



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1 FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°113

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le lundi 27 novembre 2017 par

Mme SUN Juliette, Kim Sok

Née le 3 juillet 1993

À Moulins (03)

**BILAN DES PRESCRIPTIONS DE CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES EN
2016 SUR LES PRISONS DE LYON ET RECOMMANDATIONS DE BON USAGE**

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Mme LALANDE Laure, Docteur en pharmacie – Pharmacien assistant

Mme CABELGUENNE Delphine, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier

M. FOUILLET Bruno, Docteur en pharmacie – Maître de Conférences des Universités

Mme MOGUEN Axelle, Docteur en médecine – Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- | | |
|---|-----------------------|
| • Président de l'Université | M. Frédéric FLEURY |
| • Présidence du Conseil Académique | M. Hamda BEN HADID |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration | M. Didier REVEL |
| • Vice-Président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLEE |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- | | |
|---|--|
| • UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : M. Gilles RODE |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directeur : Mme Carole BURILLON |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie | Directeur : M. Denis BOURGEOIS |
| • Institut des Techniques de Réadaptation | Directeur : M. Yves MATILLON |
| • Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directeur : Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- | | |
|--|----------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| • Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) | Directeur : M. Pascal FOURNIER |
| • I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| • Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |
| • ESPE | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

• PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• BIOPHYSIQUE

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85^e section)

Monsieur Antoine ZILLER (87^e section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'aimerais remercier Laure Lalande, maître de thèse et pharmacien assistant. Laure est une personne très aimable, et ses conseils étaient toujours accompagnés de gentillesse et de bienveillance. Je lui suis particulièrement reconnaissante de m'avoir proposé de travailler avec elle et de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Je la remercie chaleureusement pour sa présence et sa patience.

Je remercie également Delphine Cabelguenne, pharmacien hospitalier, sans qui ce stage n'aurait pas été possible, et pour m'avoir encadrée pendant cette période.

Merci aussi à Camille Picard, Christine, Laureline, Magalie et Laure pour avoir égayé mon quotidien lors de mon stage.

Je remercie le professeur Luc Zimmer pour avoir accepté de présider cette thèse, mais aussi pour nous avoir prodigué des cours passionnants et de qualité en neuropsychiatrie.

De même, merci à Bruno Fouillet, maître de conférences et professeur de toxicologie. C'est en grande partie grâce à votre optionnelle que j'ai pu découvrir ce qui m'attirait le plus dans ma filière, ce pour quoi je vous suis très reconnaissante. Merci d'avoir suivi mon travail durant toutes ces années.

Merci également à Axelle Moguen d'avoir accepté de faire partie du jury.

Bien sûr, c'est avec grand plaisir que j'exprime ma gratitude envers ceux qui sont toujours présents, et ce, quoi qu'il advienne. Je m'adresse tout d'abord à mes parents, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. J'espère vous rendre aussi fiers que vous me rendez heureuse. Merci à mes adorables amies qui ont fait de ces années de pharmacie de si beaux souvenirs, en particulier Fanny, Kirthana, Cyrielle, Hélène, Mélodie, Rifka, Wladisse, Jennifer et Belén. Merci à Yannis et Kenny pour les belles mélodies qui ont rythmé nos années.

Merci aux chers amis qui, malgré la distance ou le manque de temps, me sont autant précieux que les autres : Julien, Lucas, Vincent, Martine, Delphine, Claire, Charlotte, Thomas et Kévin.

Merci à ma merveilleuse Mathilde, tu es parfaite.

Merci à toi, Damien, pour ta présence réconfortante et ton soutien sans faille. Tu m'es indispensable, tes encouragements et ton amour me donnent toute la force dont j'ai besoin.

Enfin, rien n'aurait été pareil sans Sophie, Marylène, François et Valentin. Vous êtes ma source de bonheur.

SERMENT DES APOTHICAIRES

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorier ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

Remerciements	7
Sommaire	9
Liste des abréviations	11
Liste des figures, tableaux et annexes.....	12
Chapitre I : bibliographie	13
I. Les neuroleptiques.....	13
A. Aspect historique.....	13
1) Découverte de la chlorpromazine.....	13
2) Découverte de la réserpine.....	14
3) Les neuroleptiques.....	14
4) Classification par Delay et Deniker	15
5) L'avènement des neuroleptiques atypiques.....	16
B. Indications et mécanisme d'action.....	17
1) Mécanismes d'action.....	17
a. Action principale : antagonisme dopaminergique.....	17
b. La voie méso-limbique.....	18
c. La voie méso-corticale	18
d. La voie nigro-striée.....	18
e. La voie tubéro-infundibulaire	18
II. Effets indésirables.....	19
A. Différences entre NL1G et NL2G.....	19
B. Effets indésirables neurologiques.....	20
1) Akathisie.....	20
2) Syndrome parkinsonien.....	20
3) Dystonie	21
4) Dyskinésie aiguë.....	21
a. Généralités	21
b. Molécules impliquées.....	22
c. Fréquence et facteurs de risque.....	22
d. Conduite à tenir et traitement	22
5) Dyskinésie tardive	23
a. Généralités	23
b. Facteurs de risque.....	23
c. Fréquence	24
d. Molécules impliquées.....	24
e. Mécanismes d'action supposés.....	25

f. Conduite à tenir et traitement.....	27
C. Effets indésirables cardiovasculaires	28
D. Effets indésirables métaboliques et endocriniens	29
1) Effets indésirables métaboliques	29
2) Effets indésirables endocriniens	30
III. Les anticholinergiques	31
A. Mécanismes d'action.....	31
1) L'acétylcholine, cible du traitement.....	31
a. Récepteurs nicotiniques	32
b. Récepteurs muscariniques	32
B. Effets thérapeutiques des anticholinergiques	33
C. Effets indésirables	34
D. Mésusage.....	36
E. Recommandations	37
Chapitre II : matériel et méthode.....	41
I. Contexte de l'étude.....	41
A. Lieu de l'étude	41
B. Unités sanitaires	42
C. Déroulement de la prise en charge médicamenteuse	42
1) Ordonnances	42
2) Délivrance.....	43
II. Méthodologie.....	43
A. Objectifs.....	43
B. Recueil de données.....	44
C. Traitement et analyse des données	44
D. Réalisation de recommandations	46
Chapitre III : résultats	47
I. Analyse.....	47
II. Fiches de recommandations	50
A. Fiche sur les effets indésirables des neuroleptiques	50
B. Fiches de bon usage des anticholinergiques	51
Chapitre IV : discussion.....	53
Conclusions	61
Annexes.....	63
Références bibliographiques.....	76

LISTE DES ABBREVIATIONS

- 5HT : Sérotonine (5-HydroxyTryptamine)
- ACB : Anticholinergic Cognitive Burden
- ADS : Anticholinergic Drug Scale
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARS : Anticholinergic Risk Scale
- DA : Dopamine
- DBI : Drug Burden Index
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
- ECG : Electrocardiogramme
- GABA : Gamma-Aminobutyric Acid
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IV : Intraveineuse
- NL : Neuroleptique
- NL1G : Neuroleptique de 1^{re} Génération
- NL2G : Neuroleptique de 2^e Génération
- NSFP : Ne Se Fait Plus
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SEP : Syndromes Extrapyramidaux
- SMPR : Service Médico-Psychologique Régional
- SQF : Saint-Quentin-Fallavier
- UCSA : Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires
- UHSA : Unité Hospitalière Spécialement Aménagée
- UHSI : Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale
- USN1 : Unité Sanitaire de Niveau 1
- USN2 : Unité Sanitaire de Niveau 2
- USN3 : Unité Sanitaire de Niveau 3
- TSH : Hormone Thyréostimulante

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

Figures

Figure 1. Neuroleptiques prescrits à Corbas et SQF en 2016.....	49
Figure 2. Diagramme de la conduite à tenir face aux SEP induits par les neuroleptiques	52

Tableaux

Tableau 1. Doses standard et doses maximales recommandées des neuroleptiques.....	45
Tableau 2. Caractéristiques de la population.....	47
Tableau 3. NL1G prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016	48
Tableau 4. NL2G prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016	48
Tableau 5. Correcteurs anticholinergiques prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016.....	50

Annexes

Annexe 1. Fiche récapitulative des effets indésirables induits par les neuroleptiques	63
Annexe 2. Fiche de bon usage des correcteurs de neuroleptiques à destination des médecins	67
Annexe 3. Fiche de bon usage des correcteurs de neuroleptiques à destination des patients	70
Annexe 4. Tableaux d'équivalence DCI/specialité.....	73

CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE

I. LES NEUROLEPTIQUES

A. Aspect historique

Avant les années 1950, peu de traitements étaient disponibles pour les patients schizophrènes. Les premiers d'entre eux furent proposés au début du XX^e siècle : on utilisait quelques barbituriques pour des narcothérapies, l'amythal sodique en vue de faire une contention chimique, l'insulinothérapie afin de créer un choc hypoglycémique, ou encore les électrochocs (1,2). La « thérapie » consistait davantage à enfermer les patients qu'à les traiter, du fait de l'incapacité à soigner les agitations et excitations des sujets. La découverte presque simultanée de la chlorpromazine et de la réserpine marqua un tournant historique en psychiatrie.

1) Découverte de la chlorpromazine

La chlorpromazine fut synthétisée pour la première fois en décembre 1950, sous la demande du chirurgien et neurobiologiste Henri Laborit, par Paul Charpentier, chimiste pour le laboratoire Rhône-Poulenc, dont l'objectif était de parvenir à une molécule dont l'activité serait plus puissante que la prométhazine, un potentialisateur d'anesthésique (3). Laborit remarqua peu de temps après un état d'indifférence chez les patients en post-opératoire, et suggéra d'élargir son emploi à la psychiatrie (1). De mai à juillet 1952, le médecin Jean Delay et son assistant Pierre Deniker menèrent alors une étude avec quarante patients. Six publications parurent cette année : outre l'action de la molécule sur l'agitation, ils mirent en évidence l'efficacité de la chlorpromazine dans les psychoses aiguës, et, en 1953, le psychiatre suisse Felix Labhardt démontra son effet dans les psychoses chroniques. On découvrit ainsi que chez le sujet sain, la chlorpromazine induit un effet de « désintéressement », tandis qu'elle atténue l'agitation et le délire chez le sujet psychotique. La chlorpromazine, commercialisée sous le nom de Largactil®, n'était plus considérée comme un potentialisateur, mais un neuroplégique (4).

2) Découverte de la réserpine

Dans une toute autre région du monde, la deuxième molécule qui joua un rôle remarquable fut étudiée par des chercheurs indiens. La plante *Rauwolfia serpentina* était déjà connue dans la médecine traditionnelle ayurvédique pour traiter les folies, mais le premier essai clinique portant sur la réserpine ne se tint qu'en 1931. Gananath Sen et Kartick Chandra Bose relatèrent que l'alcaloïde obtenu du rhizome et de la racine de *Rauwolfia serpentina* était efficace contre l'hypertension et les états d'agitation avec symptômes maniaques, mais la nouvelle n'eut guère de retentissements. Par la suite, c'est surtout l'effet hypotenseur de la molécule qui fut utilisé, ce qui engendra la mise en exergue de son activité psychotrope (6). Delay et Deniker étudièrent la molécule en 1954, et la même année, la réserpine apparut sur le marché sous le nom de Serpasil® (7).

3) Les neuroleptiques

Les activités neurologiques similaires de la chlorpromazine et de la réserpine furent mises en évidence par le professeur H. Steck (8). Delay et Deniker proposèrent alors un nouveau terme, et sous leur plume naquit le néologisme « neuroleptique », du grec *neuron*, nerf, et *leptos*, qui affaiblit. Ce choix vient du fait qu'à cette époque, il était admis que ces molécules agissaient sur les nerfs moteurs, ce qui était en fait une confusion avec les syndromes extrapyramidaux (SEP). Le mécanisme d'action imaginé voulait qu'un neuroleptique ne puisse être considéré comme tel s'il n'induisait pas des effets extrapyramidaux, ce que nous détaillerons ensuite.

Cette nouvelle classe de médicaments bouleversa la psychiatrie tant elle fut une révolution dans la prise en charge des patients psychotiques. Le nombre de patients institutionnalisés avait diminué, les internements d'office passèrent de 18 % des placements en 1955 à 2 % en 1976. En 1955, on estime qu'environ cinq millions de patients avaient déjà pris de la chlorpromazine (3). La classe fut bientôt enrichie de nouvelles molécules, dont l'halopéridol en 1957, qui devint petit à petit la référence des neuroleptiques de première génération (2). Cependant, les effets indésirables ne tardèrent pas non plus à se faire connaître : hypotension orthostatique, troubles neurologiques (syndrome parkinsonien) et métaboliques (prise de poids) furent entre autres reportés. Shonecker (1957) et Sigwald (1959) décrivirent les premiers cas de dyskinésie tardive,

et en 1960, Delay et Deniker observèrent pour la première fois le syndrome malin des neuroleptiques (3).

4) Classification par Delay et Deniker (3, 9, 10)

Lorsque Delay et Deniker proposèrent le terme « neuroleptique », ils attribuèrent également cinq critères pour caractériser cette nouvelle classe, à savoir :

- Action psycholeptique sans action hypnotique ;
- Action inhibitrice à l'égard de l'agitation, de l'excitation, de l'agressivité et réduction des états maniaques ;
- Action réductrice sur certaines psychoses aiguës ou chroniques ;
- Manifestations psychomotrices, neurologiques et neurovégétatives ;
- Prédominance de l'action sur les centres sous-corticaux.

On peut souligner trois de ces points qui firent la quasi-unanimité des professionnels de santé : les neuroleptiques sont particulièrement efficaces dans les états psychopathologiques dans leur acuité, qu'il s'agisse de confusion mentale, d'accès maniaque, ou, plus généralement, d'agitation. Ils constituent le traitement de première intention pour la schizophrénie et les délires chroniques (comme des hallucinations), et ils ne sont pas à prescrire dans la dépression mélancolique du fait de leur inefficacité à la traiter.

Cependant, on remarque aussi tout de suite que pour les deux psychiatres, un neuroleptique se devait de causer des syndromes extrapyramidaux, notamment des syndromes parkinsoniens. Comme mentionné précédemment, ces propriétés étaient considérées comme intimement liées à l'activité thérapeutique des antipsychotiques, ce qui était notamment explicable par les connaissances limitées de cette époque. À la fin des années 1950, six neurotransmetteurs étaient identifiés : l'acétylcholine, la dopamine, l'acide γ -aminobutyrique, la norépinéphrine, la sérotonine et la substance P. À titre de comparaison, on en connaît aujourd'hui plus d'une centaine. Pour autant, la dopamine n'était pas encore considérée comme un neuromédiateur à part entière, et il faudra attendre les travaux de Carlsson (1963) et Seeman (1975) pour que le rôle de la dopamine dans les psychoses schizophréniques soit envisagé. Avant cela, on considérait même que plus un neuroleptique causait des SEP, plus il était susceptible de diminuer les symptômes psychotiques. Ainsi, l'efficacité allait de pair avec ce qu'on sait aujourd'hui être des effets indésirables.

5) L'avènement des neuroleptiques atypiques

Une nouvelle classe apparut à la fin des années 1980, appelée « neuroleptiques atypiques ». Ce nom a pour but de les distinguer des neuroleptiques de première génération (NL1G), car contrairement à ces derniers, ils n’induisaient pas d’effets extrapyramidaux.

En tête de ces neuroleptiques de deuxième génération (NL2G) se tient la clozapine (Leponex®). Lors de son introduction en 1971, elle fut porteuse d’un nouvel espoir, puisque parmi les effets indésirables qu’elle causait, on ne retrouve ni les syndromes extrapyramidaux, ni les dyskinésies tardives ou encore les hyperprolactinémies. Pourtant, on s’aperçut qu’elle causait un tout autre problème : des agranulocytoses dans 0,5 à 2 % des cas (6), nécessitant donc une surveillance hématologique rapprochée et donc contraignante. Les cas de leucopénies concerneraient 3 % des patients sous clozapine, dont 1 % qui développera une agranulocytose (11). Il faut par conséquent suivre la numération-formule sanguine chaque semaine pendant 18 semaines, puis de façon mensuelle, et ce, pendant toute la durée du traitement.

La clozapine fut le point de départ des NL2G, car son arrivée poussa le monde pharmaceutique à trouver d’autres molécules ayant également une activité psychotique sans réaction neurologique, mais également sans agranulocytose. Les six antipsychotiques qui suivirent la clozapine furent aussi qualifiés d’« atypiques » : rispéridone (Risperdal®), olanzapine (Zyprexa®), quetiapine (Xeroquel®), ziprasidone (Zeldox®), aripiprazole (Abilify®). On notera tout de même que leurs mécanismes d’action peuvent être assez différents, faisant des NL2G une sous-classe disparate. Ces éléments seront abordés dans la suite de ce chapitre.

En revanche, les NL2G furent tous présentés par les industries pharmaceutiques comme novateurs en matière d’effets indésirables, leur trait commun étant une réduction de la fréquence de SEP. Ces résultats sont néanmoins à nuancer selon certains auteurs (12, 13, 14), car les études menées comparaient les NL2G à l’halopéridol, qui est un des NL1G qui cause le plus d’effets indésirables notamment en matière de SEP (11).

B. Indications et mécanisme d'action

Les neuroleptiques sont utilisés principalement dans la schizophrénie, indication qui, comme nous l'avons vu, a suivi de près la découverte de la chlorpromazine. Cependant, il existe bien d'autres cas d'utilisation de ces molécules : les omettre reviendrait à écarter 70 % des prescriptions de neuroleptiques (15).

Voici une liste non exhaustive des principaux cas hors contexte de schizophrénie (16) :

- troubles du comportement ;
- anxiété ;
- syndrome de Gilles de la Tourette ;
- trouble bipolaire dans les traitements aigus de la manie, les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques, et dans les résistances aux thymorégulateurs ;
- mélancolie délirante ;
- délires chroniques non schizophréniques comme le trouble délirant ou la psychose hallucinatoire chronique ;
- syndrome schizophréniforme ;
- trouble obsessionnel compulsif ;
- troubles psychotiques et agitation dans la démence.

1) Mécanismes d'action

a. *Action principale : antagonisme dopaminergique*

Comme abordé plus tôt dans ce chapitre, on sait aujourd'hui et depuis quelques décennies que l'activité thérapeutique des neuroleptiques est due à une action antagoniste agissant sur la dopamine, plus précisément au niveau des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Les effets thérapeutiques des neuroleptiques ne peuvent toutefois pas être réduits à une action univoque, car ils agissent sur plusieurs fonctions distinctes. L'action antagoniste des neuroleptiques est exercée sur les récepteurs dopaminergiques retrouvés sur les quatre voies dopaminergiques existantes au niveau cérébral, que nous allons détailler ci-dessous.

b. La voie méso-limbique (6, 17)

La première que l'on peut mentionner est la voie méso-limbique : cette voie est impliquée dans l'apprentissage, la vie émotionnelle ou encore la motivation. On la retrouve aussi dans les euphories causées par certains stupéfiants, ou la recherche du plaisir. Elle jouerait également un rôle majeur dans les symptômes dits « positifs » de la schizophrénie : la production d'hallucinations, de délires et de troubles dans la pensée lorsque son fonctionnement devient excessif. C'est donc sur cette voie que les neuroleptiques exercent leur action thérapeutique.

c. La voie méso-corticale

La voie méso-corticale affecte l'activité mnésique et les processus attentionnels, et est responsable des symptômes « négatifs » dans la schizophrénie, comme le retrait social ou l'apathie, lorsqu'il y a un déficit en dopamine. Ceci représente donc un problème avec les NL1G, puisque la voie méso-limbique est hyperactive suite à un excès en dopamine, tandis que dans la voie méso-corticale, il y a un déficit pour ce même neurotransmetteur. L'utilisation de NL2G, qui ont un mécanisme d'action quelque peu différent, permet de résoudre en partie cette difficulté. En effet, dans la voie méso-corticale, il existe une prédominance de récepteurs sérotoninergiques (5HT), et l'action d'antagonisme sérotoninergique et dopaminergique des NL2G leur permet d'inhiber les récepteurs 5HT2A, et donc d'occuper de façon moindre les récepteurs D2 au niveau de cette région.

d. La voie nigro-striée

La voie nigro-striée fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité. On en conclut donc aisément qu'elle est responsable de la production de symptômes extrapyramidaux, puisqu'un déficit en dopamine induira des troubles moteurs, des tremblements, des difficultés à initier des mouvements, l'akinésie, ou encore une certaine rigidité. A contrario, un excès de dopamine provoquera des dyskinésies ou des chorées.

e. La voie tubéro-infundibulaire

Enfin, dans la voie tubéro-infundibulaire, les neurones dopaminergiques inhibent la libération

de prolactine. Leur diminution engendre donc une augmentation du taux de prolactine, rendant la lactation possible. Si cet effet est recherché et physiologique en post-partum, il devient indésirable lorsqu'il s'agit d'hyperprolactinémie causée par l'utilisation des neuroleptiques.

II. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables engendrés par les neuroleptiques sont nombreux et de causes variées (10, 16). Ils peuvent affecter les systèmes neurologique, métabolique ou encore endocrinien. Ces effets indésirables sont à l'origine d'une mauvaise observance et d'une altération de la qualité de vie (18). Du fait des données souvent contradictoires dans la littérature, et donc en l'absence de réel consensus sur l'étiologie de ces effets indésirables, leur fréquence et leur évolution, leur gestion constituent une problématique récurrente en psychiatrie. La iatrogénie médicamenteuse occupe ainsi une place fondamentale dans le traitement des patients psychotiques, il est donc essentiel pour le prescripteur de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risques des traitements psychotropes prescrits.

A. Différences entre NL1G et NL2G

Les mécanismes d'action des neuroleptiques sont intrinsèquement responsables des effets indésirables. Des études de tomographie par émission de positrons ont permis de démontrer que l'activité thérapeutique des neuroleptiques prend effet lorsque 60 à 80 % des récepteurs D2 sont occupés ; au-delà de cet intervalle, la trop grande inhibition dopaminergique provoque des effets indésirables extrapyramidaux (19). Pour d'autres auteurs, il est même considéré que les SEP apparaissent dès 75 % d'occupation (18). On comprend aisément qu'il est difficile de trouver une dose de neuroleptique qui donne une action antipsychotique sans pour autant causer d'effets indésirables, ce qui complique l'utilisation de ces molécules. Contrairement aux NL1G, les NL2G sont également antagonistes des récepteurs 5HT, et cette double activité leur permet au niveau de la voie nigro-striée de moins se focaliser sur les récepteurs D2, et donc d'être liés à une moindre fréquence de SEP, sinon nulle. Ainsi, certains effets indésirables sont plus ou moins spécifiques d'une génération ou d'une autre en termes de fréquence.

Nous nous concentrerons essentiellement sur les effets indésirables ayant un impact neurologique, et en portant une attention particulière aux dyskinésies, notamment tardives.

B. Effets indésirables neurologiques

1) Akathisie

L'akathisie apparaît habituellement quelques semaines après le début du traitement (10). Fréquente et difficile à traiter, elle peut se définir comme une grande agitation qui rend le patient incapable de maintenir une même position. Ces comportements agités sont éprouvants, et 25 % des patients sous NL, jusqu'à même 50 % des patients pour les NL1G, en font l'expérience (18, 20).

2) Syndrome parkinsonien

On entend par syndrome parkinsonien une association de rigidité musculaire, de bradykinésie et de tremblements. La première cause est la maladie de Parkinson. La deuxième est la prise de médicaments, notamment les neuroleptiques (21). Le risque de développer ces symptômes est tel que l'incidence à long terme est multipliée par 3,2, probablement à cause du blocage post-synaptique des récepteurs dopaminergiques. Comme vu précédemment, les symptômes sont en effet censés apparaître après une inhibition de ces récepteurs de plus de 75 %, alors que les neuroleptiques font effet lorsqu'ils en bloquent au moins 60 %.

Les facteurs favorisant l'apparition de ce syndrome sont l'âge, le sexe féminin, les déficits cognitifs, l'apparition précoce de syndromes extrapyramidaux (18). Ils se produisent après les quelques jours ou mois suivant le début du traitement, et sont plus fréquents avec les NL1G que les NL2G. À titre d'exemple, 55 % des patients sous halopéridol expérimentent ces troubles, contre 26 % pour l'olanzapine (18).

Pour traiter ce syndrome, il convient de tenter de diminuer la posologie du NL incriminé voire de l'arrêter complètement : les syndromes parkinsoniens peuvent se résoudre progressivement dans les 6 mois après l'arrêt du traitement en cause ; cependant, la situation peut également s'aggraver. Il est aussi possible de remplacer la molécule par un autre neuroleptique, moins

inducteur de SEP voire par la clozapine ou la quetiapine qui sont à moindre risque. Enfin, il est aussi possible de prescrire un anticholinergique (10).

3) Dystonie

La dystonie tardive est une forme de dyskinésie tardive, en ce sens où il s'agit de contractions musculaires involontaires. Elle peut être focale et affecter les régions crâniennes et cervicales, et le patient souffre le plus souvent de torticolis et blépharospasme (contractions involontaires des muscles des paupières). La dystonie peut être dans de rares cas plus généralisée, les spasmes musculaires pouvant toucher les membres et le tronc (10).

Ce type de dystonie présente une prévalence estimée entre 3 et 5 % (13). Il se peut qu'elle régresse spontanément, mais elle peut également persister plusieurs années. La première action corrective est de tenter de diminuer la dose du NL. Globalement, il a été montré qu'il y a une amélioration significative avec la clozapine dans les syndromes tardifs, notamment la dystonie et les dyskinésies tardives. Enfin, il est possible d'introduire un anticholinergique (22, 23). Après la disparition de la dystonie, les anticholinergiques peuvent être prescrits pendant encore 24 à 48 heures si le neuroleptique a été retiré, afin de prévenir une éventuelle réapparition des symptômes. Cependant, la plupart des patients continuent de se voir prescrire un anticholinergique en prophylaxie, en particulier ceux qui ont un antécédent de dystonie sévère, et ceux présentant des facteurs de risque (jeune âge et sexe masculin) (13).

4) Dyskinésie aiguë

a. Généralités

Les dyskinésies ou dystonies aiguës apparaissent lors des premiers jours du traitement, peu après l'introduction du médicament ou lors d'une modification de posologie : 50 % des cas surviennent lors des deux premiers jours suivant le début du traitement, et 90 % dans les 5 premiers jours (10). Elle affecte plus souvent les patients jeunes prenant des NL à hautes doses (12). Le patient souffre de mouvements anormaux, de contractions musculaires, qui vont en premier lieu toucher l'extrémité céphalique, en causant des trismus, protrusions de la langue, troubles de déglutition ou blépharospasme. Elles peuvent aussi concerter le tronc ou les membres, ce qui conduit le patient à avoir torticolis, rétrocolis spasmodiques, hyperextension

des membres, mais aussi à adopter des postures étranges, que les autres peuvent interpréter comme l'expression d'une personnalité histrionique (6, 12).

Ces anomalies musculaires durent de quelques minutes à plusieurs heures, les rendant éprouvantes pour le patient. Elles sont des conséquences directes de l'activité antagoniste dopaminergique des neuroleptiques : la diminution de la libération de DA, et par son biais, l'augmentation du taux d'acétylcholine, sont à l'origine de ces mouvements involontaires, puisque la dopamine permet d'inhiber la libération d'acétylcholine.

b. Molécules impliquées

Les dyskinésies aiguës sont souvent déclenchées suite à la prise de NL1G, toutes les molécules étant concernées et notamment d'halopéridol. Parmi les NL2G, environ 7,2 % des patients sous rispéridone à long terme auraient des dyskinésies aiguës, et certains cas surviendraient suite à l'utilisation d'aripiprazole ou de ziprasidone (18).

c. Fréquence et facteurs de risque

Jusqu'à 66 % des patients traités par ces médicaments souffriraient ou auraient souffert de dyskinésie aiguë, et ce, d'autant plus que la dose est élevée (16). Les patients concernés sont plutôt jeunes, lors d'un premier épisode psychotique, souffrant de symptômes sévères et n'ayant jamais reçu de neuroleptiques auparavant. Certains considèrent que le sexe masculin est un facteur de risque supplémentaire (18).

d. Conduite à tenir et traitement

Les dyskinésies aiguës sont réversibles et régressent habituellement un ou deux jours après l'arrêt du neuroleptique incriminé. Il est conseillé d'essayer de minimiser le nombre de neuroleptiques prescrits. Pour des crises, il est possible de traiter ces dyskinésies en utilisant des benzodiazépines comme du diazépam en IV (10). Autrement, des anticholinergiques peuvent être utilisés, comme le bipéridène, qui sont suffisants s'il s'agit de dyskinésie non grave.

5) Dyskinésie tardive

a. Généralités

Les dyskinésies tardives surviennent après au moins trois mois de traitement par des molécules antagonistes D2 : elles peuvent survenir après une administration répétée de neuroleptiques, mais aussi d'antiémétiques comme le métoclopramide (Primpéran®). Cette période de survenue est réduite à un mois pour les personnes âgées selon le DSM-IV.

Son tableau clinique se traduit par des mouvements anormaux et involontaires : chorées, dystonies, akathisies, accompagnés parfois de tremblements. Les symptômes touchent principalement la zone bucco-linguo-faciale, entraînant des protrusions de la langue, des mouvements latéraux de la mandibule, ou, moins fréquemment, du tronc et des membres, avec des déhanchements ou des balancements (16, 24). Les dyskinésies tardives peuvent aussi affecter le larynx et le diaphragme, à l'origine de difficultés de langage et de respiration, comme des dyspnées, et sont associées à une mortalité plus élevée (10, 12).

Du fait de leur visibilité et l'incompréhension des étrangers, toutes ces manifestations anormales du corps contribuent à mettre le patient à l'écart de la société. Malheureusement, malgré l'arrêt des traitements, les dyskinésies tardives se montrent très rarement réversibles.

b. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de développer des dyskinésies tardives sont l'âge, le sexe féminin, les origines afro-américaines, une utilisation antérieure de NL1G, la présence de troubles affectifs, les antécédents de troubles neurovégétatifs ou mouvements anormaux et une utilisation d'antipsychotiques supérieure à 6 mois (18, 25, 26). Un autre facteur de risque est l'introduction du médicament, puisque le risque de développer des dyskinésies tardives est surtout présent lors des cinq premières années de traitement ; il augmente au cours de cette période puis se stabilise. Après cela, si le patient n'a pas développé de dyskinésie tardive, le risque diminue les cinq années suivantes, et est encore plus faible durant la période de cinq ans suivant (27).

c. Fréquence

Dans les années 1960, le risque de survenue de dyskinésie tardive était considéré comme faible, ce qui peut s'expliquer par une connaissance alors limitée des troubles des mouvements. Une dizaine d'années plus tard, le risque variait de 5 à 45 % selon les molécules (16). Puis, en 1982, une analyse de 56 études comprenant 35 000 patients retrouvait une prévalence de dyskinésies tardives de 12 à 20 % des patients sous neuroleptiques (28). Aujourd'hui, on pense qu'entre 20 et 32,4 % de patients sont victimes de dyskinésies tardives, et que l'incidence annuelle est de 3 à 8 %, avec une rémission spontanée d'environ 2 % par an (25, 29). Chez les patients de plus de 65 ans, le risque est de cinq à six fois plus élevé : les pourcentages montent à 10 voire 20 % (30). L'âge joue également un rôle en ce qui concerne les zones touchées : un sujet âgé sera plus sujet à des dyskinésies touchant la sphère oro-faciale, tandis que celles du tronc et des extrémités sont plus fréquentes chez le sujet jeune (31).

Notons qu'il existe également un risque spontané d'apparition de dyskinésie tardive chez les patients schizophrènes, qui est de 0,5 %. Ces patients-là subissent des mouvements incontrôlés et anormaux sans prise préalable de neuroleptiques (18).

Si on savait que les NL1G étaient impliqués dans les troubles extrapyramidaux, un espoir était porté sur les neuroleptiques de deuxième génération. De fait, la littérature rapporte moins de cas de dyskinésie tardive liés à la consommation de neuroleptiques, et leur prescription représente indéniablement un avantage quant aux SEP. En théorie et statistiquement parlant, les NL2G sont donc plus sûrs d'utilisation (18, 26). Pour autant, cela ne signifie pas qu'ils sont exempts de ces effets indésirables, puisque malgré une baisse des cas, la prévalence des dyskinésies tardives avec des NL2G est de 13,1 %, et leur incidence annuelle de 2,98 % (25).

d. Molécules impliquées

De manière générale, les neuroleptiques de première génération sont considérés comme présentant tous des risques de syndromes extrapyramidaux sans distinction particulière entre chaque molécule, et les cas de dyskinésie tardive concernent 45 à 70 % des patients (19). Cependant, bien qu'il n'existe aucune réelle différence, il est admis que les NL1G les plus à même d'engendrer ces complications sont la fluphénazine (Modécate®), l'halopéridol (Haldol®), le pimozide (Orap®), et la trifluopérazine (ex-Terfluzine®), tandis que la chlorpromazine

(Largactil®) et le thioridazine (ex-Melleril®) seraient moins à risque (32).

Une classification a été proposée concernant les NL2G provoquant le plus de dyskinésie tardive, par ordre décroissant : rispéridon > olanzapine = ziprasidone > aripiprazole > quetiapine > clozapine (33). Dans une étude comprenant 39 patients souffrant de dyskinésie tardive, 56 % d'entre eux prenaient de la rispéridon (30). Il est possible que comparativement à la ziprasidone, la rispéridon soit considérée comme plus coupable tout simplement car elle a été commercialisée plus tôt.

La clozapine est un cas particulier des NL2G, car très rarement liée à des dyskinésies tardives. Les données montrent une amélioration significative des syndromes tardifs la semaine suivant la prise de clozapine. Suivant les auteurs, cette amélioration peut s'étendre sur douze semaines, voire trois ans. Ces propos sont cependant à nuancer : chez quelques patients, la clozapine aurait été à l'origine d'apparitions ou d'aggravations de dyskinésies tardives. Dans ces rares cas, les posologies variaient de 100 mg à 875 mg par jour, et ce, sur une période de 1,5 mois à 10,5 ans. Ces cas ont été améliorés pour certains suite à l'arrêt de la clozapine, ou pas du tout pour d'autres (22). Néanmoins, il est admis que la clozapine peut être prescrite dans les syndromes tardifs, même chez les patients n'ayant aucun trouble psychotique, puisque son action est globalement bénéfique sur les dyskinésies tardives (26).

L'aripiprazole est une autre molécule qui se distingue des autres NL2G ; elle est parfois qualifiée de neuroleptique « atypique atypique ». Son activité est en effet inhabituelle, puisqu'elle est agoniste partiel des récepteurs D2. On tend à croire que c'est cela qui lui confère positivement une moindre fréquence de SEP et de dyskinésie tardive (23, 25), certaines études ont même présenté des améliorations de dyskinésie après son utilisation (33). Malgré tout, si l'on regarde la classification juste au-dessus, on voit qu'elle se retrouve plutôt au milieu des NL2G inducteurs de SEP. Bien que l'aripiprazole représente donc un cas particulier, il en va surtout de son mécanisme d'action lui-même « atypique » et non d'une faible fréquence de SEP.

e. Mécanismes d'action supposés

Le fait que les dyskinésies tardives durent même après l'arrêt des médicaments inculpés et qu'elles soient fréquemment irréversibles suggère qu'il y a des altérations au niveau cérébral.

Cependant, aucun mécanisme précis n'a pour le moment été identifié. Bien que l'on sache que ces effets indésirables sont directement liés à un taux de dopamine, on ne connaît pas encore les raisons exactes qui mènent à ces effets extrapyramidaux. Si l'on se reporte seulement aux activités thérapeutiques des première et deuxième générations de neuroleptiques, on remarque facilement que les NL2G sont moins pourvoyeurs de SEP car une partie de leur action est concentrée sur les récepteurs 5HT. Pourtant, eux-mêmes provoquant des dyskinésies tardives, plusieurs hypothèses ont donc été formulées.

La théorie la plus répandue et acceptée est celle d'une hypersensibilisation chronique des récepteurs D2, d'une « up-regulation » (28, 31, 34). L'utilisation d'halopéridol chez des rats avec des doses croissantes a augmenté la densité des récepteurs D2 en l'espace de deux semaines, et était associée à des mouvements de mastication de plus en plus fréquents au fur et à mesure que les récepteurs D2 étaient occupés (28).

Une étude a suggéré que l'apparition d'effets indésirables serait due à un déséquilibre entre le taux de récepteurs D1 et D2 (30). Les NL1G, plutôt antagonistes de récepteurs D2, induiraient indirectement une hyperactivité des récepteurs D1, ce qui donnerait à terme des dyskinésies tardives. Cette hypothèse est notamment supportée par le fait que la clozapine agit surtout sur les récepteurs D1, et qu'elle ne provoque pas de SEP.

Il est aussi supposé qu'il existe un lien entre dyskinésies tardives et neurotoxicité (31, 34). L'inhibition des récepteurs dopaminergiques induirait une augmentation de production de catécholamines, ce qui serait à l'origine d'un stress oxydatif, causant lui-même la formation de radicaux libres. Ceci aurait un impact sur les cellules avec induction d'apoptose, mais aussi sur les membranes lipidiques et la réduction des taux en vitamine E, qui aide à piéger les radicaux libres, ce qui contribuerait également à fragiliser le processus de peroxydation lipidique. Ce modèle de dégénérescence neuronale permettrait de rendre compte de l'irréversibilité de certaines dyskinésies, et pourrait être complémentaire à l'hypersensibilité dopaminergique.

Une autre hypothèse consiste à dire que l'acide γ -aminobutyrique (GABA) joue un rôle essentiel dans les dyskinésies tardives (34, 35). Si un excès en GABA conduit à des pathologies comme la maladie de Parkinson, son manque pourrait être lié à des troubles hyperkinétiques, dont les dyskinésies tardives. Cependant, il n'existe encore aucune donnée concluante sur un traitement par agonistes du GABA.

f. Conduite à tenir et traitement

Avant toute prescription de neuroleptique, leur balance bénéfice-risques doit être posée et le recours à une alternative thérapeutique privilégiée si le contexte clinique le permet. Si toutefois, l'état du patient requiert l'emploi d'un neuroleptique, il est préférable de commencer par un NL2G, leur tendance à induire une dyskinésie tardive étant plus faible (10). Les NL2G sont considérés comme « plus sûrs » que les NL1G par rapport à l'apparition de SEP. La dose efficace la plus faible possible doit être recherchée et, par exemple pour les cas de prescription en tant que sédatif, limiter la prescription à une courte période (29).

Lors de la mise en place d'un traitement par neuroleptique, il est important d'informer le patient sur l'existence de ces effets indésirables et de les surveiller : une recherche de dyskinésie tardive au moins tous les 6 mois pour les NL1G, et tous les ans pour les NL2G, est vivement conseillée (16). Le diagnostic repose sur la présence de mouvements involontaires après avoir exclu les autres causes possibles, comme des maladies de Huntington ou de Wilson. Il est important de le réaliser de façon précoce : les cas de rémission sont étroitement liés à la durée des traitements avant leur arrêt (24).

À ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Pour faire régresser voire disparaître ces mouvements anormaux, il est d'abord conseillé de diminuer la dose si la situation clinique du patient le permet, et si le changement ne s'est pas révélé efficace, d'arrêter le traitement antipsychotique. Si l'arrêt est impossible compte tenu de la symptomatologie, le prescripteur peut essayer de changer de molécule. Néanmoins, les données actuelles de la littérature restent insuffisantes pour déterminer si remplacer un neuroleptique par un NL2G diminue réellement les dyskinésies tardives déjà présentes (36). Enfin, il est possible de tenter la prescription de clozapine puisque celle-ci pourrait améliorer les cas de syndromes tardifs.

Les dyskinésies tardives sont souvent réversibles, dans 5 à 90 % des cas, mais il faut attendre plusieurs mois voire plusieurs années pour que le patient revienne à l'état antérieur (24). De plus, ces résultats restent mitigés : dans certains cas, l'arrêt des antipsychotiques peut ne pas avoir d'effet bénéfique, entraîner une aggravation des mouvements anormaux (31), ou encore une rechute d'un patient schizophrénique chronique. Ajouter d'autres neuroleptiques pourrait même diminuer des dyskinésies tardives (36). Il est donc conseillé de mettre fin au traitement seulement

si le patient peut le tolérer. De plus, cet arrêt doit se faire avec des diminutions progressives de doses pour éviter d'empirer les symptômes et d'augmenter le risque de rechute (37).

D'autres traitements peuvent être entrepris : l'American Academy of Neurology recommande la tétrabénazine (Xenazine®), un dépléteur monoaminergique (25). Une méta-analyse d'études cliniques utilisant la molécule a montré que son utilisation permettait d'obtenir des améliorations significatives des dyskinésies tardives, mais variant entre 6 à 90 % des patients selon l'étude (38). De plus, la tétrabénazine peut causer de la fatigue, des insomnies, de l'anxiété et un syndrome parkinsonien chez environ 10 % des patients, voire 25 % dans certaines études (38). D'autres études proposent la toxine botulinique pour les dyskinésies oro-faciales (31, 36), mais celle-ci ne serait utile que durant les premiers mois (12).

Enfin, lorsque l'ensemble de ces mesures s'est montré inefficace, le patient peut se voir proposer des stimulations magnétiques transcrâniennes. Ce dernier recours s'adresse aux handicaps importants, et aucune étude n'a réellement établi son efficacité sur les dyskinésies tardives (31).

C. Effets indésirables cardiovasculaires

La plupart des neuroleptiques peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT visible à l'ECG et potentiellement à l'origine de torsades de pointe. Du fait de leurs actions, ils peuvent être la cause de palpitations, de tachycardies, de morts subites par fibrillation ventriculaire, ou encore de syncopes. Ce risque de mort subite est multiplié par 2,4 chez les patients sous neuroleptique par rapport à la population générale, et est d'autant plus élevé si le patient a une maladie cardiovasculaire préexistante, une prescription concomitante d'autres molécules torsadogènes, ainsi que des facteurs favorisants tels que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, une bradycardie ou un âge avancé (16). Il est donc nécessaire de réaliser un ECG avant la mise en place du traitement pour s'assurer de l'absence de trouble du rythme cardiaque préexistant.

Les effets indésirables cardiaques ont été rapportés en grande partie suite à l'utilisation de la chlorpromazine à forte dose, la thioridazine, le dropéridol (Droleptan®), le pimozide (Orap®), le sultopride (ex-Barnétil®), et enfin, l'halopéridol à forte dose (16). En effet, l'allongement de

l'intervalle QT est dose-dépendant pour la majorité des molécules. Concernant les NL1G, des torsades de pointes ont été décrites avec la cyamémazine (Tercian®), la lévomépromazine (Nozinan®) et le sulpiride (Dogmatil®), et des allongements de l'intervalle QT avec la pipampérone (Dipiperon®), le penfluridol (Acemap®), la perphénazine (ex-Mutanxion®), la propériciazine (Neuleptil®), la pipotiazine (Piportil®), la fluphénazine (Modécate®), la loxapine (Loxapac®) et le flupentixol (Fluanxol®). En ce qui concerne les NL2G, les molécules responsables d'allongements de l'intervalle QT sont l'olanzapine, la rispéridon, la clozapine, la ziprasidone et, plus rarement, la quétiapine (16).

D. Effets indésirables métaboliques et endocriniens

De nombreux effets indésirables métaboliques et endocriniens ont été rapportés chez les patients sous neuroleptiques.

1) Effets indésirables métaboliques

En l'absence de tout traitement, les patients schizophrènes ou souffrant de troubles bipolaires ont un risque augmenté d'un facteur 1,2 à 2,5 d'être en surpoids (39). L'effet obésiogène de leur traitement est un facteur de risque supplémentaire, faisant de l'obésité et du syndrome métabolique des sources majeures de morbidité et mortalité chez les patients sous antipsychotiques. Ce risque est d'autant plus fort chez les enfants et adolescents et chez les patients naïfs de traitement antérieur de NL.

Les molécules les plus obésiogènes sont la clozapine et l'olanzapine. En effet, la clozapine entraîne une surcharge pondérale de 4 à 11 kg durant la première année, et celle-ci peut parfois continuer pendant trois ans et atteindre les 30 kg. Quant à l'olanzapine, aux doses usuelles, elle provoque une prise de 12 kg en moyenne (16). La prise de poids n'est cependant pas corrélée à la génération, car hormis ces deux cas qui sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine, la rispéridon et la quétiapine sont associées à un risque intermédiaire, et l'aripiprazole et l'amisulpride à un risque modeste voire neutre (39). Au total, ce sont environ 40 % des patients sous neuroleptiques qui souffrent d'une prise de poids supérieure à 7 % de leur poids initial, puis celui-ci peut se stabiliser voire régresser après une année (16).

Les anomalies métaboliques sont un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire, mais également de diabète de type 2. L'emploi de NL2G accroît cet effet diabétogène de 30 % comparé aux NL1G, notamment à cause de la clozapine et de l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine présentant quant à elles un risque intermédiaire (39). Ces effets indésirables seraient liés aux propriétés anti-histaminergiques des NL, puisque l'histamine diminue la prise alimentaire, du blocage des récepteurs D2, qui possèdent eux-mêmes un rôle dans la prise alimentaire, et de l'action sur les voies sérotoninergiques, qui agissent dans le contrôle de la faim et la satiété (39). L'augmentation de cette incidence est également une conséquence du syndrome métabolique. Ce dernier recouvre notamment hypertension artérielle, dyslipidémie, insulinorésistance et intolérance aux hydrates de carbone. Il est surtout décrit avec la chlorpromazine, l'olanzapine et la clozapine, et il favorise le diabète de type 2 et la maladie coronarienne.

Dans ces conditions, il est conseillé de proposer un changement de molécule si la prise de poids est supérieure à 7 % par rapport au poids initial lors des contrôles effectués durant la première année après l'initiation du traitement, de pratiquer régulièrement des bilans lipidiques, une mesure de l'IMC, du poids, de la pression artérielle, une surveillance des glycémies à jeun, ainsi que dispenser des conseils hygiéno-diététiques (39).

2) Effets indésirables endocriniens

Au niveau endocrinien, les NL peuvent stimuler la libération de prolactine (16). Cette hyperprolactinémie peut être à l'origine de galactorrhée et d'aménorrhée. Les NL peuvent également entraîner une baisse de l'intérêt sexuel ou des difficultés érectiles. Ils stimulent l'hormone antidiurétique ADH, ce qui provoque une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau, comme des nausées ou un syndrome confusionnel. Les molécules mises en cause sont la chlorpromazine, l'halopéridol et la clozapine. La prise en charge consiste en l'arrêt du NL incriminé et à la restriction des apports hydriques.

Enfin, les NL peuvent augmenter la TSH, c'est le cas pour la quétiapine, et des effets thyroïdiens peuvent être ressentis avec l'halopéridol, ce qui peut provoquer des symptômes ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques chez les patients hyperthyroïdiens (fièvre, rigidité...).

III. LES ANTICHOlinERGIQUES

Nous venons de voir que les traitements NL pouvaient être responsables d'un grand nombre d'effets indésirables chez les patients souffrant déjà d'une pathologie souvent lourde. Il existe cependant des molécules permettant de corriger la symptomatologie de certains de ces effets indésirables. En France, pour la correction des syndromes extrapyramidaux, une triade de médicaments est à leur disposition : le bipéridène (Akineton[®]), le trihexyphénidyle (Parkinane LP[®], Artane[®]) et la tropatépine (Lepticur[®]), aussi utilisés dans la maladie de Parkinson. Tous trois sont des anticholinergiques donnés dans le but de diminuer la survenue des SEP induits par les NL chez les patients psychotiques et schizophrènes. Cependant, leur utilisation peut elle-même être la cause d'effets indésirables périphériques et centraux. Leur utilisation à long terme pourrait d'ailleurs exacerber les dysfonctionnements cognitifs des patients schizophrènes (40).

A. Mécanismes d'action

1) L'acétylcholine, cible du traitement

Les correcteurs fonctionnent par blocage des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Rappelons brièvement que l'acétylcholine est un neurotransmetteur qu'on retrouve aussi bien dans le système nerveux central que le périphérique. Historiquement, il s'agit du premier neuromédiateur caractérisé dès le début du XX^e siècle pour ses effets périphériques. S'il fut synthétisé pour la première fois en 1867 par Adolf von Baeyer, c'est en 1926 qu'Otto Loewi et son élève E. Navratil identifièrent le composé chimique comme étant un neuromédiateur (41).

L'acétylcholine est par ailleurs l'ester acétique de la choline, qui est d'origine exogène et endogène, puisqu'on la retrouve dans l'alimentation ou par biosynthèse à partir de la glycine. Dans le système nerveux autonome, l'acétylcholine est présente au niveau des neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques, des neurones post-ganglionnaires parasympathiques, des neurones moteurs commandant les muscles squelettiques, ceux du nerf splanchnique qui innervent la médullosurrénale, et au niveau des organes ayant une rythmicité propre, comme le cœur ou les intestins (42).

Elle se lie à deux types de récepteurs cholinergiques : nicotinique (famille des récepteurs ionotropes) et muscarinique (famille des récepteurs métabotropiques). C'est cette liaison qui générera de nombreux effets physiologiques grâce à divers mécanismes.

a. Récepteurs nicotiniques

Nous n'aborderons que succinctement les récepteurs nicotiniques, ceux-ci n'étant pas à l'origine des effets des anticholinergiques. Ils sont stimulés par une forte concentration d'acétylcholine et par la nicotine et provoquent une réponse rapide, mais présentent une faible affinité pour le neuromédiateur. On distingue les récepteurs N1 et N2 : les deux sont présents au niveau central et dans la médullosurrénale, mais seul N1 est existant dans les ganglions sympathiques et parasympathiques, tandis que N2 se trouve dans les jonctions neuromusculaires.

b. Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont stimulés par l'acétylcholine et la muscarine. Contrairement aux nicotiniques, ils sont affins pour l'acétylcholine, et une faible concentration suffira donc pour leur stimulation, bien que la réponse soit plus lente. On compte cinq sous-types de récepteurs muscariniques issus de gènes distincts, de M1 à M5, qui se lient soit à Gq et activent la phospholipase C (M1, M3, M5) soit à Gi/o et inactivent l'adénylate cyclase (M2, M4).

Ces récepteurs sont principalement retrouvés au niveau des cellules cibles face aux neurones post-ganglionnaires parasympathiques (43) :

- le cœur, où ils seront à l'origine d'une bradycardie ;
- les vaisseaux sanguins, ils provoqueront des vasodilatations avec diminution de la pression artérielle ;
- les glandes exocrines avec augmentation des sécrétions (digestives, salivaires, lacrymales) ;
- les muscles lisses, provoquant des bronchoconstrictions, une augmentation du tonus et du péristaltisme intestinal ;
- l'œil, où ils seront à l'origine d'un myosis et d'une diminution de la pression intraoculaire ;
- l'hippocampe et autres zones du cerveau (substance grise).

C'est pourquoi au niveau cardiaque, un blocage de ces récepteurs pourrait engendrer une prolongation de l'intervalle QT et donc, de l'arythmie, ou suivant les autres localisations, une inhibition de ces récepteurs serait accompagnée d'une sécheresse buccale ou encore de troubles de la vision. Si l'on en vient au cerveau, le blocage de ces récepteurs muscariniques en temps normal pourrait être à l'origine de troubles cognitifs.

Notons également que la stimulation des récepteurs muscariniques est en partie responsable du tremblement du parkinsonien. En effet, le contrôle des mouvements nécessite trois neurotransmetteurs : la dopamine, l'acétylcholine et le glutamate, tout en sachant que le taux d'acétylcholine dans le corps est en équilibre avec celui de la dopamine. Lors d'une inhibition trop conséquente de la dopamine, comme dans le cas des neuroleptiques, il y a alors un surplus d'acétylcholine. Ainsi, cette quantité excessive d'acétylcholine conjuguée au manque en dopamine contribue au développement des syndromes extrapyramidaux.

B. Effets thérapeutiques des anticholinergiques

Les anticholinergiques sont des antagonistes non sélectifs des récepteurs muscariniques. Ils peuvent bloquer les excitations cholinergiques et restaurer la balance dopamine-acétylcholine. Les doses optimales de chaque correcteur seraient d'ailleurs connexes à leur capacité à se lier à ces récepteurs, et bien que les anti-parkinsoniens bloquent tous les récepteurs muscariniques, ils présentent une affinité particulière pour M1, localisé en grande partie dans l'hippocampe (44).

Leurs effets thérapeutiques sont :

- au niveau central : diminution des syndromes extrapyramidaux et des dyskinésies tardives ;
- au niveau périphérique : tachycardie, diminution de la motilité intestinale et des sécrétions digestives, sécheresse oculaire, augmentation de la pression intraoculaire et mydriase.

Ils sont donc contre-indiqués en cas de cardiopathie décompensée, de troubles à l'évacuation de l'urine et de glaucome à angle fermé (45). En revanche, les anticholinergiques peuvent être utilisés chez le patient parkinsonien afin de limiter ses tremblements, mais aussi en psychiatrie pour traiter les dyskinésies et autres effets indésirables provoqués par les NL. Les premiers furent d'ailleurs synthétisés dans les années 1940, et avant l'arrivée de la lévodopa, ils constituaient le traitement habituel de la maladie de Parkinson. Aujourd'hui, les correcteurs sont plutôt indiqués dans les syndromes extrapyramidaux provoqués par les NL.

Les patients qui se voient le plus souvent prescrire un traitement anticholinergique sont ceux qui prennent des antipsychotiques : dans une étude menée en Norvège sur 73 964 patients, parmi ceux prenant un correcteur, on compte vingt fois plus de patients dont la prescription d'anticholinergiques est concomitante à la présence d'antipsychotiques, que de patients avec la maladie de Parkinson (94 % des patients pour le premier cas, 4,3 % pour le deuxième) (46). Les patients avec un correcteur auraient d'ailleurs des doses d'antipsychotiques plus élevées. Les molécules les plus prescrites avec les correcteurs seraient la fluphenazine, le zuclopentixol, l'halopéridol, et la perphenazine (15).

Les patients souffrant d'un premier épisode de psychose répondent mieux aux NL que les patients avec des épisodes récurrents, en matière d'efficacité, mais aussi d'effets indésirables : les patients jeunes et subissant un premier épisode psychotique qui n'ont jamais été traités par NL ont un risque plus élevé de développer une dystonie aiguë, qui survient possiblement dès les premiers jours de traitement par NL (40). On la traite alors avec des anticholinergiques, d'où le qualificatif de « correcteurs » qui leur a été donné.

C. Effets indésirables (47, 48)

Les anticholinergiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables périphériques de type atropinique, c'est-à-dire :

- constipation ;
- nausées ;
- hyperthermie ;
- mydriase ;

- sécheresse buccale pouvant avoir des conséquences sur la déglutition, la mastication et donc la nutrition, et pouvant être un facteur de risque d'apparition de pathologies buccodentaires ;
- bradycardie potentiellement suivie de tachycardie pouvant précipiter des pathologies cardiaques ;
- vision trouble liée à un dérèglement de l'accommodation pouvant causer des chutes chez la personne âgée ;
- crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen.

Ces effets indésirables peuvent aussi être centraux :

- confusion ;
- désorientation spatio-temporelle;
- hallucination visuelle ;
- délire ;
- agitation ;
- irritabilité ;
- agressivité ;
- delirium ;
- aggravation des SEP ;
- troubles de la mémoire ;
- troubles des fonctions exécutives.

Leur utilisation à long terme pourrait d'ailleurs exacerber les dysfonctionnements cognitifs des patients schizophrènes. En effet, l'activité anticholinergique contribue au déficit cognitif qui peut survenir dans les maladies mentales comme la schizophrénie, et de hautes doses peuvent être associées à des troubles de l'attention, de l'apprentissage et de la mémoire verbale (40, 49, 50). Ces altérations pourraient s'améliorer ensuite avec une diminution des doses, mais parfois, le trouble cognitif persiste, même s'il y a amélioration de l'humeur (45). Il est donc généralement recommandé de les utiliser sur une courte période et sans dépasser les doses maximales recommandées.

Les anticholinergiques présentent un risque iatrogène important en raison de leurs propriétés atropiniques. Ce risque iatrogène s'ajoute aux effets anticholinergiques induits par les psychotropes eux-mêmes auxquels ils sont associés. L'adjonction de ces deux classes de médicaments peut entraîner des effets indésirables, dont les conséquences cliniques les plus notables sont : rétentions urinaires, iléus paralytiques (hypomotricité intestinale pouvant conduire à une occlusion), crises de glaucome aigu à angle fermé, pseudodémences avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire et troubles du comportement (47).

Les anticholinergiques doivent également être arrêtés avec précaution car ils peuvent provoquer un phénomène de rebond des SEP dans les deux semaines suivant l'arrêt avec un syndrome parkinsonien, ou un ensemble de symptômes associant dysphorie, anxiété, agitation, nausées, fatigue, insomnie, myalgie, malaise, paresthésie, maux de tête ou encore troubles gastrointestinaux (40, 51, 52). De même, l'arrêt simultané et brutal de la combinaison de neuroleptiques et d'anticholinergiques est également source d'effets secondaires, notamment de SEP car le blocage dopaminergique va persister quelques jours après l'arrêt (53).

Il existe aussi le cas du « delirium » cité plus haut comme effet indésirable central, associant délire, fièvre, hypothermie, rétention urinaire, troubles de la concentration et de l'attention, bouche sèche, arythmie, vision floue... Cependant, les études se contredisent sur l'existence réelle d'une relation de causalité entre les anticholinergiques et le delirium (54). Enfin, remarquons que chez les personnes âgées, les anticholinergiques, comme toutes les molécules à propriétés atropiniques, sont source de fatigue, confusion, faiblesse et chutes (55).

D. Mésusage

Les anticholinergiques peuvent être utilisés en tant que drogue, chez les patients psychotiques ou non, notamment pour leurs effets stimulants, euphorisants et déliriogènes. Les premiers cas sont décrits dès les années 1960 (52), il s'agirait d'ailleurs des substances les plus fréquemment détournées après les opioïdes, la cocaïne, la marijuana et les amphétamines (56). Dans une étude incluant 50 patients souffrant de troubles psychotiques chroniques, une prévalence de mésusage de ces correcteurs était de 34 %. Tous les correcteurs étaient concernés,

mais le plus fréquent était le trihexyphénidyle, suivi de la procyclidine (ex-Kemadrine®), de la benztropine (non commercialisé en France), et enfin, de l'orphénadrine (ex-Disipal®) (57).

La plupart des consommateurs avouent se servir de ces molécules pour être sous l'influence de leurs effets psychotropes. La deuxième raison serait la recherche de l'effet énergisant ainsi que l'atténuation du sentiment de dépression (58). Enfin, ils peuvent aussi être utilisés du fait de leur capacité à améliorer les symptômes psychotiques négatifs.

E. Recommandations

Quelles sont les recommandations que l'on peut adresser aux professionnels de santé, en tenant compte de tous les facteurs que nous avons abordés précédemment ?

Tout d'abord, lors d'apparition de SEP, le médecin doit tenter de diminuer la posologie du traitement ou de prescrire un neuroleptique qui présente moins de risque d'effets indésirables. En pratique, il n'est pas forcément évident de changer le traitement du patient qui risque d'être victime de rechutes. Quelle que soit la décision du médecin, il faut réserver la prescription des anticholinergiques aux patients présentant des symptômes ayant besoin d'être corrigés (59). Étant donné leurs effets indésirables et leur mécanisme d'action, les anticholinergiques ne devraient être utilisés que dans le cas de SEP qui ne régressent pas suite à une diminution de dose des antipsychotiques. Ainsi, l'anticholinergique doit être utilisé en curatif plutôt qu'en prophylaxie (40). Cette prescription doit elle-même être limitée dans le temps et réévaluée de manière trimestrielle au moins, en évaluant la possibilité de réduire la dose (51). En effet, l'arrêt des anticholinergiques pourrait améliorer les fonctions cognitives et la qualité de vie des patients sans causer d'effets indésirables et améliorer significativement la mémoire verbale, et ce, même avec l'arrêt de petites doses (60). Les anticholinergiques donnés à long terme seraient inutiles, voire même néfastes s'il y a apparition d'effets indésirables, chez des patients avec des neuroleptiques. Attention toutefois, l'arrêt ne doit pas être brutal au risque de provoquer un phénomène de rebond (61).

Naturellement, le prescripteur doit vérifier l'absence de contre-indications avant la mise en place du traitement, qui sont :

- risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
- risque de rétention urinaire lié à des troubles uréto-prostatiques ;
- cardiopathie décompensée.

La posologie d'entretien doit être conforme à celle indiquée recommandée.

Ensuite, il est important d'évaluer la charge anticholinergique du traitement. Plus de 50 % des schizophrènes souffrent d'autres problèmes de santé, psychiatriques ou non, qui nécessitent d'autres traitements médicamenteux. Or ces molécules présentent souvent des propriétés anticholinergiques, qui peuvent être à l'origine de problèmes cognitifs et fonctionnels : sédation, confusion, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, hypotension, tachycardie, assèchement des muqueuses ou encore mydriase (49).

Il est possible d'évaluer cette charge anticholinergique en regardant la puissance anticholinergique des molécules (62, 63) :

- Médicaments à charge élevée :

alimémazine (Théralène®), amitriptyline (Laroxyl®), atropine, chlorpromazine (Largactil®), clomipramine (Anafranil®), cyamémazine (Tercian®), dexchlorphéniramine (Polaramine®), hydroxyzine (Atarax®), imipramine (Tofranil®), levomépromazine (Nozinan®), oxybutynine (Ditropan®), scopolamine (Scopoderm®), solifénacine (Vesicare®), trimipramine (Surmontil®).

- Médicaments à charge modérée :

baclofène, carbamazépine (Tégrétol®), cétirizine (Zyrtec®), cimétidine, clozapine (Leponex®), lopéramide (Imodium®), loratadine (Clarityne®), loxapine (Loxapac®), métropimazine (Vogalène®), olanzapine (Zyprexa®).

- Médicaments à charge faible :

carbidopa-lévodopa (Modopar®), entacapone (Comtan®), halopéridol (Haldol®), métoclopramide (Primpéran®), mirtazapine (Norset®), paroxétine (Deroxat®), quétiapine (Xeroquel®), rispéridone (Risperdal®), ranitidine (Azantac®).

De manière plus globale, il convient de surveiller de façon plus renforcée l'association avec certains antidépresseurs notamment les tricycliques, certains anti-histaminiques H1 fréquemment utilisés à visée sédative en psychiatrie, la plupart des neuroleptiques de 1^{re} génération, les antispasmodiques, les anti-ulcériens anticholinergiques, les antiémétiques, et certains anti-arythmiques (59). Le médecin peut également se fier à des échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique du traitement du patient, élaborées dans le but de juger du potentiel anticholinergique de l'ensemble des médicaments prescrits par l'intermédiaire d'un score. Le score obtenu permettra d'orienter le médecin dans sa prise en charge du patient et ses interventions. Il existe plusieurs échelles, les plus utilisées étant l'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale ou ADS), l'échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale ou ARS) et l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden ou ACB) (48, 55). Par exemple, l'échelle ADS permet d'obtenir un score de 0 à 3, 0 signifiant qu'il n'y a pas d'activité anticholinergique, et 3 qu'il y a une activité significative. Certains facteurs peuvent modifier cette charge anticholinergique, comme les insuffisances hépatiques, rénales, l'âge, et les interactions pharmacologiques et pharmacocinétiques (44). Il existe également le Drug Burden Index (DBI) qui représente la somme de l'exposition anticholinergique et sédative d'un traitement donné, afin d'en mesurer l'impact physique et cognitif chez les patients âgés. Ce dernier prend en compte l'exposition de 0 à 1 pour chaque médicament (64). Ces estimations sont donc importantes, notamment chez les personnes âgées, chez qui un tiers voire la moitié des médicaments auraient des propriétés anticholinergiques, et pour qui certains anticholinergiques pourraient accélérer l'apparition de maladies neurodégénératives. De plus, chez le sujet âgé, l'utilisation d'anticholinergiques induit aussi des problèmes de confusions et des risques de chutes (55). Cependant, il convient au médecin, grâce à un examen clinique et une concertation multidisciplinaire, d'évaluer le risque du patient et détecter voire prévenir l'apparition d'effets indésirables.

Le prescripteur doit également faire attention aux dérives possibles par le patient : les cas de mésusage peuvent s'avérer dangereux, et il faut notamment une surveillance plus accrue des patients qui ont un historique de dépendance car ils sont plus à risque. Pourtant, quoique les patients l'avouent rarement, une fois que le sujet est abordé, les informations pour lesquelles ils sont le moins réticents à avouer sont la fréquence et le dosage de leurs abus (58). Une surveillance est aussi recommandée pour les patients qui réclament davantage

d'anticholinergiques et qui sont alors plus facilement exposés aux effets indésirables.

Lors d'apparition d'effets indésirables dus aux anticholinergiques, le médecin peut vouloir soulager le patient de ces nouveaux maux, en corrigeant par exemple la constipation, les nausées ou la sécheresse buccale, grâce à un traitement symptomatique efficace (59).

Plusieurs neuroleptiques sont disponibles sous forme retard, généralement par voie injectable : aripiprazole (Abilify maintena[®]), flupenthixol (Fluanxol LP[®]), fluphenazine (Modecate[®]), haloperidol (Haldol decanoas[®]), olanzapine (Zypadhera[®]), palipéridone (Xeplion[®]), penfluridol (ex-Semap[®], Acemap[®]), rispéridone (Risperdalconsta[®]) et zuclopenthixol (Clopixol[®]). Les données actuelles ne permettent pas de conclure à une supériorité des neuroleptiques retard par rapport aux formulations standard, tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance notamment concernant les syndromes extrapyramidaux (65).

Les formulations injectables permettent cependant aux soignants de mieux évaluer l'observance des patients. Pour les patients, elles peuvent être préférées du fait du caractère chronique de la pathologie schizophrénique, une fois celle-ci stabilisée, pour faciliter l'adhésion au traitement.

Le tout peut être résumé en quelques principaux points (66) :

- L'anticholinergique ne doit pas être prescrit systématiquement, mais en curatif seulement ;
- Il est uniquement indiqué en cas de dystonie aiguë ou de syndrome parkinsonien ;
- Son intérêt doit être réévalué régulièrement : au moins tous les trois mois et à chaque fois que le traitement neuroleptique est modifié ;
- Pour aider le prescripteur, il est conseillé de mentionner le motif de prescription du correcteur dans le dossier médical et pour les prescriptions conditionnelles, d'expliquer les conditions d'administration.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE

I. CONTEXTE DE L'ETUDE

A. Lieu de l'étude

Cette étude s'est déroulée à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier. Pour mieux comprendre cette étude, il est préférable de présenter, quoique brièvement, les établissements pénitentiaires concernés. En effet, une maison d'arrêt est distinguable d'un centre pénitentiaire de par la nature de la condamnation et le régime de détention.

On dénombre en France 86 maisons d'arrêt, toutes destinées aux cas de détention provisoire, c'est-à-dire les personnes en attente de jugement (les prévenus), en attente de transferts pour les incarcérations de longue durée, ou dont les peines et reliquats de peine n'excèdent pas deux ans (67, 68).

Les centres pénitentiaires font quant à eux partie des établissements pour peine avec les maisons centrales, les centres de détention et les centres de semi-liberté. Au nombre de 50, ils constituent des établissements mixtes qui comprennent au moins deux quartiers différents (69). À Saint-Quentin-Fallavier, le centre pénitentiaire est composé d'une maison d'arrêt et d'un centre de détention, ce dernier étant une structure ayant pour vocation la prise en charge des détenus dont la peine est supérieure à deux ans et qui présentent les meilleures perspectives de réinsertion sociale (67).

Naturellement, ces différences sont à l'origine d'une population étudiée hétérogène. On trouvera un milieu carcéral plus jeune en maison d'arrêt avec des durées de séjour courtes et une rotation importante des détenus. À l'inverse, le centre pénitentiaire accueillera les détenus sur des durées prolongées.

B. Unités sanitaires

Depuis la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, la prise en charge sanitaire des personnes détenues dépend du ministère de la santé. À ce titre, les unités sanitaires sont rattachées à un établissement de santé de référence. Dans le cas de la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et du centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier, il s'agit du Centre Hospitalier de Lyon-Sud. On distingue trois niveaux pour les unités sanitaires :

- Unité sanitaire de niveau 1 (USN1), dédiée aux consultations ambulatoires, qu'elles soient somatiques (ex-UCSA, Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires) ou psychiatriques (ex-SMPR, Service Médico-Psychologique Régional)
- Unité sanitaire de niveau 2 (USN2), permettant une hospitalisation à temps partiel. Il s'agit de patients hébergés dans l'unité SMPR, où une présence médicale et infirmière est assurée en journée.
- Unité sanitaire de niveau 3 (USN3), permettant une hospitalisation complète, que le motif soit somatique (UHSI, Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale) ou psychiatrique (UHSA, Unité Hospitalière Spécialement Aménagée).

La maison d'arrêt de Lyon-Corbas comporte deux USN1 (UCSA et SMPR) et une USN2 (hébergement SMPR). Le centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier comporte deux USN1 (UCSA et SMPR). L'UHSI se trouve géographiquement dans les bâtiments de l'hôpital Lyon Sud, et l'UHSA dans les bâtiments du Centre hospitalier du Vinatier.

C. Déroulement de la prise en charge médicamenteuse

1) Ordonnances

Pour tous les détenus arrivants, de l'état de liberté ou d'un autre établissement, une visite médicale d'entrée est obligatoire. Celle-ci permet d'assurer la continuité des soins et participe à la prévention en matière de santé : bilan des antécédents médicaux et chirurgicaux personnels et familiaux, continuité d'un traitement médicamenteux, statut vaccinal, bilan des consommations de toxiques (tabac, alcool, et autres substances addictives), dépistage des maladies infectieuses, etc. Lors de son séjour en prison, tout détenu peut demander un rendez-vous avec les divers

professionnels de santé présents dans l'établissement pénitentiaire, et se verra prescrit les médicaments nécessaires à sa prise en charge.

2) Délivrance

Aux prisons de Lyon, les prescriptions médicamenteuses ne sont pas informatisées. Le support papier comporte quatre volets : un premier destiné au patient, deux classés respectivement dans les dossiers patients à l'UCSA et au SMPR, et un destiné à la pharmacie pour la dispensation des médicaments.

Les prescriptions rédigées par les différents professionnels de santé (médecin généraliste, médecin psychiatre, dentiste, sage-femme, spécialiste) sont centralisées à la pharmacie de l'unité sanitaire. Il y a tout d'abord validation des ordonnances par un pharmacien hospitalier, qui vérifie notamment l'absence de contre-indications, la balance bénéfice-risques du médicament, la conformité au livret thérapeutique de l'établissement, les posologies, les interactions médicamenteuses, le suivi biologique et clinique pour la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Les préparatrices en pharmacie hospitalière réalisent la délivrance individuelle nominative des traitements, en prenant en compte la fréquence de délivrance indiquée par le médecin : journalière, hebdomadaire ou bihebdomadaire, suivant la capacité de gestion du traitement par le patient ou le risque de mésusage. S'en suit alors leur distribution par les infirmières dans la mi-journée. Dans certains cas, la prise du traitement peut se faire devant l'infirmière, afin de contrôler l'administration, par exemple pour une prise de méthadone.

II. MÉTHODOLOGIE

A. Objectifs

Cette étude a pour objet d'établir un état des lieux de l'utilisation des neuroleptiques et des correcteurs anticholinergiques aux prisons de Lyon, afin de pouvoir établir des recommandations appropriées de prescription et d'utilisation à destination des professionnels de santé concernés.

B. Recueil de données

Les patients inclus dans l'étude prenaient au moins un neuroleptique, quelle que soit l'indication (visée antipsychotique, sédative ou autre). Il s'agissait de personnes majeures, hommes ou femmes, sachant qu'il n'y a pas de quartier femme à Saint-Quentin-Fallavier.

L'étude rétrospective a eu lieu en novembre et décembre 2016 et le relevé des données a porté sur l'ensemble des ordonnances de l'année 2016, que le détenu soit encore au sein de l'établissement pénitentiaire ou non. Les informations collectées étaient :

- L'âge et le sexe du patient ;
- Le(s) neuroleptique(s) prescrit(s), le dosage en mg, la dose journalière de l'ordonnance la plus récente, si c'était un neuroleptique retard, et s'il s'agissait d'une dose standard ou élevée voire supra-thérapeutique ;
- Si un correcteur était prescrit : la dénomination, le dosage, la dose journalière, s'il était prescrit en systématique ou conditionnel, s'il s'agissait d'une primo-prescription ou d'une reconduction de traitement, et sa durée de prescription. En l'absence de données complètes sur les prescriptions à l'extérieur de la prison, nous avons considéré que la date d'entrée et la date de libération d'un patient correspondaient au début et à la fin du traitement à la prison.

Pour déterminer si une dose était élevée ou supra-thérapeutique dans le cas des NL2G, nous avons regardé s'il s'agissait des doses recommandées dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), ou de doses supérieures. Les RCP indiquent des doses usuelles, puis précisent que dans certains cas, celles-ci peuvent être augmentées jusqu'à un certain seuil, référencées ici comme des « doses élevées ». Si la posologie journalière dépassait la posologie maximale recommandée, nous avons qualifié la dose comme étant « supra-thérapeutique ». Nous avons ensuite regroupé les doses élevées et supra-thérapeutiques, en distinction de la dose standard.

C. Traitement et analyse des données

Dans le but de faciliter le relevé des données, nous avons procédé à une codification des renseignements recueillis : « H » pour homme, « F » pour femme, « 1 » pour dose standard de

neuroleptique, « 2 » pour dose élevée ou supra-thérapeutique, « 0 » si absence de correcteur prescrit, « 1 » si prescription d'un correcteur.

Un patient, même s'il avait effectué au moins deux séjours sur la prison au cours de l'année 2016, n'était inclus qu'une seule fois dans le recueil. Des analyses ont été réalisées sous Excel® également. Ont été calculés :

- Le nombre total de patients, la proportion hommes/femmes et l'âge moyen ;
- Le nombre de neuroleptiques prescrits au total, la proportion selon la génération et par molécule, le nombre de neuroleptiques retard (c'est-à-dire à libération prolongée) et la proportion de doses standard et de doses élevées/supra-thérapeutiques ;
- Le nombre de correcteurs au total, la proportion de correcteurs prescrits selon la génération du neuroleptique associé et selon chaque molécule, la proportion de correcteurs prescrits en systématique et en conditionnel, la durée moyenne de prescription à la prison et la médiane.

Les comparaisons de proportions entre les groupes ont été effectuées avec le test du Chi-2 et les différences considérées significatives si $p < 0,05$.

Tableau 1. Doses standard et doses maximales recommandées des neuroleptiques

Génération de neuroleptique	Neuroleptique	Dose standard (mg/jour)	Dose maximale recommandée (mg/jour)
NL1G	Chlorpromazine (Largactil®)	25 - 300	600
	Cyamémazine (Tercian®)	50 - 300	600
	Halopéridol (Haldol®)	2 - 10	20
	Lévomépromazine (Nozinan®)	25 - 200	400
	Loxapine (Loxapac®)	75 - 200	600
	Pimozide (Orap®)	6 - 10	16
	Pipampérone (Dipipéron®)	40 - 120	360
	Tiapride (Tiapridal®)	100 - 200	300
	Zuclopenthixol (Clopixol®)	20 - 50	200

NL2G	Amisulpride (Solian®)	400 - 800	1 200
	Aripiprazole (Abilify®)	10 - 15	30
	Clozapine (Leponex®)	200 - 450	900
	Olanzapine (Zyprexa®)	10 - 15	20
	Quétiapine (Xeroquel®)	400 - 600	800
	Rispéridone (Risperdal®)	4 - 10	16
	Sulpiride (Dogmatil®)	200 – 1000	1 000
	Ziprasidone (Zeldox®)	20 - 40	80

D. Réalisation de recommandations

L'un des objectifs de cette étude était d'émettre des recommandations à destination des prescripteurs des prisons de Lyon-Corbas et Saint-Quentin-Fallavier. Deux types de fiches ont été réalisées : la première concerne les effets indésirables des neuroleptiques, la deuxième regroupe des recommandations sur les anticholinergiques, destinée soit aux patients, soit aux médecins, dans le but de les aider respectivement dans la prise du médicament et sa prescription. La réalisation de la première fiche sur les effets secondaires s'est faite à partir des données bibliographiques collectées : il s'agit d'une synthèse de la littérature réalisée à la fin de l'année 2016. Les articles inclus, publiés jusqu'en 2016, ont été obtenus en majorité sur des bases de données telles que PubMed Medline, Google Scholar ou encore Cochrane Library. Les autres sources ont été trouvées à la bibliothèque universitaire de Rockefeller ou fournies par l'équipe de pharmacie de Lyon-Corbas.

Suite à cette première fiche, des recommandations ont été émises, en se focalisant cette fois sur les anticholinergiques. Celles-ci reprennent les informations essentielles relatives à ces molécules. La liste des effets indésirables a été rédigée à partir de la littérature et des RCP des différentes molécules concernées. De plus, pour rédiger les recommandations à destination des médecins, certains articles issus de la recherche bibliographique précédente ont été utilisés.

CHAPITRE III : RESULTATS

I. ANALYSE

L'étude a inclus 271 patients sur l'année 2016, dont 245 (90 %) de sexe masculin. L'âge moyen était de 38 ans. La majorité des patients ne prenait qu'un seul neuroleptique (200 patients soit 74 %), 66 (24 %) prenaient deux neuroleptiques, et 5 (2 %) en prenaient trois.

Tableau 2. Caractéristiques de la population

Nombre total de patients	271
Hommes	245 (90 %)
Femmes	26 (10 %)
Âge moyen (années)	38
Patients avec 1 NL	200 (74 %)
Patients avec 2 NL	66 (24 %)
Patients avec 3 NL	5 (2 %)

Parmi les 351 neuroleptiques prescrits, 60 % (212) étaient de première génération et 40 % (139) de deuxième génération. Les NL1G les plus fréquemment prescrits étaient la cyamémazine (128 soit 60,4 % des NL1G, et 36,5 % de tous les neuroleptiques prescrits) et la lévomépromazine (29, soit 13,7 % des NL1G, et 8,3 % de tous les neuroleptiques prescrits). Le zuclopenthixol, l'halopéridol et la lévomépromazine existant sous forme retard, ils ont pu être prescrits sous cette forme, voire exclusivement dans le cas du zuclopenthixol. Sur les 351 neuroleptiques prescrits, un total de 26 molécules étaient des formes retard. L'halopéridol s'est vu prescrire deux fois sur les neuf avec une dose antipsychotique : une dose journalière de 30 mg au lieu des dix préconisés dans le RCP de l'Haldol®, mais qui n'atteint pas la limite seuil de 40 mg. De même, la posologie standard de l'amisulpride est de 400 mg par jour, mais il est retrouvé une fois à 1 200 mg, ce qui correspond à la dose antipsychotique maximale à ne pas dépasser. Enfin, la loxapine est prescrite une fois à 225 mg et trois fois à 300 mg, en sachant que sa dose standard est de 200 mg, avec une limite fixée à 600 mg par jour.

Tableau 3. NL1G prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016

Molécule	Total	Pourcentage par rapport au nombre total de NL1G	Pourcentage par rapport au nombre total de neuroleptiques	Avec correcteur	Forme retard	Doses élevées
Cyamémazine	128	60,4 %	36,5 %	14	0	0
Lévomépromazine	29	13,7 %	8,3 %	4	0	0
Loxapine	26	12,3 %	7,4 %	12	0	4
Halopéridol	16	7,5 %	4,6 %	9	6	2
Zuclopenthixol	6	2,8 %	1,7 %	3	6	0
Amisulpride	6	2,8 %	1,7 %	4	0	1
Périciazine	1	0,5 %	0,3 %	0	0	0

Les NL2G les plus utilisés par les médecins de l'étude étaient la rispéridone (61 soit 43,9 % des NL2G, et 14,4 % de tous les NL prescrits) et l'olanzapine (29, soit 12,9 % des NL2G, et 5,1 % de tous les NL prescrits). Parmi ceux disposant d'une formulation retard, on retrouve la rispéridone, la palipéridone et l'aripiprazole. Douze molécules ont été données aux patients avec des posologies élevées. La molécule la plus concernée étant la rispéridone (7 fois) : son RCP recommande des doses inférieures à 10 mg par jour, avant d'indiquer que pour certains patients, elle peut être élevée à 16 mg. Dans les sept cas, elle ne dépasse pas ce seuil. L'aripiprazole a été retrouvée quatre fois à des doses élevées : entre 20 et 30 mg, alors que les doses usuelles se rapprochent de 15 mg, bien que le RCP indique que ces doses peuvent être augmentées jusqu'à 30 mg. Enfin, l'olanzapine est la seule molécule qui a été retrouvée avec une dose supra-thérapeutique : elle a été prescrite une fois à 30 mg par jour, alors que le RCP indique une dose maximale de 20 mg par jour.

Tableau 4. NL2G prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016

Molécule	Total	Pourcentage par rapport au nombre total de NL2G	Pourcentage par rapport au nombre total de neuroleptiques	Avec correcteur	Forme retard	Doses élevées ou supra-thérapeutiques
Rispéridone	61	43,9 %	17,4 %	14	6	7
Olanzapine	51	36,7 %	14,5 %	8	0	1
Aripiprazole	18	12,9 %	5,1 %	2	2	4
Palipéridone	5	3,6 %	1,4 %	2	5	0
Quétiapine	4	2,9 %	1,1 %	0	0	0

Neuroleptiques prescrits à Corbas et SQF en 2016

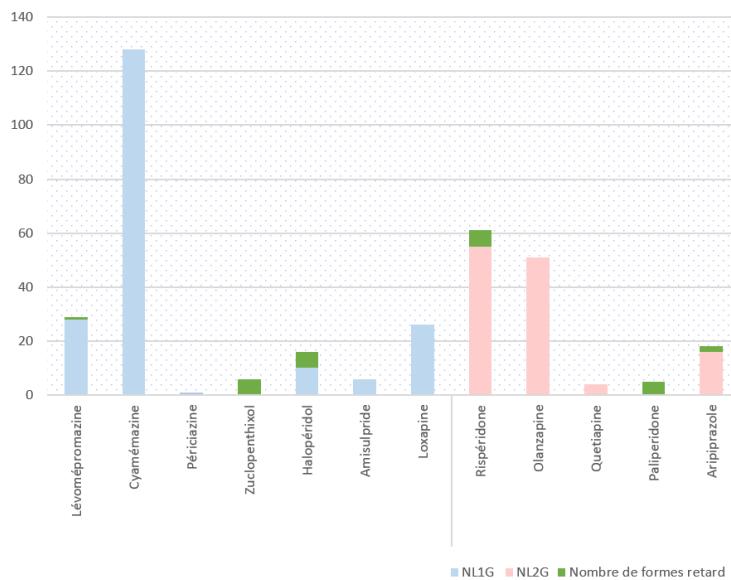


Figure 1. Neuroleptiques prescrits à Corbas et SQF en 2016

Concernant les correcteurs des neuroleptiques, 48 anticholinergiques ont été prescrits, pour une durée moyenne de 185 jours. Onze d'entre eux (soit 23 %) ont été introduits par des médecins de Corbas et SQF, et les 37 autres (77 %) ont été prescrits dès l'entrée du patient en prison comme poursuite de leur traitement habituel. Six (soit 12,5 %) étaient prescrits en conditionnel et 42 (87,5 %) en systématique. Deux types de molécules ont été données aux patients : la tropatépine, prescrite 40 fois (83,3 %), et le trihexyphénidyle chez huit patients (16,7 %). Un correcteur anticholinergique accompagnait les prescriptions de 22 % des NL1G et de 19 % des NL2G, sans différence significative entre les deux ($p = 0,497$). Les co-prescriptions de correcteurs étaient les plus fréquentes avec la cyamémazine (14 co-prescriptions soit 29 % des prescriptions de cyamémazine), la rispéridone (14 soit 29 %), la loxapine (12 soit 25 %), l'halopéridol (9 soit 19 %) et l'olanzapine (8 soit 17 %).

Tableau 5. Correcteurs anticholinergiques prescrits à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et à SQF en 2016

Nombre de correcteurs	48
Nombre de tropatépine	40
Nombre de trihexyphénidyle	8
Nombre de correcteurs prescrits en conditionnel	6
Nombre de correcteurs prescrits en systématique	42
Durée moyenne de correcteurs (jours)	185
Nombre de poursuites de traitement	37
Nombre d'introductions	11

II. FICHES DE RECOMMANDATIONS

A. Fiche sur les effets indésirables des neuroleptiques

Suite à ces analyses, les différentes fiches de recommandations destinées aux médecins et aux patients ont été rédigées. Les trois fiches émises ont été relues et validées par les médecins généraliste et psychiatres de Lyon-Corbas et SQF, lors de réunions de concertation médico-pharmaceutique.

La première fiche récapitule les divers effets indésirables causés par les neuroleptiques, dans le but d'aider les prescripteurs à reconnaître et éviter ces effets indésirables pouvant se présenter chez leurs patients (Annexe 1). Par le biais d'une synthèse de la littérature, ces effets ont été listés puis classés suivant trois catégories codées par une couleur chacune : effets extrapyramidaux précoces, effets extrapyramidaux tardifs et autres effets.

On retrouve dans chaque ensemble la liste détaillée des effets indésirables existants :

- Pour les effets extrapyramidaux précoces : syndrome parkinsonien, dyskinésie / dystonie aiguë et akathisie ;
- Pour les effets extrapyramidaux tardifs : dyskinésie tardive, dystonie tardive ;
- Dans la catégorie « autres effets » : syndrome malin des neuroleptiques, épilepsie, prise de poids, diabète, dyslipidémies, effets endocriniens, dermatologiques, hématologiques, cardiovasculaires, anticholinergiques et hépatiques.

Pour chaque effet indésirable, il est précisé son délai d'apparition, sa fréquence, sa symptomatologie et les facteurs de risque, puis les molécules les plus en cause, la conduite à tenir et les traitements possibles.

Ensuite, un deuxième tableau a été créé, cette fois en classant les effets indésirables en fonction de la molécule. Pour chaque neuroleptique, il est indiqué les effets indésirables qu'il peut provoquer ou non et à quelle fréquence.

B. Fiches de bon usage des anticholinergiques

Après cela, deux fiches de bon usage ont été rédigées : une destinée aux médecins (Annexe 2), et une destinée aux patients (Annexe 3).

La fiche de bon usage pour le patient est basée sur celle des médecins, mais est plus concise et simple à la compréhension. Elle explique tout d'abord ce qu'est un anticholinergique correcteur, puis elle présente les anticholinergiques existants, la liste des effets indésirables les plus fréquents et ce que le patient peut faire pour y remédier (par exemple « Bouche sèche → Boire souvent de l'eau, mâcher un chewing-gum sans sucre »), puis des conseils relatifs au traitement. Dedans, il y est précisé que le traitement doit être réévalué de façon régulière par le médecin (tous les trois mois environ), que ce dernier ne doit pas être interrompu brutalement, et qu'il doit signaler au médecin la survenu d'effets indésirables ou l'arrêt du traitement.

Sur demande des médecins des prisons, ces fiches seront transmises au patient par le biais du personnel soignant, notamment les infirmières, par exemple lors de cours entretiens individuels avec le patient.

Pour les professionnels de santé, la fiche ne contient pas ces conseils, mais présente également les différents anticholinergiques correcteurs disponibles, leurs contre-indications et les effets indésirables. Elle aborde aussi l'évaluation et la surveillance des correcteurs, avec des conseils portant sur la prescription initiale d'anticholinergiques et sur le suivi du traitement. Nous rappelons notamment qu'ils ne doivent être prescrits qu'à titre curatif et jamais préventif, et qu'il faut réévaluer régulièrement son utilité. Une sous-partie concerne la charge anticholinergique, dont le but est de permettre au médecin d'évaluer le risque pour le patient de développer des

effets indésirables atropiniques : en effet, l'association de molécules à activité anticholinergique peut être gênante voire à risque pour le patient. Nous avons donc listé les médicaments concernés selon leur risque : élevé, modéré et faible. Enfin, un diagramme a été réalisé suite à la première fiche sur les effets indésirables des neuroleptiques qui présente les SEP et leurs traitements. Ainsi, ce diagramme résume la conduite à tenir face aux effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. Afin d'être une aide directe pour le médecin qui souhaite se repérer rapidement, nous avons mis une couleur par SEP et les différents traitements possibles, avec en noir et en gras les cas où prescrire un anticholinergique est possible.

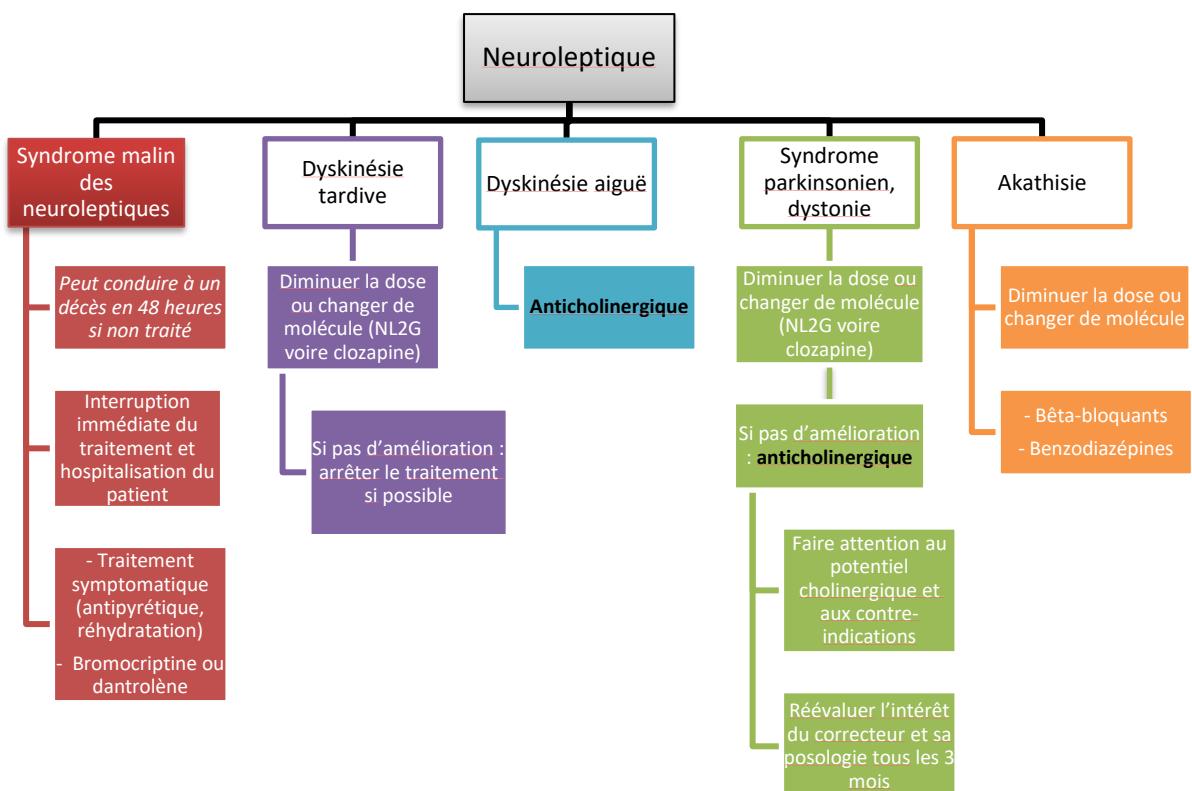


Figure 2. Diagramme de la conduite à tenir face aux SEP induits par les neuroleptiques

CHAPITRE IV : DISCUSSION

L'étude réalisée s'est intéressée à l'utilisation des neuroleptiques et des correcteurs anticholinergiques prescrits en milieu carcéral, dans le but d'émettre des fiches de recommandation à destination des patients et des médecins de la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et du centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier. Dans l'étude menée, aucune différence significative n'a été démontrée entre le nombre de correcteurs prescrits pour les NL1G et les NL2G.

Ce résultat s'inscrit dans les données récentes sur les SEP causés par les neuroleptiques. Quoique la nouvelle génération des neuroleptiques, dits « atypiques », fût tout d'abord présentée comme plus avantageuse que la première génération en ce qui concerne les SEP, leur prévalence serait importante y compris parmi ceux de deuxième génération, et suivant les molécules, il n'existerait pas de différence significative entre les première et deuxièmes générations. Certains auteurs s'étaient d'ailleurs montrés sceptiques devant les premières études qui démontraient la supériorité des NL2G en les comparant à l'halopéridol (11, 12, 13, 14). En effet, ils expliquent que la différence entre les études pré-AMM des NL2G sponsorisées par les industries pharmaceutiques et celles réalisées après leur mise sur le marché est assez notable pour remettre en question leur efficacité sur les SEP, et ceci, d'autant plus que les comparaisons ont généralement été effectuées avec l'halopéridol, pris comme référence car il était le NL1G le plus utilisé. Cependant, l'halopéridol a une forte tendance à provoquer des effets secondaires extrapyramidaux dès les faibles doses. Or, il a été démontré qu'avec de faibles doses de NL2G et de certains NL1G, le risque de SEP serait diminué. En ce sens, l'halopéridol n'est pas représentatif de la classe des NL1G, et en comparant les NL2G à cette molécule, les premières études auraient alors exagéré la différence de SEP entre les deux classes de neuroleptiques, avec pour conséquence un biais en faveur de la nouvelle génération (70). Une autre critique évoquée par ces mêmes auteurs mentionne que dans les situations où il y a significativement plus de prescriptions concomitantes de correcteurs avec des NL1G plutôt qu'avec des NL2G, il est possible que cela corresponde à une tendance des médecins à prescrire un anticholinergique par anticipation : ils s'attendraient à plus de SEP avec un NL1G, alors qu'en fait, la fréquence de ces symptômes extrapyramidaux entre les deux générations serait proche (71). Pour contrebalancer ces observations, plusieurs études ont alors comparé des neuroleptiques

atypiques avec cette fois des NL1G de type sédatif, excluant de cette manière des molécules comme l'halopéridol. Une méta-analyse de ces 31 études, pour un total de 2 320 patients, montre que face à la première génération d'antipsychotiques, seule la clozapine est associée de manière significative à moins de troubles extrapyramidaux et à une plus grande efficacité (70). Les essais se sont avérés moins concluants pour la quétiapine, la rispéridon et l'amisulpride. D'après cette même méta-analyse, les doses de neuroleptiques inférieures à 600 mg par jour en équivalent chlorpromazine n'ont pas montré de différence significative en matière de SEP entre les NL1G et les NL2G.

Il n'est donc pas encore possible d'affirmer clairement que les deux grandes classes de neuroleptiques présentent les mêmes risques de syndromes extrapyramidaux, ni que remplacer un NL1G par un NL2G diminue réellement les dyskinésies existantes (36). Les différentes données de la littérature sont partagées à ce sujet : certains affirment que les NL2G donnent moins de SEP, mais qu'il faut tout de même une surveillance accrue car, du fait de leur mécanisme d'action qui bloque les récepteurs D2, même de façon moindre, le risque demeure présent (25, 26). D'autres attestent que la part d'antipsychotiques à l'origine de ces SEP varie considérablement et indépendamment de la génération de neuroleptiques (15). Malgré un mécanisme d'action théoriquement favorable à la disparition des SEP, la deuxième génération des neuroleptiques est composée de molécules se ressemblant globalement peu. Ainsi, peut-être que le nombre de correcteurs prescrits pour les NL2G fluctuerait en fonction des molécules analysées : dans notre étude, aucun patient n'a reçu de clozapine sur la période. Il est possible que si elle avait été incluse, il y aurait eu moins de correcteurs associés aux NL2G, ce qui aurait potentiellement modifié les résultats. Cependant, cette théorie reste peu probable, puisque la clozapine est rarement prescrite du fait de son risque d'agranulocytose.

Dans notre étude, les neuroleptiques les plus utilisés étaient la cyamémazine, la rispéridon et l'olanzapine, et les molécules les plus souvent associées à des correcteurs étaient la cyamémazine, la rispéridon, la loxapine, l'halopéridol et l'olanzapine. Compte-tenu des faibles effectifs de patients par molécule de neuroleptique, une comparaison n'était pas statistiquement pertinente, et il n'est donc pas possible de déterminer quel neuroleptique était le plus fréquemment associé à un correcteur.

Nous avons souhaité comparer la fréquence de prescription des neuroleptiques et des correcteurs associés que nous avons obtenue à d'autres travaux publiés. Une étude française de 2011 a étudié l'évolution de la prescription de l'association antipsychotiques/anticholinergiques chez l'adulte schizophrène quatre ans après une première sensibilisation auprès des prescripteurs (71). Leur échantillon était composé de 118 patients, qui prenaient majoritairement de la cyamémazine, suivie de l'halopéridol et de la rispéridon. Dans une étude américaine publiée en 2012, qui comptait 227 patients atteints de troubles psychotiques, les molécules les plus prescrites étaient le sulpiride, l'olanzapine et la quétiapine (72). Enfin, dans une étude italienne tenue entre 1986 et 1989, et recensant 17 195 patients ayant eu une co-prescription de neuroleptiques et d'anticholinergiques depuis au moins deux mois, quelle qu'en soit l'indication, la molécule la plus prescrite était l'halopéridol, puis le sulpiride et la thioridazine (73).

Concernant la nôtre, la cyamémazine est un NL1G, et la rispéridon et l'olanzapine, des NL2G. Toutefois, le nombre total de NL1G prescrits atteint 60,4 % contre 39,6 % de NL2G, ce qui nous montre que les molécules les plus retrouvées individuellement ne sont pas représentatives de leur classe.

Les résultats de ces fréquences de prescriptions semblent donc très divergents. Cela s'explique tout d'abord par une différence d'époque, puisque les neuroleptiques atypiques n'ont fait leur apparition qu'à la fin des années 1980, mais aussi du lieu de l'étude. En effet, en milieu carcéral, une grande partie des neuroleptiques, notamment la cyamémazine, sont prescrits à visée sédative et non antipsychotique, ce qui diffère des études vues précédemment qui avaient inclus des patients schizophrènes ou avec des troubles psychotiques. Ensuite, le fait que les NL1G soient en plus grand nombre peut s'expliquer par une habitude de prescription, et parce que les NL1G sont peut-être mieux connus par les médecins, sachant que la plupart des données recensées concernent ces neuroleptiques conventionnels. Il se peut également qu'il y ait une méfiance à l'égard des industries pharmaceutiques, puisque comme nous l'avons vu, il s'avère que les neuroleptiques atypiques ne sont pas forcément avantageux. Enfin, cela dépend du catalogue disponible dans les hôpitaux qui fournissent les établissements en question.

Si l'on en vient au nombre de neuroleptiques par patient, dans notre étude, 74 % des détenus ont eu un seul antipsychotique, 24 % en avaient deux, et 2 % en avaient trois. Une étude aux Pays-Bas de 2003 avec 323 patients comptait 54 % de patients avec un seul antipsychotique, et plus

de 25 % en avaient deux ou plus (74). Les auteurs considéraient que ce nombre de co-prescriptions était trop élevé, avec un risque d'interactions médicamenteuses augmenté, de même pour les effets indésirables et la non observance, nécessitant des recommandations auprès du corps médical. Dans notre étude, le contexte a fait que la majorité des patients se voyaient prescrire des neuroleptiques à visée sédative, notamment en monothérapie. Dans les cas des patients ayant deux antipsychotiques, le but était de mettre un NL1G à faible dose pour une action sédative, souvent le Tercian® (cyamémazine), et un autre à visée antipsychotique, souvent un NL2G. Remarquons qu'à propos de dosage, la rispéridon a été retrouvée une fois à 12 mg. Il pourrait y avoir controverse sur ce dernier cas : certains auteurs considèrent que si donner des doses trop faibles (< 2 mg) est inutile, il est toutefois dangereux pour le patient d'atteindre les dix milligrammes par jour : l'efficacité n'en serait pas améliorée tandis que le risque d'éprouver des effets secondaires augmenterait, notamment pour les troubles du mouvement (75).

Dans l'étude française précédemment citée, les anticholinergiques étaient prescrits en systématique (68 sur 118), en conditionnel (40 sur 118) ou les deux (10 sur 118). Les correcteurs étaient retrouvés dans 36,1 % des cas, ce qui est supérieur aux recommandations (de 10 à 20 %) (71). Suivant ces mêmes recommandations, nos prescriptions dépassent également le nombre de correcteurs qui devraient être prescrits, sans différence significative de fréquence de prescriptions entre NL1G et N2LG. De plus, nos résultats montrent que les correcteurs sont davantage prescrits en systématique qu'en conditionnel. Il faudrait donc encourager la prise conditionnelle d'anticholinergiques auprès des médecins, à condition toutefois que le patient comprenne son traitement : quand prendre la molécule, pourquoi et comment. Ceci n'est pas toujours faisable en prison, que ce soit à cause du profil du patient, pas toujours apte à gérer ses traitements, ou pour une question de logistique. Les prescriptions conditionnelles sont plus difficiles à honorer qu'à l'hôpital, car le patient étant en cellule, il est compliqué pour lui de réclamer de manière ponctuelle un traitement auprès des infirmiers, alors que les médicaments sont stockés à l'unité sanitaire. C'est pourquoi il est sans doute plus simple pour le médecin de prescrire le traitement en systématique en précisant au patient de le prendre seulement si besoin.

Lors de la visite médicale réalisée à l'arrivée du détenu, le médecin n'est pas toujours en mesure de connaître ses traitements antérieurs. Celui-ci peut affirmer qu'il prend certains

anticholinergiques, et il se peut que cette information soit faussée, par erreur ou pour détournement, l'environnement étant propice aux mésusages et au trafic de médicaments. À la maison d'arrêt de Lyon-Corbas, les médecins ne peuvent prescrire d'Artane® puisque le mésusage avec le trihexyphénidyle à libération immédiate est plus fréquent qu'avec les autres correcteurs. La même molécule est retrouvée dans le Parkinane®, mais puisqu'il s'agit d'une forme à libération prolongée, elle est moins détournée car elle induit moins de variations des effets psychotropes, limitant ainsi l'usage à visée euphorisante. Ceci sous-entend que tous les patients sous anticholinergiques ne souffrent pas forcément de SEP.

Aux prisons de Lyon, les correcteurs étaient prescrits pour une durée moyenne de 185 jours, ce qui représente environ six mois. Cette durée est probablement une sous-estimation de la durée réelle d'exposition des patients aux correcteurs, puisque la plupart des prescriptions correspondaient à des traitements déjà prescrits avant l'incarcération. D'autre part, la prescription d'un correcteur peut être poursuivie après la sortie du patient. Il est recommandé de réévaluer leur intérêt tous les trois mois au moins, ainsi que leur efficacité et la présence d'effets indésirables notamment anticholinergiques. Cette longue durée de prescription nous incite à proposer une réévaluation plus régulière de l'intérêt de maintenir un correcteur anticholinergique. De plus, les anticholinergiques sont généralement prescrits lorsque le patient débute son traitement de neuroleptique et souffre de dyskinésie précoce. Un arrêt peut ensuite être tenté, et être définitif si la symptomatologie extrapyramidal ne réapparaît pas. De même, si la balance bénéfice-risques se montre défavorable pour le patient, l'arrêt du correcteur sera alors préconisé. L'exposition des patients aux correcteurs anticholinergiques est également dépendante de l'observance : la non-observance pourrait concerner 50 % des patients schizophrènes durant leur première année de traitement, ce qui insinuerait que les patients développent des dyskinésies tardives à des doses d'antipsychotiques plus faibles qu'on ne le croit (25).

Notre travail présente certaines limites qu'il est important de connaître pour mieux analyser les résultats. L'utilisation concomitante d'anticholinergiques sous-entendait que le patient souffrait de syndromes extrapyramidaux, mais ceci n'a pas été objectivé auprès du patient ou de son dossier médical, et il n'y avait aucune information sur leur efficacité réelle pour le

patient, ni sur un éventuel suivi. L'absence de renseignements sur les justifications de prescriptions n'a pas permis d'être plus précis dans l'analyse des données. Par conséquent, il n'a pas été possible d'extrapoler le nombre de patients souffrant réellement de SEP à partir du nombre de patients sous correcteurs : de nombreux patients ne rapportent pas leurs troubles à leur médecin de manière spontanée, mais tous les patients sous correcteurs ne présentent pas forcément des SEP.

Pour les mêmes raisons, nous avons inclus tous les neuroleptiques prescrits sur l'année 2016, quel que soit leur motif de prescription. Il n'aurait pas été possible pour tous les patients de distinguer les indications des traitements, s'ils étaient prescrits à visée sédative ou antipsychotique. Pour obtenir une action sédative, les médecins prescrivent majoritairement des neuroleptiques de 1^{re} génération à des posologies relativement faibles. Ainsi, dans notre étude, la fréquence de prescriptions de correcteurs est probablement sous-estimée notamment pour les NL1G, et nos données ne sont pas extrapolables à une population schizophrène. Néanmoins, il est intéressant d'observer que la prescription de correcteurs était présente y compris chez ces patients recevant de faibles doses de neuroleptiques. La problématique des SEP et des co-prescriptions de correcteurs anticholinergiques n'est donc pas limitée aux patients schizophrènes, mais concerne tous les patients susceptibles de recevoir des neuroleptiques, même à faibles doses.

Notre étude est originale puisqu'elle s'est déroulée dans le contexte particulier de la prison, milieu peu abordé dans la littérature. D'un point de vue social, il s'agit ici de l'étude d'une population défavorisée, peu suivie. Le profil démographique est également différent de la population générale. La majorité des détenus concernés sont des hommes, plutôt jeunes et peu éduqués (76). Ils se caractérisent également par de grandes difficultés d'insertion sociale : d'après une étude menée en 2002, « près de 12 % étaient sans domicile fixe et 54 % n'avaient pas d'activité professionnelle lors de leur entrée en détention » (77). La même étude a démontré qu'un entrant sur cinq aurait déjà eu affaire avec le secteur psychiatrique, et que plus de la moitié des détenus entrants souffrent de troubles psychiatriques non détectés auparavant : addictions, anxiété, phobies, troubles du sommeil ou de l'alimentation. Les hommes seraient davantage touchés par les addictions, tandis que chez les femmes, les troubles prédominants seraient

d'ordre anxiodépressif. Ces chiffres restent assez flous, car une autre enquête datant de 2006 a plutôt mis en avant les troubles anxieux qui toucheraient 56 % des détenus devant 36 % d'addiction (78). En revanche, l'incarcération permet dans certains cas un meilleur suivi psychiatrique et ce, sur une longue durée, allant de plusieurs mois à plusieurs années, ce qui est donc propice à une détection d'effets indésirables induits par les neuroleptiques, mais aussi à une réévaluation des correcteurs associés. En effet, il n'existe qu'une seule et même équipe en prison, ce qui évite le nomadisme médical souvent retrouvé dans la population suivie en psychiatrie.

Cette étude portant sur l'usage des correcteurs anticholinergiques a été réalisée sur une population majoritairement masculine et dont la prescription de neuroleptiques était à visée sédatrice et/ou antipsychotique. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre NL1G et de NL2G concernant la fréquence de co-prescription de correcteurs, mais cette fréquence est probablement sous-estimée dans le cas des NL1G du fait des doses prescrites relativement faibles destinées à un effet sédatif. Cependant, dans les deux cas, la fréquence de prescription de correcteurs excède les recommandations. De plus, il s'agissait trop souvent de prescriptions systématiques et non conditionnelles.

Aujourd'hui, la pratique tend de plus en plus vers un usage curatif des anticholinergiques, et la littérature atteste des effets atropiniques de ces molécules contribuant au déficit cognitif pouvant être causé par la schizophrénie, mais aussi à des troubles de l'attention, de l'apprentissage et de la mémoire verbale (40, 49, 50). C'est pourquoi la pertinence des prescriptions doit être optimisée ; à cet égard, il faudrait réaliser un travail de sensibilisation auprès des médecins et des patients : en plus des fiches de recommandations et de bon usage réalisées par cette étude et diffusées à Lyon-Corbas et SQF, il serait intéressant d'effectuer une sensibilisation régulière aux bonnes règles de prescription et d'utilisation des correcteurs anticholinergiques. Ceci pourrait être effectué dans le cadre d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles portant sur la prévention de la iatrogénie induite par les neuroleptiques. Une discussion multidisciplinaire (psychiatres, médecins généralistes, pharmaciens) de cas problématiques de patients pourrait permettre de mieux évaluer le potentiel anticholinergique des traitements pour prévenir la survenue des effets indésirables tout en optimisant la prise en charge psychiatrique. D'autres actions pourraient également être

proposées : questionnaires d'auto-évaluation pour les soignants sur les effets indésirables des neuroleptiques et les traitements disponibles, traçabilité de l'indication de prescription d'un correcteur et de la réévaluation régulière de la balance bénéfice-risques, renforcement des interventions pharmaceutiques portant sur la pertinence et la durée de prescription des correcteurs. L'ensemble des actions effectuées ou proposées ont pour objectif d'aider les médecins dans la prise en charge des effets indésirables induits par les neuroleptiques, notamment les dyskinésies, ceci afin d'optimiser l'observance des patients et leur adhésion au traitement.

CONCLUSIONS

ISPB – Faculté de pharmacie

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme Juliette Sun

Préciser le contexte de l'étude, un résumé des principaux résultats ou éléments clés du travail ainsi que ses perspectives en une ou deux pages maximum. N'utiliser aucune abréviation dans la conclusion)

Les antipsychotiques ou neuroleptiques sont des médicaments psychotropes classiquement divisés en deux groupes : ceux de première génération dits « conventionnels », et ceux de deuxième génération dits « atypiques ». Tous les neuroleptiques provoquent des effets indésirables parfois invalidants ou stigmatisants, notamment lorsqu'ils sont d'origine neurologique. On considère généralement que les neuroleptiques de 2^e génération sont mieux tolérés par les patients notamment en ce qui concerne les syndromes extrapyramidaux. Ces syndromes extrapyramidaux peuvent être atténués par la prise de correcteurs anticholinergiques. Mais ceux-ci génèrent eux-mêmes d'autres effets indésirables et leur utilisation doit donc être encadrée. Cette étude a pour objectif de dresser un état des lieux des prescriptions de neuroleptiques et d'anticholinergiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier, puis d'émettre des fiches de recommandations à destination des médecins et des patients pour promouvoir le bon usage des correcteurs anticholinergiques.

Pour cela, une étude rétrospective a été menée en novembre et décembre 2016. Le recueil de données a porté sur l'ensemble des ordonnances de neuroleptiques de l'année 2016, que le détenu soit encore au sein de l'établissement pénitentiaire ou non. Nous avons collecté des informations sur les caractéristiques de la population étudiée, le nombre de neuroleptiques et de correcteurs prescrits, leurs dosages et la durée moyenne de prescription des correcteurs. Les comparaisons de proportions entre les groupes ont été effectuées avec le test du Chi-2, avec un seuil de significativité fixé à 5 %. Ensuite, des fiches de recommandations ont été rédigées : une sur les effets indésirables des neuroleptiques à destination des médecins, ainsi que deux fiches de bon usage des anticholinergiques : une pour les prescripteurs et une pour les patients.

Deux cent soixante et onze patients ont été inclus pour lesquels 351 neuroleptiques ont été prescrits. Il s'agissait d'une monothérapie pour la plupart des patients (200 patients soit 74 %). La majorité des antipsychotiques retrouvés étaient des neuroleptiques de 1^e génération (212 soit 60 %). Concernant les correcteurs, 48 anticholinergiques ont été prescrits, pour une durée moyenne de 185 jours et le plus souvent en systématique. Un correcteur accompagnait les prescriptions de 22 % des neuroleptiques de première génération et de 19 % de deuxième génération, sans différence significative entre les deux ($p = 0,497$). Les co-prescriptions concernaient le plus fréquemment la cyamémazine (14 co-prescriptions soit 29 % des prescriptions de cyamémazine), la rispéridone (14 soit 29 %), la loxapine (12 soit 25 %), l'halopéridol (9 soit 19 %) et l'olanzapine (8 soit 17 %).

La prescription de correcteurs anticholinergiques est fréquente aux prisons de Lyon, sans qu'une différence ne soit observée suivant que le patient prend un neuroleptique de 1^e ou de 2^e génération. Actuellement, la supériorité des neuroleptiques de 2^e génération en matière d'effets indésirables

ISPB – Faculté de pharmacie

extrapyramidaux est remise en question par la faible qualité méthodologique des études ayant établi cette supériorité. Nos observations sont cependant à replacer dans le contexte particulier de la prison où un grand nombre de neuroleptiques, principalement de 1^{re} génération, sont donnés à visée sédative et non antipsychotique, et donc à des posologies plus faibles. Toutefois, devant les longues durées de prescription et les effets indésirables des correcteurs anticholinergiques, il est important de rappeler aux médecins psychiatres que les anticholinergiques sont à réserver en seconde intention, dans le cas d'une symptomatologie extrapyramidal avérée, et ceci, sur une durée limitée. La ré-évaluation de la balance bénéfice-risque devrait se faire tous les trois mois, avec une traçabilité sur les raisons de prescription et les réévaluations dans le dossier des patients.

Cet état des lieux et les fiches de recommandations représentent un premier travail visant à améliorer l'utilisation des anticholinergiques dans les prisons de Lyon, ceci dans le but d'aider les médecins dans leurs prescriptions et le patient dans la gestion de ses effets indésirables.

Le Président de la thèse,

Nom :

Professeur Luc ZIMMER
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1
Hospices Civils de Lyon



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 18/10/17

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Faculté de Pharmacie



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de recommandation des effets indésirables induits par les neuroleptiques

Effets indésirables des neuroleptiques

effets extrapyramidaux précoces effets extrapyramidaux tardifs autres effets

Effets indésirables	Délai d'apparition	Symptomatologie	Molécules les + en cause	Conduite et traitement
Syndrome parkinsonien	Peu après l'instauration du traitement Fréquence : ≈ 26 %	Hypertonie, akinésie (difficulté à initier des actions, rareté des mouvements), tremblements, absence du réflexe nasopalpébral FdR : sujet âgé, sexe féminin, déficit cognitif	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/j), aripiprazole, palipéridone.	- Diminuer la dose de neuroleptique - Changer de NL : NL2G - Utiliser un correcteur anticholinergique
Dyskinésie / dystonie aiguë	Dans les 1ers jours du traitement ou lors d'un changement de posologie Prévalence : 10-30 %, jusqu'à 66 %	Tableau de contracture musculaire, souvent l'extrémité céphalique (protrusion de la langue, blépharospasme, trismus, crises oculocéphaliques), parfois d'autres parties du corps FdR : sujet jeune, sexe masculin, antécédents de toxicomanie	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/j), aripiprazole, palipéridone.	- Diminuer la dose de neuroleptique - Utiliser un correcteur anticholinergique - Pendant une crise : anticholinergique par voie injectable.
Akathisie	Souvent au début du traitement, parfois plus tardivement. Fréquence : 1,3 % et jusqu'à 50 % avec les NL1G	Incapacité de garder une position : incapacité de rester assis, sensation d'impatience dans les membres inférieurs, expression motrice impérieuse voire tasikinésie (déambulation impérieuse), piétinement forcé. FdR : sujet âgé, sexe féminin	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/j), aripiprazole, palipéridone.	- Réduction de dose - Changement de neuroleptique - traitements symptomatiques : bêta-bloquants (propranolol : 40 à 120 mg/j), benzodiazépines Correcteurs anticholinergiques inefficaces.
Dyskinésie tardive	Après au moins 3 mois de traitement (1 mois chez personne âgée), même après arrêt du traitement Risque plus important dans les 5ères années de traitement Fréquence : de 15 à 30 %	Mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, contractions musculaires touchant surtout le visage (protusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule), parfois le tronc et les membres (balancements, déhanchements). Troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée). Troubles permanents ou non, régressent pendant le sommeil ou la réalisation de gestes intentionnels. FdR : sujet âgé, non-Caucasien, sexe féminin, doses cumulées importantes, co-prescription de médicaments inducteurs de dyskinésie tardive, atcd de diabète, schizophrénie avec symptomatologie déficitaire	Tous les NL mais surtout NL1G NL1G : halopéridol	Aucun traitement curatif : substituer le neuroleptique par un NL2G. Peuvent régresser après plusieurs mois ou années d'arrêt de neuroleptique. Sont surtout irréversibles quand le patient est âgé. Correcteurs inefficaces (pourraient induire des dyskinésies tardives)
Dystonie tardive	En général après plusieurs années de traitement Fréquence : 1-4 %	Tremblement fin et rapide de la région péribuccale (rappelle les mouvements de museau d'un rongeur)	Clozapine, olanzapine, rispéridone	- correcteur anticholinergique

Syndrome malin des neuroleptiques	Fréquence ≈ 0,02 % Mais 20 % de mortalité	Hyperthermie, rigidité musculaire, déshydratation, désordres électrolytiques, confusion, tachycardie, hyperpnée, troubles de la conscience Complications : insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire, arythmie cardiaque, thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde	Tous les neuroleptiques FdR : fortes doses, administration parentérale, NL à activité antiD2 puissante	Peut conduire à un décès en 48 heures si non traité - Interruption immédiate du traitement et hospitalisation du patient - Traitement symptomatique (antipyrétique, réhydratation) - Bromocriptine ou dantrolène comme traitement agoniste dopaminergique
Épilepsie	Fréquence : 5 % des cas		Chlorpromazine, clozapine	- Recherche des atcc d'épilepsie
Prise de poids	Fréquence : 6 – 5 5% Dès le début du traitement Peut se stabiliser ou diminuer après 1 an	Augmentation de l'appétit et du poids, diminution de l'activité physique, facteurs génétiques	Surtout NL2G Clozapine, olanzapine, rispéridone	- Conseils hygiénico-diététiques - Changer de neuroleptique - Si la prise de poids est > 7 % du poids initial, rechercher la présence d'un diabète
Diabète	Fréquence : 2 – 28 %	Glycémie à jeun > 1,26 g/l FdR : sujet âgé	Surtout NL2G NL1G : chlorpromazine, perphénazine NL2G : clozapine, olanzapine, quetiapine	- Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Suivi et TTT du diabète
Dyslipidémies	Fréquence : 10 % avec olanzapine, jusqu'à 55 % pour clozapine Après arrêt traitement, régression en 5-8 semaines	Augmentation des triglycérides, du cholestérol total, du taux de LDL, diminution du HDL	Chlorpromazine, lévomépromazine, clozapine, olanzapine	- Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Utiliser des traitements hypolipémiants Suivi biologique et évaluation des FdR cardiovasculaires (TA, poids, etc.)
Effets endocriniens		Hyperprolactinémie Effets secondaires sexuels Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique Effets thyroïdiens	Rispéridone, amisulpride, halopéridol	- Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Faire attention aux contraceptions orales qui augmentent le risque de galactorrhée
Effets dermatologiques	Fréquence : 5 %	Photosensibilisation Éruptions cutanées Pigmentation excessive	Thioridazine, chlorpromazine	
Effets hématologiques	Fréquence : 1 %	Thrombopénie, neutropénie, agranulocytose	Clozapine	- Changer de neuroleptique - Numération formule sanguine à réaliser régulièrement et en cas de signe d'infection
Effets cardiovasculaires	Fréquence : jusqu'à 75 % pour les hypotensions, 3 – 52% pour allongement du QT	Hypotension orthostatique Allongement du QT pouvant donner des torsades de pointe	Surtout NL1G NL1G : chlorpromazine et halopéridol à forte dose, pimozide, sultopride NL2G : rispéridone, clozapine, olanzapine, quetiapine	Risque de mort subite avec les torsades de pointes - Commencer le traitement avec une augmentation progressive des doses

Effets anticholinergiques		Symptômes confusionnels, euphorie, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, glaucome, constipation	NL1G : chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine NL2G : clozapine, olanzapine IAM : médicaments atropiniques (correcteurs, hydroxyzine, alimemazine, etc.)	- Constipation : conseiller un régime riche en fibres, prescrire des laxatifs - Sécheresse buccale : composés stimulant la sécrétion salivaire, chewing-gum sans sucre, sulfarlem
Effets hépatiques	Fréquence : 1 %	Ictères, élévation des transaminases, cytolysé hépatique	Chlorpromazine	Surveillance régulière transaminases

Sources :

UpToDate. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects [En ligne]. 2016 [cité le 15 décembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>

UpToDate. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects [En ligne]. 2016 [cité le 15 décembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects>

Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2(4):300-339.

Fève B. Effets métaboliques indésirables des antipsychotiques. Obésité. 2013;8(3):165-173

Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes. Psychiatr Clin North Am. 2016;39(3):391-411.

Dayalu P, Chou K. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. Expert opinion on Pharmacotherapy. 2008;9(9):1451-1462

Molécule	Allongement du QT	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies aiguës	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Prise de poids	Hyperglycémie	Dyslipidémie	Hyperprolactinémie	Effets anti-cholinergiques	Agranulocytose
Amisulpride (SOLIAN)	+	+	+	+	+	+	++	+	0	+++	0	+
Aripiprazole (ABILIFY)	0	0	+++	0	+	+	0	+	0	+	0	0
Chlorpromazine (LARGACTIL)	+	++	++	+	++	++	+	+++	+++	+	+++	+
Clozapine (LEPONEX)	++	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+++
Cyamémazine (TERCIAN)		+	+		+	+	+	+	++	+	+++	+
Dropéridol (DROLEPTAN)		+	+		+	+	++	+		+	0	+
Halopéridol (HALDOL)	+	+++	++	+++	+++	+	+	+	0	++	0	+
Lévomépromazine (NOZINAN)		+	+		+	+	+	0	0	+	++	+
Loxapine (LOXAPAC)	0	+	+		+	+	++	++	++	+	++	+
Olanzapine (ZYPREXA)	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	
Quétiapine (XEROQUEL)	+	0	0	0	0	+	++	++	+	0	0	
Rispéridone (RISPERDAL)	+	+	++	+	+	+	++	+	0	++	0	
Ziprasidone (ZELDOX)								0				

Annexe 2 : fiche de bon usage des correcteurs de neuroleptiques à destination des médecins

Novembre 2017

**FICHE DE BON USAGE DES CORRECTEURS AN-
TICHOLINERGIQUES DE NEUROLEPTIQUES**
A DESTINATION DES MEDECINS

1. Les différents correcteurs anticholinergiques

Les correcteurs anticholinergiques sont indiqués chez les patients présentant des syndromes parkinsoniens ou des dyskinésies aigues induites par les neuroleptiques. Ils sont inefficaces sur les dyskinésies tardives ou l'akathisie (incapacité de garder une position, impatiences, piétinements).

- ☞ **Tropatépine (LEPTICUR® 10mg)** : 10 à 30 mg par jour, à adapter selon le patient. Existe en injectable pour les formes aiguës (ampoule administrée par voie I.M. ou I.V. lente).
- ☞ **Trihexyphénidyle (PARKINANE LP®, ARTANE®*)** : 4 à 15 mg par jour sans dépasser 20 mg. Ne pas dépasser 10 mg chez le sujet âgé.
- ☞ **Bipéridène (AKINETON®* LP 4 mg)** : 1 à 2 comprimés par jour en une prise matinale unique en dehors des repas. Existe en injectable pour les formes aiguës (ampoule administrée par voie I.M.).

*Non disponibles à Corbas (Artane® : risque majoré de mésusage à visée euphorisante).

2. Contre-indications

- ☒ Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- ☒ Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréto-prostatiques
- ☒ Cardiopathie décompensée

3. Effets indésirables des anticholinergiques

La plupart des effets indésirables sont intrinsèques aux propriétés anticholinergiques (= atropiniques) de ces molécules, et sont majorés par l'association avec d'autres traitements ayant une composante anticholinergique.

- **Affections gastro-intestinales** : sécheresse de la bouche, constipation, nausées
- **Affection bucco-dentaires** : parotidites et caries dentaires (par diminution sécrétion salivaire)
- **Affections psychiatriques** : excitation, agitation, peur, confusion, syndromes délirants, hallucinations, insomnie, nervosité, euphorie
- **Mésusage** : utilisation à visée psychotrope / créative, effet énergisant
- **Affections du système nerveux** : fatigue, somnolence, étourdissements et troubles de la mémoire, maux de tête, ataxie, troubles de la parole
- **Affections du rein et des voies urinaires** : troubles mictionnels notamment chez les patients avec adénome de la prostate, plus rarement rétention urinaire
- **Affections oculaires** : troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire, conjonctivite, mydriase, photosensibilité, glaucome à angle fermé
- **Affections cardiaques** : tachycardie, bradycardie
- **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : diminution de la transpiration, éruption cutanée allergique

4. Evaluation et surveillance

Prescription initiale :

- ✓ La prescription d'un anticholinergique doit se faire en présence d'une symptomatologie de type dyskinésie causée par un neuroleptique, et non en prévention.
- ✓ En alternative à l'introduction d'un correcteur, vous pouvez en fonction du contexte clinique tenter une diminution de posologie du neuroleptique ou changer pour un neuroleptique moins inducteur de dyskinésies (abilify, zyprexa, xeroquel, leponex, etc.).
- ✓ Il faut prendre en compte les autres médicaments du traitement et notamment ceux ayant des propriétés atropiniques pour évaluer le potentiel anticholinergique du traitement du patient et limiter l'apparition d'effets indésirables.

Suivi du traitement

- ✓ Les syndromes extra-pyramidaux des NL tendent à régresser au bout de 2-3 mois de traitement, il faut donc réévaluer la prescription de l'anticholinergique régulièrement (au minimum tous les 3 mois), ainsi qu'à chaque changement de traitement (de neuroleptique ou de posologie), et essayer de diminuer sa posologie tous les 3 à 6 mois

- ✓ Prescrire 2 anticholinergiques est déconseillé car l'association ne fait qu'augmenter les effets indésirables sans augmenter l'efficacité thérapeutique.
- ✓ Pour les affections oculaires : faire un contrôle de la pression intraoculaire quand risque glaucome à angle fermé
- ✓ Affections du rein et des voies urinaires : réduction de la dose pour les patients avec adénome de la prostate (risque de troubles mictionnels)

Evaluation de la charge anticholinergique en fonction des traitements associés :

- Médicaments à charge élevée :

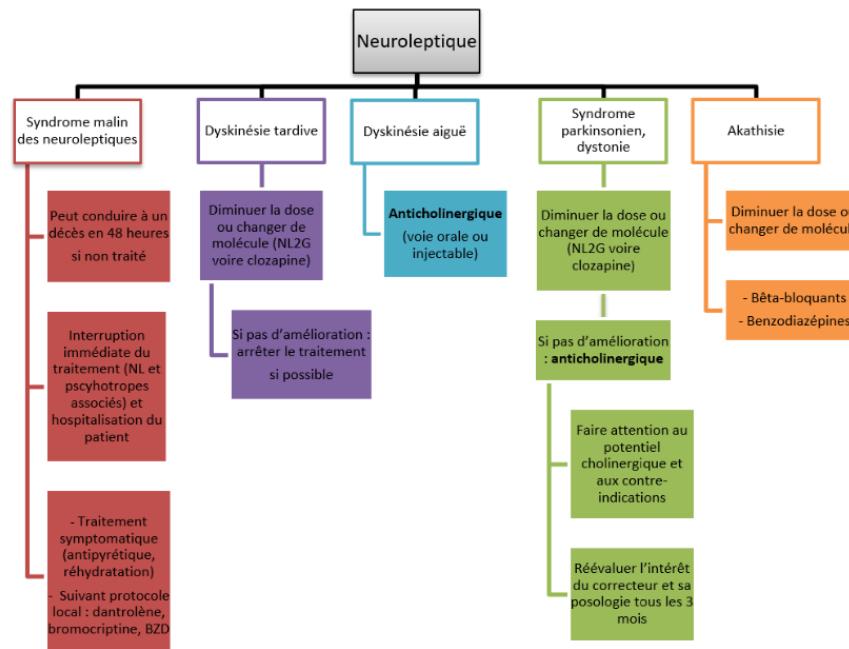
Hydroxyzine (atarax), Alimémazine (Théralène), Chlorpromazine (Largactil), Cyamémazine (Tercian), Levomépromazine (Nozinan), Scopolamine (Scopoderm), Amitriptyline (Laroxyl), Clomipramine (Anafranil), Imipramine (Tofranil), Trimipramine (Surmontil), Dexchlorphéniramine (Polaramine), atropine, oxybutynine (Ditropan), Solifenacine (Vesicare)

- Médicaments à charge modérée :

Baclofène, Carbamazépine (Tegretol), Olanzapine (Zyprexa), Loxapine (Loxapac), Clozapine (Leponex), Cétirizine (Zyrtec), Loratadine (Clarityne), Cimétidine, Lopéramide (Imodium), Métopimazine (Vogalène)

- Médicaments à charge faible :

Carbidopa-lévodopa (Modopar), entacapone (Comtan), halopéridol (Haldol), Rispéridone (Risperdal), Quétiapine (Xeroquel), Métoclopramide (Primperan), Mirtazapine (Norset), Paroxétine (Deroxat), Ranitidine (Azantac)



Sources :

- RCP des molécules
- Georget S, Giesenfeld A, Gonzalvez MF, Mangin A, Montaut T, Pareja JP, et al. Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des neuroleptiques. *L'encéphale*. 1998 ;XXIV:100-107
- Rudolph JL et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse events in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;16:508-513
- Servant V, Queuille E, Bret P, Bret MC. Conséquences pharmacologiques et cliniques des anticholinergiques cachés ou non. 3^e journées du réseau PIC, 24 et 25 juin 2010
- Boily J, Mallet L. Comment évaluer la charge anticholinergique ?. *Pharmactuel*. 2008;41:32-36

Auteurs : Juliette Sun (étudiante pharmacie), Laure Lalande (pharmacien).



Annexe 3 : fiche de bon usage des correcteurs de neuroleptiques à destination des patients

USN 1 et 2 Maison d'arrêt de Lyon Corbas (UCSA et SMPR)

FICHE D'INFORMATION SUR LES CORRECTEURS DE NEUROLEPTIQUES OU ANTICHOLONERGIQUES

A DESTINATION DES PATIENTS

Un correcteur de neuroleptiques, c'est quoi ?

Est-ce que ça donne des effets indésirables ?

1. Qu'est-ce qu'un anticholinergique ?

C'est un médicament prescrit pour **diminuer les effets indésirables causés par les neuroleptiques**, par exemple les tremblements, les contractures, les crampes, les mouvements anormaux du visage, du corps ou des jambes. Il existe différents produits :

- ❖ **Tropatépine (LEPTICUR®)**
- ❖ **Trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE LP®)**
- ❖ **Bipéridène (AKINETON®)**





Artane et Akineton ne sont pas disponibles à la pharmacie de Corbas.

2. Effets indésirables des anticholinergiques

Voici certains effets indésirables apparaissant lors de la prise d'anticholinergiques :

- Constipation → Boire suffisamment d'eau surtout le matin à jeun, manger des fruits crus et des légumes verts, faire du sport
- Bouche sèche → Boire souvent de l'eau, mâcher un chewing-gum sans sucre
- Caries dentaires → Se laver les dents après chaque repas, ou au moins une fois par jour avant de se coucher
- Difficultés à uriner → En parler au médecin

- Troubles de la vision (vision floue, yeux secs, difficultés pour lire) → En parler au médecin
- Somnolence, difficultés de concentration, hallucinations → En parler au médecin, le médicament pourrait être trop dosé

3. Conseils

- ✓ Les effets indésirables des neuroleptiques ont tendance à disparaître, il est donc conseillé de ne pas prendre un anticholinergique à vie, mais de réévaluer son intérêt avec votre médecin tous les 3 mois environ.
- ✓ Ne pas interrompre le traitement de façon brutale, en parler à votre médecin si vous souhaitez arrêter.
- ✓ Signaler au médecin si vous avez des effets indésirables liés au traitement, ou si vous ne prenez plus votre anticholinergique.

Livret à destination des patients de la maison d'arrêt
de Lyon-Corbas

Equipes UCSA et SMPR

Novembre 2017



Hospices Civils de Lyon



Annexe 4 : tableaux d'équivalence DCI/spécialité

- Neuroleptiques :

Molécule (DCI)	Spécialité	Spécialité	Molécule (DCI)
Amilsupride	Solian®	Abilify®	Aripiprazole
Aripiprazole	Abilify® Abilify maintena®	Abilify maintena®	Aripiprazole
Chlorpromazine	Largactil®	Acemap®	Penfluridol
Clozapine	Leponex®	Barnétil® (NSFP)	Sultopride
Cyamémazine	Tercian®	Clopixol®	Zuclopenthixol
Dropéridol	Droleptan®	Dipipéron®	Pipampérone
Flupentixol	Fluanxol®	Dogmatil®	Sulpiride
Fluphénazine	Modécate®	Droleptan®	Dropéridol
Halopéridol	Haldol® Haldol decanoas®	Fluanxol®	Flupentixol
Lévomépromazine	Nozinan®	Haldol®	Halopéridol
Loxapine	Loxapac®	Haldol decanoas®	Halopéridol
Olanzapine	Zypadhera® Zyprexa®	Largactil®	Chlorpromazine
Palipéridone	Xeplion®	Leponex®	Clozapine
Penfluridol	Acemap® Semap® (NSFP)	Loxapac®	Loxapine
Perphénazine	Mutanxion® (NSFP)	Melleril® (NSFP)	Thioridazine
Pimozide	Orap®	Modécate®	Fluphénazine
Pipotiazine	Piportil®	Mutanxion® (NSFP)	Perphénazine
Pipampérone	Dipipéron®	Neuleptil®	Propériciazine
Propériciazine	Neuleptil®	Nozinan®	Lévomépromazine
Quétiapine	Xéroquel®	Orap®	Pimozide
Rispéridone	Risperdal® Risperdalconsta®	Piportil®	Pipotiazine
		Risperdal®	Rispéridone
		Risperdalconsta®	Rispéridone
		Semap® (NSFP)	Penfluridol
		Solian®	Amisulpride
		Tercian®	Cyamémazine

Sulpiride	Dogmatil®
Sultopride	Barnétil® (NSFP)
Tiapride	Tiapridal®
Trifluopérazine	Terfluzine® (NSFP)
Thioridazine	Melleril® (NSFP)
Ziprasidone	Zeldox®
Zuclopenthixol	Clopixol®

Terfluzine® (NSFP)	Trifluopérazine
Tiapridal®	Tiapride
Xeplion®	Palipéridone
Xéroquel®	Quétiapine
Zeldox®	Ziprasidone
Zypadhera®	Olanzapine
Zyprexa®	Olanzapine

- Correcteurs anticholinergiques :

Molécule (DCI)	Spécialité
Bipéridène	Akineton®
Trihexyphénidyle	Artane® Parkinane LP®
Tropatépine	Lepticur®

Spécialité	Molécule (DCI)
Akineton®	Bipéridène
Artane®	Trihexyphénidyle
Lepticur®	Tropatépine
Parkinane LP®	Trihexyphénidyle

- Autres molécules :

Molécule (DCI)	Spécialité
Alimémazine	Théralène®
Amitriptyline	Laroxyl®
Carbamazépine	Tégrétol®
Carbidopa-lévodopa	Modopar®
Cétirizine	Zyrtec®
Clomipramine	Anafranil®
Dexchlorphéniramine	Polaramine®
Entacapone	Comtan®
Hydroxyzine	Atarax®
Imipramine	Tofranil®
Lopéramide	Imodium®
Loratadine	Clarityne®
Métopimazine	Primpéran®
Mirtazapine	Norset®
Orphénadrine	Disipal® (NSFP)
Oxybutynine	Ditropan®
Paroxétine	Deroxat®
Procyclidine	Kemadrine® (NSFP)
Ranitidine	Azantac®
Scopolamine	Scopoderm®
Solifénacine	Vesicare®
Tétrabénazine	Xenazine®

Spécialité	Molécule (DCI)
Anafranil®	Clomipramine
Atarax®	Hydroxyzine
Azantac®	Ranitidine
Clarityne®	Loratidine
Comtan®	Entacapone
Deroxat®	Paroxétine
Disipal® (NFSP)	Orphénadrine
Ditropan®	Oxybutynine
Imodium®	Lopéramide
Kemadrine® (NSFP)	Procyclidine
Laroxyl®	Amitriptyline
Modopar®	Carbidopa-lévodopa
Norset®	Mirtazapine
Polaramine®	Dexchlorphéniramine
Primpéran®	Métopimazine
Scopoderm®	Scopolamine
Tégrétol®	Carbamazépine
Théralène®	Alimémazine
Tofranil®	Imipramine
Vesicare®	Solifénacine
Vogalène®	Métopimazine
Xenazine®	Tétrabénazine
Zyrtec®	Cétirizine

NSFP : Ne Se Fait Plus

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Flahaut J. Anniversaire, la découverte des neuroleptiques et ses conséquences. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1993;81(296):85-88.
2. Quintilla Y, Pelissolo A. *Thérapeutiques en psychiatrie – Théories et applications cliniques*. Paris : Elsevier Masson, 2015. 357 p.
3. Lempérière T, Ropert R. La Révolution neuroleptique, le congrès de 1955, in : Arveiller J. *Psychiatrie dans l'histoire : actes du 6^e Congrès de l'Association européenne pour l'histoire de la psychiatrie*. Caen : Presses Universitaires de Caen, 2008. p. 233-239.
4. Majerus B. Une stabilisation difficile. La chlorpromazine dans les années 1950 en Belgique. *Gesnerus*. 2010;76:57-72.
5. Sen G, Bose KC. *Rauwolfia serpentina, a new Indian drug for insanity and high blood pressure*. *Indian Med World*. 1931;2:194-201.
6. Bartois G. La qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Université Henri Poincaré ; 2012.
7. Delay J, Deniker P, Tardieu Y, Lemperiere T. Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de la Rauwolfia Serpentina. *Congrès des alienistes et neurol de Langue Française*. 1954;836-841.
8. Steck H. Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours du traitement au Largactil® et au Serpasil®. *Ann Med Psychol*. 1954;112:737-743.
9. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(4):495-500.
10. Dayalu P, Chou K. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9(9):1451-1462.
11. UpToDate. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects [En ligne]. 2016 [cité le 22 novembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects>
12. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. 2008;23:15-26.
13. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes. *Psychiatr Clin North Am*.

2016;39(3):391-411.

14. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. Association between the use of anticholinergic antiparkinson drugs and safety and receptor drug-binding profiles of antipsychotic agents. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:1229-1235.
15. Jeste DV, Dolder CD. Treatment of non-psychotic disorders: focus on atypical antipsychotics. *J Psychiatr Res.* 2004;38:73-103.
16. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie.* 2005;2(4):300-339.
17. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris : Flammarion, 2002. 608 p.
18. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *BioMed Research International.* 2014;1-6.
19. Gründer G, Carlsson A. Mechanism of New Antipsychotic Medications. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:974-977.
20. Shizardi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotic extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harvard review of Psychiatry.* 2006;14(3):152-164.
21. Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis?. *Mov Disord.* 2015;30(6):780-785.
22. Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: a review. *Asian Journal of Psychiatry.* 2013;6:439-451.
23. Grover S, Hazari N, Kate N, Chakraborty K, Sharma A, Singh D, et al. Management of tardive syndromes with clozapine: a case series. *Asian Journal of Psychiatry.* 2014;8:111-114.
24. UpToDate. Tardive dyskinesia: Clinical features and diagnosis [En ligne]. 2016 [cité le 22 novembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-clinical-features-and-diagnosis>
25. Kim J, MacMaster E, Schwartz TL. Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review and treatment considerations. *Drug in Context.* 2014;3:212-259.
26. Schwarz T, Raza S. Aripiprazole (Abilify) and Tardive Dyskinesia. *P&T.* 2008;33(1):32-34.
27. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:16-20.

28. Kane JM, Woerner M, Weinhold P, Wegner J, Kinon B. A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol*. 1982;2(5):345-349.
29. Fernandez HH, Krupp B, Friedman J. The course of tardive dyskinesia and parkinsonism in psychiatric inpatients: 14-year follow-up. *Neurology*. 2001;56:805-807.
30. UpToDate. Tardive dyskinesia: Etiology and epidemiology [En ligne]. 2016 [cité le 23 novembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-etiology-and-epidemiology>
31. Seigneurie AS, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *L'encéphale*. 2016;42:248-254.
32. UpToDate. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects [En ligne]. 2016 [cité le 23 novembre 2016]. Disponible : <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>
33. Heitzmann E, Havelot H, Weiner L, Michel B. A case of aripiprazole-Induced Tardive Dyskinesia with dramatic evolution. *Case Rep Psychiatry*. 2016.
34. Qayyum Rana A, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1329-1340.
35. Tammenmaa IA, Sailas E, McGrath JJ, Soares-Weiser K, Wahlbeck K. Systematic review of cholinergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:1099-1107.
36. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA; Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes. *Neurology*. 2013;81:463-469.
37. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. 2016;76(7):779-787.
38. Caroff SN, Aggarwal S, Yonan C. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. *J Comp Eff Res*. 2017.
39. Fève B. Effets métaboliques indésirables des antipsychotiques. *Obésité*. 2013;8(3):165-173.
40. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68:37-49.
41. Landry Y, Gies JP. Transmissions cholinergiques. In : Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique, 3^e édition. 2014. Paris : édition Dunod, 2014. 544 p.

42. Faure S, Guerriaud M, Clère N. Classification des médicaments en fonction de leurs mécanismes d'action. In : Bases fondamentales en pharmacologie. Paris : Eslevier Masson, 2014. 248 p.
43. Qarro A, Asseban M, Bazine K, Najoui M, Samir J, Ouhbi Y, et al. Anticholinergiques et hyperactivité vésicale. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(1-2):E36–E43.
44. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:576-580.
45. Servant V, Queuille E, Bret P, Bret MC. Conséquences pharmacologiques et cliniques des anticholinergiques cachés ou non. 3e journées du réseau PIC. 2010.
46. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;67:228-233.
47. Prescrire campus. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique [En ligne]. 2011 [cité le 23 mars 2017]. Disponible : <http://campus.prescrire.org/fr/100/311/47264/0/PositionDetails.aspx>
48. Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *Neurologie - psychiatrie - gériatrie.* 2012;12:131-138.
49. O'Reilly K, Connel PO, Donohoe G, Coyle C, O'Sullivan, Azvee Z, et al. Anticholinergic burden in schizophrenia and ability to benefit from psychosocial treatment programmes: a 3-year prospective cohort study. *Psychological Medicine.* 2016.
50. Rehse M, Bartolovic M, Baum K, Richter D, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Influence of antipsychotic and anticholinergic loads on cognitive functions in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment.* 2016.
51. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem?. *British medical Journal.* 1984;289:612-613.
52. Affaticati A, Gerra ML, Amerio A, Inglese M, Antonioni MC, Marchesi C. The controversial case of biperiden, from prescription drug to drug of abuse. *Journal of Psychopharmacology.* 2015;35(6):749-750.
53. Dierick M, Ansseau M, D'haenen G, Peuskens J, Linkowski P. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. In : *Manuel de Psychopharmacothérapie.* Gent : Academia Press. 2014. 582 p.
54. Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S277-

55. Gerresten P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):751-765.
56. Hadidi KA. Development of a screening method for the most commonly abused anticholinergic drugs in Joadan; Trihexyphenidyl, procyclidine and biperiden. *Legal Medicine.* 2004;6(4):233-241;
57. Buhrich N, Weller A, Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. *Psychiatric Services.* 2000;51(7):928-929.
58. Christensen RC. Screening for anticholinergic abuse in patients with chronic mental illness. *American Journal of Emergency Medicine.* 2003;21(6):508.
59. Georget S, Giesenfeld A, Gonzalvez MF, Mangin A, Montaut T, Pareja JP, et al. Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des neuroleptiques. *L'encéphale.* 1998;XXIV :100-107.
60. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, Miyake N, et al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:78-83.
61. Desmarais JE, Beauclair L, Annable L, Bélanger MC, Kolivakis TT, Margolese HC. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4(6):257-267.
62. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse events in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;16:508-513.
63. Boily J, Mallet L. Comment évaluer la charge anticholinergique ?. *Pharmactuel.* 2008;41:32-36.
64. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF, Hilmer SN. Development, validation and evaluation of an electronic pharmacological tool: The Drug Burden Index Calculator©. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(6):865-875.
65. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res.* 2017;183:10-21.
66. Gorgeon C, Roux A, Ratti A, Arnaud L, Gasnier N, Schadler L, et al. Évaluation des pratiques professionnelles sur le bon usage des correcteurs des troubles neurologiques dues aux antipsychotiques dans un établissement de santé mentale.
67. Ministère de la justice. Les structures pénitentiaires [en ligne]. 21 septembre 2015 [cité le 19 mars

- 2017]. Disponible : <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/ladministration-penitentiaire-10037/les-structures-penitentiaires-14557.html>
68. Bouagga Y. Humaniser la peine ? Ethnographie du traitement pénal en maison d'arrêt [en ligne]. 21 octobre 2013 [cité le 19 mars 2017]. Disponible : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00997760/document>
69. Mairie de Saint-Quentin-Fallavier. Centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier [en ligne]. [Cité le 17 avril 2017]. Disponible : <http://www.st-quentin-fallavier.fr/109-centre-penitentiaire.htm>
70. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361:1581-1589.
71. Benichou AS, Rieu C, Chenailler C, Boiteux C, Paubel P. Évaluation de la pertinence de la prescription des antiparkinsoniens chez l'adulte schizophrène, quelle évolution depuis 2007 ? Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2014;49(4):286-292.
72. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. 2012;200(5):387-392.
73. Spila-Alegiani S, Diana G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Anticholinergic antiparkinsonian therapy in outpatients treated with neuroleptic drugs: a prescription survey. Eur J Clin Pharmacol. 1995;48(6):513-517.
74. Schorr SG, Loonen AJ, Brouwers JR, Taxis K. A cross-sectional study of prescribing patterns in chronic psychiatric patients living in sheltered housing facilities. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46(3):146-150.
75. Li C, Xia J, Wang J. Dose de rispéridon pour traiter la schizophrénie. The Cochrane collaboration. 2012;48-50.
76. Kanoui-Mebazaa B, Valantin MA. La santé en prison. Les Tribunes de la santé. 2007;17(4):97-103.
77. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La santé mentale et le suivi psychiatriques des détenus accueillis par les services médico-psychologiques régionaux. Etudes et résultats. 2002;181:1-12.
78. Franck J. 80 % des détenus présentent au moins un trouble psychiatrique [en ligne]. 13 avril 2013 [cité le 1^{er} septembre 2017]. Disponible : http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/04/13/80-des-detenus-presentent-au-moins-un-trouble-psychiatrique_3159295_3224.html

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

SUN Juliette

Bilan des prescriptions de correcteurs anticholinergiques en 2016 sur les prisons de Lyon et recommandations de bon usage

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 82 p.

RESUME

Tous les neuroleptiques, quelle que soit leur génération, provoquent des effets indésirables qui peuvent être invalidants ou stigmatisants. Les syndromes extrapyramidaux, considérés comme étant plus fréquents avec les neuroleptiques de 1^{re} génération, peuvent être atténués par la prise de correcteurs anticholinergiques, mais ceux-ci génèrent eux-mêmes d'autres effets indésirables et leur utilisation doit donc être encadrée. Cette étude a pour objectif de dresser un état des lieux des prescriptions de neuroleptiques et d'anticholinergiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier, puis d'émettre des fiches de recommandations pour promouvoir le bon usage des correcteurs anticholinergiques.

Pour cela, une étude rétrospective a été menée en novembre et décembre 2016. Le recueil de données a porté sur l'ensemble des ordonnances de neuroleptiques de l'année 2016. Ensuite, des fiches de recommandations ont été rédigées : une sur les effets indésirables des neuroleptiques à destination des médecins, ainsi que deux fiches de bon usage des anticholinergiques : une pour les prescripteurs et une pour les patients.

Deux cent soixante et onze patients ont été inclus pour lesquels 351 neuroleptiques ont été prescrits, dont une majorité de 1^{re} génération. Il s'agissait d'une monothérapie pour la plupart d'entre eux. Quarante-huit anticholinergiques ont été prescrits, pour une durée moyenne de 185 jours et le plus souvent en systématique. Un correcteur accompagnait les prescriptions de 22 % des neuroleptiques de 1^{re} génération et de 19 % de 2^e génération, sans différence significative entre les deux ($p = 0,497$).

La prescription de correcteurs anticholinergiques est fréquente aux prisons de Lyon, sans qu'une différence ne soit observée suivant que le patient prend un neuroleptique de 1^{re} ou de 2^e génération. Nos observations sont cependant à replacer dans le contexte particulier de la prison où un grand nombre de neuroleptiques, principalement de 1^{re} génération, sont donnés à visée sédative et non antipsychotique, et donc à des posologies plus faibles. Toutefois, devant les longues durées de prescription et les effets indésirables des correcteurs anticholinergiques, il est important de rappeler aux médecins psychiatres que les anticholinergiques sont à réserver en seconde intention, dans le cas d'une symptomatologie extrapyramide avérée, et ceci, sur une durée limitée. La réévaluation de la balance bénéfice-risques devrait se faire tous les trois mois, avec une traçabilité sur les raisons de prescription et les réévaluations dans le dossier des patients.

MOTS-CLES	Neuroleptique Anticholinergique Psychiatrie Maison d'arrêt Centre pénitentiaire
JURY	M. ZIMMER Luc, Professeur des universités – Praticien Hospitalier Mme LALANDE Laure, Docteur en pharmacie – Pharmacien assistant Mme CABELGUEUNNE Delphine, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier M. FOUILLET Bruno, Docteur en pharmacie – Maître de Conférences des Universités Mme MOGUEN Axelle, Docteur en médecine – Praticien Hospitalier
DATE DE SOUTENANCE	Lundi 27 novembre 2017
ADRESSE DE L'AUTEUR	32 rue Paul Claudel – 69800 Saint-Priest