveloppe protectrice.

27. Jeter immédiatement dans un endroit prévu à cet effet.

Annexe 5: Les coordonnées du secteur psychiatrique de Nantes





GLOSSAIRE

Akathisie

Sentiment subjectif de gêne musculaire, de malaise, provoquant agitation, absence de repos, passages incessants entre les positions debout et assise. Les symptômes sont principalement moteurs et ne peuvent pas être contrôlés par la volonté du patient. L'akathisie peut survenir à n'importe quel moment du traitement.

Akinésie

Trouble caractérisé par une lenteur et une réduction des motilités automatique et volontaire au cours des syndromes parkinsoniens, et ce en l'absence de lésion de la voie motrice principale.

Anhédonie

Perte de la capacité à ressentir du plaisir, qu'il soit intellectuel, esthétique, alimentaire ou sexuel.

Ataxie

Trouble de la coordination du mouvement volontaire.

Choréoathétose

Trouble moteur caractérisé par l'association de mouvements choréiques (brusques, brefs, rapides, irréguliers et désordonnés) et athétosiques (involontaires, lents, non coordonnés, de grande amplitude).

Délire d'influence

Forme de délire où les idées délirantes perçues par le patient lui paraissent dictées par une tierce personne.

Dissociation

Syndrome de rupture de l'unité de la personnalité, retrouvée chez le schizophrène.

Dyskinésies tardives

Mouvements involontaires lingo-bucco-faciaux apparaissant chez 15 à 20 % des sujets, au bout de plusieurs mois d'un traitement neuroleptique, et pouvant persister après l'arrêt du traitement.

Oligophrénie

Terme plus volontiers réservé, soit aux états d'arriération mentale importante, soit aux déficiences mentales de l'enfance. Il tend cependant à englober l'ensemble des arriérations mentales.

Opisthotonos

Contraction spastique des muscles de la nuque et du dos prédominant sur les muscles extenseurs.

Photoallergie

Réactions cutanées observées chez des sujets préalablement sensibilisés au soleil par une substance photosensibilisante, comme les neuroleptiques. Elle se manifeste après un temps de latence qui correspond au temps de la réponse immunitaire, et peut apparaître sur tout le corps.

Phototoxicité

Ce sont de véritables coups de soleil, dus à une substance photosensibilisante, et qui peuvent survenir dès la première exposition au soleil. Cette manifestation cutanée est limitée aux zones découvertes de la peau.

Psychose

Trouble grave de la personnalité, altérant la perception et la compréhension de la réalité, désorganisant le comportement affectif et social, sans que le sujet ait habituellement conscience du caractère pathologique de ces manifestations.

Psychose puerpérale

Episode psychotique aigu survenant chez une femme, dans les semaines qui suivent son accouchement.

Schizophrénie

Psychose chronique caractérisée par une dissociation psychique, ou discordance, qui perturbe le cours de la pensée (elle devient hermétique et chaotique), altère le comportement qui devient étrange et autistique, et bouleverse l'affectivité. La dissociation est associée à un délire abstrait et symbolique qui élabore des thèmes d'influence alimentés

par des hallucinations auditives et cénesthésiques, et vécue dans une atmosphère de dépersonnalisation.

Syndrome extrapyramidal

Ensemble des troubles moteurs résultant d'une lésion généralement sous-corticale n'affectant pas les voies pyramidales, et qui ne sont ni une paralysie, ni des troubles d'origine cérébelleuse ou sensitive.

Somatisation

Fait de ressentir des symptômes physiques qui expriment une détresse émotionnelle, ou un conflit intrapsychique.

Trismus

Constriction des mâchoires due à la contracture des muscles masticateurs.

Trouble bipolaire ou psychose maniaco-dépressive

Psychose au cours de laquelle alternent selon des modalités variables, des accès maniaques et mélancoliques, séparés par des intervalles de normalité, plus ou moins longs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché (d'un médicament)

BDA: Bouffée Délirante Aiguë

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CATTP: Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel

CMP: Centre Médico-Psychologique

CSI: Chambre de Soins Intensifs

ESRS: Extrapyrâmidal Symptom Rating Scale

HDT: Hospitalisation sur la Demande d'un Tiers

HL: Hospitalisation Libre

HO: Hospitalisation d'Office

NAP: Neuroleptique d'Action Prolongée

PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale

SEP: Syndrome Extra Pyramidal

SHUPPM: Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
PARTIE I Les neuroleptiques	5
I. Définition d'un neuroleptique	6
II. Classification chimique	8
1. Les phénothiazines	8
2. Les thioxanthènes	9
3. Les butyrophénones	10
4. Les benzamides	10
5. Les benzisoxazoles	11
6. Les dibenzodiazépines	11
7. Les dibenzo-oxazépines	12
III. Classification pharmacologique	12
1. Les neuroleptiques typiques ou conventionnels	12
2. Les neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques	14
IV. Mécanisme d'action	18
1. Les voies dopaminergiques	18
2. Les récepteurs dopaminergiques	21
3. Les autres récepteurs concernés par cette classe médicamenteuse	22
4. Autres hypothèses sur les mécanismes d'action des neuroleptiques	26
V. Pharmacocinétique	28
1. Résorption et distribution	28
2. Métabolisation	29
3. Élimination	30
VI. Les indications thérapeutiques	30
1. Les effets thérapeutiques	30
2. Les indications des neuroleptiques	31
VII. Les effets indésirables	32
1. Les effets neurologiques	33
2. Les effets neurovégétatifs	37
3. Les accidents cutanés et oculaires	38
4. Les troubles endocriniens	39

5.	Les effets psychiques indésirables	40
6.	Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)	41
7.	Les troubles hématologiques	42
8.	Les complications digestives	43
9.	Les modifications biologiques	44
VIII.	Les contre-indications	44
IX.	Les interactions médicamenteuses	46
1.	Les associations contre-indiquées	46
2.	Les associations déconseillées	46
3.	Précautions d'emploi	49
X.	La prescription des neuroleptiques en pratique	54
1.	Principes	54
2.	Mise en place du traitement	54
3.	Surveillance de l'efficacité	56
4.	Surveillance de la tolérance	58
5.	Les précautions d'utilisation des neuroleptiques	58

PARTIE II Les neuroleptiques retard **60**

I.	Généralités	61
1.	Définition	61
2.	Obtention et intérêt thérapeutique	62
II.	Principaux médicaments	64
1.	Neuroleptique retard à administration orale hebdomadaire	65
2.	Les neuroleptiques retard à administration parentérale	67
3.	Avantages et inconvénients	83
4.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	87
III.	Prescription des neuroleptiques retard	88
1.	Les principaux troubles psychiatriques qui justifient ce type de prescription.	88
2.	Les aspects pratiques de la prescription	92
3.	La surveillance d'un traitement par NAP	95
IV.	Exemples de prescriptions de neuroleptiques retard	95
1.	Exemple 1: M. D.	96
2.	Exemple 2: Mme L.	98
3.	Exemple 3: Mme C.	100
4.	Exemple 4: M. P.	102
V.	Les essais cliniques d'un nouveau neuroleptique retard: le RISPERDALCONSTA [®] LP	104
1.	Le RISPERDALCONSTA [®] LP	104
2.	Les essais cliniques	108
3.	Exemples concernant l'essai clinique au SHUPPM de Nantes	111

<i>PARTIE III Suivi des patients traités par neuroleptiques retard</i>	<i>126</i>
I. Aspect médical	127
1. L'organisation des soins	127
2. La prise en charge à la sortie de l'hôpital	131
II. Le rôle du pharmacien	132
1. La délivrance du traitement d'un patient sous neuroleptique retard	132
2. Nouer le dialogue avec le patient	133
III. Aspect social	135
1. La vie à domicile	135
2. Les institutions	136
3. Les mesures de protection des biens	139
 <i>CONCLUSION</i>	 <i>145</i>
<i>ANNEXES</i>	<i>146</i>
<i>GLOSSAIRE</i>	<i>152</i>
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	<i>155</i>
<i>TABLE DES MATIERES</i>	<i>156</i>
<i>LISTE DES ILLUSTRATIONS</i>	<i>159</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>162</i>
<i>LISTE DES ANNEXES</i>	<i>164</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>165</i>

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1:

Les critères de définition des neuroleptiques 7

Figure 2:

Le noyau phénothiazine 8

Figure 3:

Le noyau thioxanthène 9

Figure 4:

Formule d'un neuroleptique butyrophénone: l'halopéridol 10

Figure 5:

Exemple d'un neuroleptique benzamide: le sultopride 11

Figure 6:

Formule de la rispéridone 11

Figure 7:

Formules chimiques des neuroleptiques dibenzodiazépines 11

Figure 8:

Formule de la loxapine 12

Figure 9:

Classification des neuroleptiques en fonction des pôles sédatifs et désinhibiteurs 13

Figure 10:

<u>Les quatre voies dopaminergiques cérébrales</u>	19
 <u>Figure 11:</u>	
<u>La voie nigrostriée</u>	19
 <u>Figure 12:</u>	
<u>La voie mésolimbique</u>	20
 <u>Figure 13:</u>	
<u>La voie mésocorticale</u>	20
 <u>Figure 14:</u>	
<u>La voie tubéro-infundibulaire</u>	21
 <u>Figure 15:</u>	
<u>Interaction sérotonine-dopamine au niveau de la voie dopaminergique nigrostriée</u>	24
 <u>Figure 16:</u>	
<u>Neuroprotection, excitotoxicité et système glutamatergique dans les troubles dégénératifs</u> ...	27
 <u>Figure 17:</u>	
<u>Quelles sont les interactions avec les neuroleptiques?</u>	49
 <u>Figure 18:</u>	
<u>La formation de l'énanthate de perphénazine</u>	63
 <u>Figure 19:</u>	
<u>Modèle de distribution d'un neuroleptique à action prolongée</u>	63
 <u>Figure 20:</u>	
<u>Formule du penfluridol</u>	65
 <u>Figure 21:</u>	
<u>Schéma du métabolisme du penfluridol</u>	67
 <u>Figure 22:</u>	

<u>Formule du palmitate de pipotiazine</u>	70
 <u>Figure 23:</u>	
<u>Formule chimique du décanoate de zuclopenthixol</u>	72
 <u>Figure 24:</u>	
<u>Les concentrations plasmatiques en zuclopenthixol au cours du temps, selon les différentes formes galéniques du CLOPIXOL®</u>	73
 <u>Figure 25:</u>	
<u>Formule du décanoate de flupentixol</u>	74
 <u>Figure 26:</u>	
<u>Formule chimique de l'énanthate de fluphénazine</u>	78
 <u>Figure 27:</u>	
<u>Formule chimique de l'énanthate de perphénazine</u>	80
 <u>Figure 28:</u>	
<u>Schéma possible des principales biotransformations de l'énanthate de perphénazine</u>	81
 <u>Figure 29:</u>	
<u>Pourcentage des patients rechutant avec ou sans traitement neuroleptique</u>	84
 <u>Figure 30:</u>	
<u>Profil pharmacocinétique du RISPERDALCONSTA® L.P.: concentration plasmatique en fonction du temps</u>	106
 <u>Figure 31:</u>	
<u>La réadaptation: l'étape entre les soins et la réinsertion</u>	136

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:

<u>Présentation des neuroleptiques atypiques</u>	14
--	----

Tableau 2:

<u>Effets sur différents récepteurs de certains neuroleptiques</u>	23
--	----

Tableau 3:

<u>Eléments de pharmacocinétique des neuroleptiques</u>	30
---	----

Tableau 4:

<u>Effets extrapyramidaux et traitement neuroleptique</u>	36
---	----

Tableau 5:

Conduite à tenir face aux résultats sanguins de la lignée blanche, lors d'un traitement par clozapine.....	46
--	----

Tableau 6:

<u>Contre-indications des différents neuroleptiques</u>	45
---	----

Tableau 7:

<u>Interactions médicamenteuses des neuroleptiques</u>	52
--	----

Tableau 8:

<u>Interrogatoire préalable à l'instauration du traitement neuroleptique</u>	55
--	----

Tableau 9:

<u>Examens à envisager avant et pendant un traitement par neuroleptique</u>	55
---	----

Tableau 10:

<u>Les symptômes évalués sur l'échelle BPRS</u>	56
 <u>Tableau 11:</u>	
<u>Equivalence posologique entre halopéridol VO et HALDOL DECANOAS®</u>	69
 <u>Tableau 12:</u>	
<u>Tableau d'équivalence entre la voie orale et la voie IM pour la pipotiazine, et effets selon la dose</u>	72
 <u>Tableau 13:</u>	
<u>Tableau d'équivalence entre la voie orale et la voie IM pour le flupentixol</u>	75
 <u>Tableau 14:</u>	
<u>Présentation des neuroleptiques retard polyvalents</u>	76
 <u>Tableau 15:</u>	
<u>Présentation des neuroleptiques retard désinhibiteurs</u>	83
 <u>Tableau 16:</u>	
<u>Comparaison des doses de NAP par rapport aux doses orales</u>	85
 <u>Tableau 17:</u>	
<u>Les formes cliniques des schizophrénies</u>	90
 <u>Tableau 18:</u>	
<u>Equivalence posologique entre la rispéridone orale et le RISPERDALCONSTA® L.P.</u>	107
 <u>Tableau 19:</u>	
Effets indésirables, interactions médicamenteuses et mises en garde concernant la Rispéridone.....	115

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1:

Surveillance trimestrielle d'un traitement neuroleptique 146

Annexe 2:

The Extrapyramidal Symptom Rating Scale 146

Annexe 3:

L'administration par voie IM des neuroleptiques retard 147

Annexe 4:

Instructions pour la manipulation du RISPERDALCONSTA[®] L.P. 148

Annexe 5:

Les coordonnés du secteur psychiatrique de Nantes 150

BIBLIOGRAPHIE

1. ALDA M, PAVLOVSKY P, KRISTOFIKOVA Z, DUFKOVA D

Pharmacokinetic properties of haloperidol decanoate; 30th Ann. Psychopharmacol. Meeting; Jenesik Spa; Activ. Nerv. Super.; 1989; 31 (1); 38-39

2. BIAM; 2000

3. BOURIN M, JOLLIET P, HERY P, GUITTON B

Is rehospitalization a measure of the efficacy of neuroleptics in the treatment of schizophrenia?; International Journal of Psychiatry in Clinical Practice; 1998; 2; 275-278

4. BRACHET P

Pharmacologie des neuroleptiques à action prolongée; Thèse d'état de docteur en Pharmacie; 1985

5. CAMILLERI C

Tentative de situation d'un neuroleptique et de sa forme à action prolongée: la perphénazine (TRILIFAN RETARD®); J. Psychiat. Biol. Ther.; 1985; 20; 17-19

6. CENTORRINO F, PRICE B, TUTTLE M, BAHK WM, HENNEN J, ALBERT M, BALDESSARINI R

EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics; Am J Psychiatry; 2002; 159 (1); 109-115

7. Centre de réadaptation de Billiers

Brochure de présentation

8. Centre de réadaptation des Briords

Brochure de présentation

9. CHAKOS M, LIEBERMAN J, HOFFMAN E, BRADFORD D, SHEITMAN B

Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials; Am J Psychiatry; 2001; 158 (4); 518-526

10. CHORFA L, GUIGNON AM, GARDAN B, SANG B, CALOP J, CHU de Grenoble

L'ordonnance d'un patient hypertendu et schizophrène; Moniteur des Pharmacies; 2000; 30; 2-6

11. CHUE P

Risperidone long-acting injection; Expert Rev. Neurotherapeutics; 2003; 3 (4); 89-100

12. CNHIM

Banque de données: www.thériaque.org

13. Coderpa 44

Quelles mesures pour protéger les personnes âgées incapables majeures?; 1990; 3; 7-10

14. COLONNA L, PETIT M, LEPINE JP

Dictionnaire des neuroleptiques; J.B. Baillière; 1989; 243-248

15. Comité départemental des retraités et personnes âgées de Loire-Atlantique

Protection juridique et sociale des adultes handicapés et des personnes âgées; 1995

16. COTTEREAU MJ, POIRIER MF, LOO H, DENIKER P

Le succinate de loxapine: un nouveau neuroleptique; Encéphale; 1979; 5; 251-267

17. DAVID AS, ADAMS C

Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review, (2) patient and nurse attitudes; Health Technology Assessment; 2001; 5 (34); 1-8

18. DAVIS J.M., MATALON L, WATANABE M.D., BLAKE L

Depot antipsychotic drugs: place in therapy; Drugs; 1994; 47 (5); 741-773

19. DECOURT P

Réflexions sur le retentissement psychodynamique et institutionnel relatif à l'introduction d'un neuroleptique retard; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 27-29

20. DOLDER CR, LACRO JP, DUNN LB, JESTE DV

Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents?; Am J Psychiatry; 2002; 159 (1); 103-108

21. DOROSZ

Guide pratique des médicaments; 2004

22. DSM IV

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; 1994; American Psychiatric Association

23. DURETETE O, VANELLE JM

Interactions: neuroleptiques et autres médicaments; Impact médecin; 2001; 557; 19-22

24. EERDEKENS M, FLEISCHHACKER W.W., XIE Y, GEFVERT O

Long-term safety of long-acting risperidone microspheres; 11th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland, February 24- March 1, 2002; Schizophrenia research; 2002; 53 (suppl. 3); 174

25. ESPOSITO E, VANELLE JM

Neuroleptiques d'action prolongée: pourquoi on en prescrit encore? ; Impact Médecin; 2001; 557; 16-19

26. ESPOSITO E, VANELLE JM

Les neuroleptiques d'action prolongée: quelle actualité?; Annales Médico Psychologiques; 2003; 161; 522-527

27. Etablissement public médico-social de Saint-Brévin les Pins

Brochure de présentation

28. FORSMAN A, OHMAN R

Applied pharmacokinetics of haloperidol in man; Curr Ther Res; 1977; 21; 396-411

29. GAWIN FH, et al

Flupentixol-induced aversion to crack cocaine; N Engl J Med; 1996; 334; 1340-1341

30. GIRARD M, GRANIER F, GARDES J.P.

L'étude des concentrations plasmatiques des neuroleptiques à action prolongée dans le traitement des psychoses chroniques; Sem. Hôp. Paris; 1985; 61 (14); 929-933

31. GNP

Encyclopédie pratique du médicament; 2000

32. GOURION D, LOO H, GUILLIN O

Mode d'action: les quatre voies dopaminergiques; Impact Médecin; 2001; 557; 4-7

33. GRIMAUD N, ROBERT S

Cours de psychiatrie des 4ème année de Pharmacie de Nantes, 2002

34. GURY C

Qu'est-ce que la schizophrénie?; Moniteur des Pharmacies; 2000; 30; 6-8

35. GURY C

Qu'est-ce qu'un trouble bipolaire; Moniteur des Pharmacies; 2003; 89; 5-7

36. GUY W

ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology; National institute of Mental Health; US Department of Health, Education, and Welfare; 1976; 218-222

37. HERY F, HAMON M

Neuroleptiques et sérotonine; Encéphale; 1993; XIX; 525-532

38. Information thérapeutique SPECIA

Les esters du PIPORTIL[®] permettent un ajustement de la chimiothérapie; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 20-21

39. JOLLIET P, BOURIN M

Pharmacology of new antipsychotic drugs; Saudi Pharmaceutical Journal; 1998; 6 (2); 109-115

40. KANE J.M., EERDEKENS M, LINDENMAYER J.P., KEITH S.J., LESEM M, KARCHER K

Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic; Am J Psychiatry; 2003; 160 (6); 1125-1132

41. KANE J.M.

Haloperidol decanoate; 30 years Janssen Research in Psychiatry; editor: F. J. Ayd; Ayd medical communications; Baltimore; Maryland; 1989; 37-47

42. KAPLAN, SADOCK (traduction Granger)

Médicaments en Psychiatrie; éd Pradel; 1998; 301

43. KOREN G, COHN T, CHITAYAT D, KAPUR B, REMINGTON G, REID D.M., ZIPURSKY R.B.

Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants; Am J Psychiatry; 2002; 159 (1); 136-137

44. Laboratoire Janssen Cilag

Mentions légales de RISPERDALCONSTA® LP; 2003

45. Laboratoire Lilly

"Je prends un neuroleptique"; 2000; 2

46. Laboratoire Lilly

"Mon fils/ma fille est en crise!"; 2001; 3

47. Laboratoire Lilly

"Je me soigne près de chez moi"; 2001; 4

48. Laboratoire Schering-Plough

Mentions obligatoires complètes du TRILIFAN RETARD® 100 mg/mL; 2000

49. Laboratoire Schering-Plough

TRILIFAN RETARD®

50. Laboratoires Lundbeck

CLOPIXOL® : brochure réservée à l'usage des pharmaciens hospitaliers

51. Laboratoires Lundbeck

Mentions légales complètes du CLOPIXOL® ASP; 2000

52. Laboratoires Lundbeck

Mentions légales complètes du CLOPIXOL® AP 200 mg/mL; 2003

53. Laboratoires Lundbeck

Mentions légales complètes du FLUANXOL[®] LP 20 mg/mL et 100 mg/mL; 2001

54. Laboratoires Unicet

TRILIFAN RETARD[®]: étude multicentrique d'un an

55. LASSER R, BOSSIE C, ZHU Y, EERDEKENS M, GHARABAWI G

A long-term assessment of dyskinesia and other movement disorders in elderly patients receiving long-acting risperidone microspheres; Annual Meeting of the international college of geriatric psychoneuropharmacology; Barcelona; Spain; October 10-12, 2002; J Clin Psychiatry; 2002; 63; 1070

56. LEMPERIERE Th, ROPERT R, LEGER JM, ALEXANDRE JY, CLERC G, DARONDEL A, DELAUNAY J, DELTEIL P, MALAUZAT D, RAYNAUD J, SALES M

Décanoate d'halopéridol: résultats d'une étude ouverte multicentrique dans les états psychotiques chroniques; Encéphale; 1984; X (5); 217-222

57. LEVINE J, SCHOOLER N R, CASSANO G

Place des neuroleptiques à action prolongée dans le traitement de la schizophrénie; Encéphale; 1979; 5 (3); 285-290

58. LEVRON JC, ROPERT R

Pharmacocinétique clinique du décanoate d'halopéridol: comparaison avec celles des autres neuroleptiques d'action prolongée; Encéphale; 1987; XIII; 83-87

59. LOIRAT JC, FABLET-VERGNAUX H, VANELLE JM

Surveillance des neuroleptiques: donner une information éclairée au patient; Impact Médecin; 2001; 557; 9-15

60. MAILLARD M, THOLOSE A

Les indications actuelles des neuroleptiques d'action prolongée; Annales médico-psychologiques; 1980; 138 (3); 370-375

61. Martindale

The complete drug reference, 33^{ème} édition

62. MIGDALOF B.H., GRINDEL J.M.

Penfluridol: a neuroleptic drug designed for long duration of action; Drug metabolism reviews; 1979; 9 (2); 281-299

63. Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité

Rôle et fonctionnement de la COTOREP

64. NASRALLAH H, DUCHESNE I, MEHNERT A, JANAGAP C

Long-acting risperidone injection improves quality of life; 23rd congress of the collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum; Montreal, Canada; June 23-27, 2002; Int J Neuropsychopharmacol; 2002; 5 (suppl. 1); 189

65. NAYAK R.K., DOOSE D.R., NAIR N.P.

The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients; J Clin Pharmacol; 1987; 27; 144-150

66. PANI L

Clinical implications of dopamine research in schizophrenia; Curr Med Res Opin; 2002; 18 (3); 3-7

67. PILATE C, GUILLET Ph

Palmitate de pipotiazine: activité, indications cliniques et tolérance; Synapse; 1991; 79; 1-7

68. PUNGIER V

Quels conseils donner au patient et à ses proches?; Moniteur des Pharmacies 2352; 2000; 30; 14

69. QURAISHI S, DAVID A

Depot haloperidol decanoate for schizophrenia; Cochrane database Syst Rev.; 2000; (2); CD 001361

70. RASKIN M, DYSON WL, ADAMS ME

Depot neuroleptic therapy: clinical considerations; Can J Psychiatry; 1995; 40; 5-11

71. RICHARD D

Quel est le traitement de la schizophrénie?; Moniteur des Pharmacies; 2000; 30; 9-13

72. RICHOU H

Neuroleptiques à action prolongée... Psychoses... Réhospitalisations; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 31-32

73. ROPERT R

Neuroleptiques à action prolongée et sectorisation; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 45-49

74. ROUGET R, COUFFINHAL Y, CASTELNAU D, BARBE A, BOULET J, BLAYAC J.P.

Etude clinique de la pipotiazine base et de son dérivé à action prolongée: l'ester palmitique; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 35-37

75. SOUCHE A, ZEKRI J-R

Actualité dans le traitement des psychoses. Utilisation des neuroleptiques d'action prolongée. Prévention de la chronicité; Psychologie médicale; 1990; 22 (13); 1366-1369

76. STAHL SM

Psychopharmacologie essentielle; Ed. Flammarion; 2002

77. STAHL SM

At long last, long-lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies; J Clin Psychiatry; 2003; 64 (4); 355-356

78. POTKIN S.G., FLEMING K, JIN Y, GULASEKARAM B

Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics; J Clin Psychopharmacol; 2001; 21; 479-483

79. TRIBOLET S, PARADAS C

Guide pratique de psychiatrie collection réflexes; 2ème édition; 1993

80. TURBOTT J, SMEETON WMI

Sudden death and flupentixol decanoate; Aust N Z J Psychiatry; 1984; 18; 91-94

81. TURRONE P, KAPUR S, SEEMAN M.V., FLINT A.J.

Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics; Am J Psychiatry; 2002; 159 (1); 133-135

82. VANELLE JM

Traitement chimiothérapique des schizophrénies; Encycl Méd Chir; 2000; 37-925-A-10; 1-11

83. VANELLE JM

Neuroleptiques: nouveaux enjeux, Impact Médecin; 2001; 557; 3

84. VIALA A

Sur le profil pharmacocinétique de l'énanthate de perphénazine; Encéphale; 1976; II (3); 273-282

85. WILKIN M.O.

Utilisation des neuroleptiques à action prolongée dans la post-cure des psychopathes; Actualités psychiatriques; 1977; 2; 18-19

86. Mentalhealth

www.mentalhealth.com; drug monograph

87. Micromedex

www.healthcare.micromedex.com; 2003

88. Pharmacorama

www.pharmacorama.com; Antagonistes centraux: neuroleptiques; 2003

89. Vidal 2003

www.vidalip.net

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R.

Nom – Prénoms : NAUD Christèle Marie Sylvie
**Titre de la Thèse : PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR
NEUROLEPTIQUES RETARD**

Résumé de la Thèse:

La commercialisation prochaine du premier neuroleptique atypique sous forme retard a conduit à reconsidérer l'intérêt des NAP. Les caractéristiques générales des neuroleptiques, ainsi que les spécificités de chaque neuroleptique retard sont abordées. Certaines règles de prescription communément admises sont également rappelées. Les NAP sont le plus souvent prescrits pour des patients atteints de psychose chronique. Leur administration présente l'intérêt, entre autres, d'une meilleure observance, comparativement à celle des neuroleptiques administrés *per os*.

Il est également développé le suivi des patients en ambulatoire, de leur prise en charge tant médicale que sociale (structures extrahospitalières, lieu de vie, réinsertion...).

**MOTS CLES: ANTIPSYCHOTIQUES - NEUROLEPTIQUES RETARD –OBSERVANCE
– SCHIZOPHRENIE – SUIVI INTRA ET EXTRA HOSPITALIER**

JURY

PRESIDENT : Mme Anne ALLIOT, Maître de Conférences de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS: Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie, Chef de Service du SHUPPM
Hôpital Saint Jacques de Nantes

Mme Anne RONDEAU, Pharmacien

Centre Commercial Super U, 80 Bd des Pas Enchantés, 44 230 Saint Sébastien/Loire

Adresse de l'auteur: Mlle Christèle NAUD, 6 rue de la fontaine 44120 VERTOU