



<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>

**THESE**

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2017 par

Mme ABEL-COINDOZ Chloé

Née le 12/02/1992 à Lyon 8<sup>ème</sup>

\*\*\*\*\*

SUIVI DE PATIENTS SOUS MÉDICAMENTS NEUROLEPTIQUES

A LA MAISON D'ARRÊT LYON-CORBAS : IMPACT DE LA CONCERTATION

MÉDICOPHARMACEUTIQUE DE 2011 A 2015

\*\*\*\*\*

JURY

Philippe LAWTON, Professeur

Mme CABELGUENNE Delphine, Pharmacien PH PhD

Mr GIRET Guillaume, Médecin psychiatre PH

Mr OEHLER Julien, Docteur en pharmacie

Mme PICARD Camille, Pharmacien assistante spécialiste

## 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 HAMDY-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-MONTEBAULT (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 MONTEBAULT (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<sup>ème</sup> section)  
Monsieur Antoine ZILLER (87<sup>ème</sup> 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

## **Table des matières**

Remerciements .....	10
INTRODUCTION .....	11
BIBLIOGRAPHIE.....	13
1. Pharmacologie, pharmacodynamie .....	13
1.1. Classifications .....	13
1.2. Modes d'action des NL .....	20
1.3. Indications .....	23
1.4. Effets indésirables.....	24
2. Les NL retard injectables.....	37
2.1. Modes d'action .....	38
2.2. Indications .....	39
2.3. Pharmacocinétique.....	40
2.4. Schémas posologiques.....	42
2.5. Instauration et relais forme orale / forme injectable .....	42
2.6. Effets indésirables.....	43
3. Mise en œuvre et suivi des patients sous NL .....	45
3.1. Recommandations des Autorités de santé et sociétés savantes pour le suivi des patients sous NL.....	45
3.2. Etudes sur le suivi des patients sous NL.....	48
3.3. Synthèse des études .....	55
PATIENTS ET METHODE.....	57



1. Contexte.....	57
1.1. Choix du sujet .....	57
1.2. Le milieu carcéral.....	57
1.3. Prise en charge sanitaire des patients détenus à la maison d’arrêt de Lyon-Corbas.....	58
2. Patients .....	61
2.1. Critères d’Inclusion .....	61
2.1. Critères d’exclusion .....	62
2. Méthode.....	62
3.1. Objectif .....	62
3.2. La cohorte de 2011-2012 et la fiche de suivi.....	62
3.3. Recueil des données .....	65
3.4. Analyse des données .....	70
RESULTATS.....	73
1. Recrutement des patients et analyse de l’exhaustivité des données .....	73
1.1. Traitements des patients.....	73
2. Analyse de l’ensemble des données recueillies.....	74
2.1. Pourcentages de conformité moyens par examen.....	74
2.2. Pourcentage de conformité par examens.....	75
2.3. Suivi des différents examens à chaque bilan .....	78
3. Analyse statistique par sous-groupes .....	79
3.1. Groupe 1 selon la durée de l’incarcération .....	82

3.2. Groupe 2 selon l'Indice de Masse Corporelle des patients.....	85
3.3. Groupe 3 selon les facteurs de risque cardiovasculaires associés .....	87
3.4. Groupe 4 selon la co-prescription de plusieurs NL.....	88
3.5. Groupe 5 : selon la co-prescription de médicaments torsadogènes .....	89
3.6. Groupe 6 selon prescription de NL retard.....	90
3.7. Groupe 7 selon l'hébergement au SMPR .....	92
3.8. Groupe 8 selon la prise de NL à visée uniquement sédative .....	96
DISCUSSION .....	98
1. Recrutement des patients et exhaustivité du recueil des données .....	98
2. 2015 versus 2011-2012 sur l'ensemble des données.....	98
3. 2015 versus 2011-2012 sur les données en sous-groupes .....	101
4. Limites de l'étude.....	106
5. Le pharmacien dans le suivi des patients sous NL.....	107
6. Perspectives .....	107
7. Conclusion.....	109

## Remerciements

Au professeur Lawton, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. En toute situation vous avez su trouver des solutions pour que mon travail avance. Cette année scolaire s'achève et ma 6<sup>ème</sup> année fut une des plus enrichissantes, notamment grâce à vos enseignements. Je n'oublierai pas la promotion bioproduction 2016-2017 et je saurai m'en montrer digne.

Aux docteurs Cabelguenne et Picard, qui ont su me communiquer leur fierté d'exercer le métier de pharmacien. J'espère par ce travail vous aider dans l'avancement de vos projets et ainsi vous rendre une partie de tout ce que vous avez fait pour moi. Je n'aurai pas pu avoir meilleurs superviseurs que vous deux.

Au docteur Giret, que je suis honorée de compter parmi mon jury. J'espère que ce travail saura répondre à vos questions et vous aider dans la pratique de votre médecine au quotidien.

A Julien, dont la présence dans mon jury me paraissait évidente. Ces années à la pharmacie Dubois n'auraient pas été aussi belles sans toi. Travailler à tes côtés fut enrichissant tant d'un point de vue professionnel qu'affectif. Inutile de décrire l'importance que j'accorde à notre amitié (et à nos siestes sur la moquette entre midi et deux).

A toute la formidable équipe de la pharmacie Dubois, dans laquelle j'ai pu m'épanouir et apprendre aux côtés de chaque personne la composant. A Mathilde G. (alias louloute), Cindy, Audrey, Mélanie, Agnès, Géraldine, Sandra, Céline, Mathilde T., et bien entendu M<sup>R</sup> et M<sup>me</sup> Dubois. Merci à tous et toutes.

A toutes les préparatrices de l'UCSA, et leur extraordinaire bonne humeur au quotidien. Plus d'une année a passé et nos pauses thé et gourmandises dans la pharmacie me manquent encore. Merci pour votre soutien lors de ces mois de travail.

A ma dream team de Sanofi, managée par la plus pétillante des majorettes. Votre soutien dès mon arrivée m'a énormément touchée. Continuons en beauté ce petit bout de chemin que nous faisons ensemble dans la plus girly des team...

A mes grands-parents d'amour, qui ont été le soutien le plus fort que j'ai reçu tout au long de ce travail et de ma scolarité. Vos encouragements et ces séjours chez vous lors de toutes mes révisions m'ont permis d'arriver où je suis aujourd'hui, jamais je ne pourrais vous remercier assez pour tout le bonheur et la fierté que vous me procurez.

A mes parents, à Daddy, à Gaëtane. Vous faites partie de mon équipe, de mes soutiens les plus robustes et les plus fidèles et je vous en remercie du plus profond de mon cœur.

A mes sœurs chéries, les amours de ma vie. A Marco, cacahuète ne pourra devenir qu'un merveilleux garçon avec un papa comme toi.

A Kevin, mon bambi, mon pilier. Tu as le plus subi mes excès de peur, de stress, mais aussi de bonheur. Merci pour ton soutien et tes encouragements. Maintenant, allons nous construire le nid dont on rêve dans cette nouvelle maison ...

## **INTRODUCTION**

Les neuroleptiques (NL) constituent la classe de médicaments la plus prescrite contre les symptômes positifs des états psychotiques comme la schizophrénie. Deux familles de NL peuvent être distinguées : les NL de 1<sup>ère</sup> génération et ceux de 2<sup>nde</sup> génération dits « atypiques ». Les effets indésirables liés à ces médicaments peuvent être neurologiques, métaboliques, cardio-vasculaires, hématologiques ou hépatiques. Face à ce risque d'effets indésirables, les autorités de santé Françaises ont publié des recommandations de suivi afin d'encadrer les différents examens à pratiquer chez un patient sous NL ainsi que leur fréquence de réalisation. En 2012, une première étude rétrospective dressait un état des lieux du suivi paraclinique des détenus sous NL à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de St Quentin Fallavier (1). Cette étude a montré un défaut d'exhaustivité dans le suivi de ces patients au regard des recommandations nationales. Seuls deux examens (Pression artérielle et fréquence cardiaque) étaient pratiqués avec un pourcentage de conformité aux recommandations supérieur à 50%. A la suite de ce constat, une proposition de suivi adapté au contexte carcéral a été faite en réunion de concertation médicopharmaceutique : Une fiche de recueil des données a été mise en place. Cette fiche, disponible dans le dossier médical, a permis de tracer le suivi pour chaque patient. Lors de chaque validation des ordonnances prescrites par les médecins psychiatres, les pharmaciens vérifient l'exhaustivité du suivi et le cas échéant, interviennent pour demander la prescription de ces examens paracliniques. Le pharmacien intervient également quand une anomalie biologique survient.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si les axes d'amélioration proposés en réunion de concertation médicopharmaceutique et appliqués depuis 2014 ont été effectifs et ont permis d'améliorer la qualité du suivi des patients sous NL.

Dans une première partie, nous effectuerons une revue bibliographique sur la classification et les effets indésirables des NL ainsi que sur les recommandations émises en France et à l'étranger sur le suivi des patients sous NL. Un focus sera fait sur les NL retard et nous rappellerons les principaux effets indésirables, les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que leurs principes de pharmacodynamie.

Dans la partie patients et méthode, nous replacerons le contexte de l'étude et ses éléments méthodologiques.

Dans la partie résultats seront présentés les taux de conformité du suivi des patients sous NL par rapport aux bonnes pratiques pour chaque examen et pour chaque patient.

Dans une dernière partie, les résultats obtenus seront discutés et comparés à ceux de la précédente étude.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Dans cette partie, seront abordés des éléments pharmacologiques sur la classification des NL avec un focus sur les NL retard injectables. Seront également décrits les modalités de suivi des patients sous NL et les études associées à cette mise en œuvre. Afin de réaliser ce travail de recherche bibliographique, nous avons utilisé essentiellement les ressources Web et littéraires. L'utilisation des bases de données telles que PubMed, Google Scholar ou encore Vidal.net nous ont permis de retrouver les informations essentielles à la mise en forme de cette partie. La bibliothèque universitaire de Rockefeller fut également un lieu riche en ouvrages d'intérêt pour notre sujet. Pour chaque recherche, les mots clés que nous avons utilisé le plus fréquemment furent : antipsychotiques, NL, psychiatrie, carcéral, prison, effets cliniques, effets indésirables, recommandations de suivi ...

### **1. Pharmacologie, pharmacodynamie**

#### **1.1. Classifications**

Les NL peuvent être classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs effets cliniques, ou encore leur durée d'action.

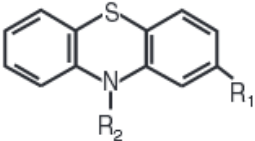
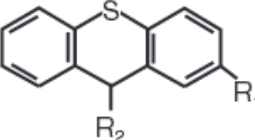
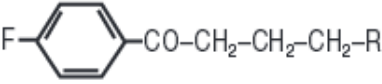
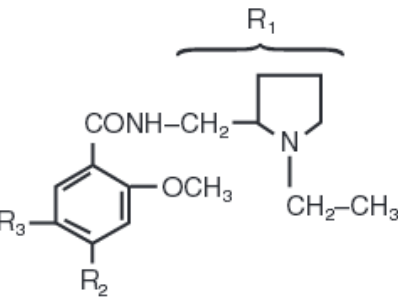
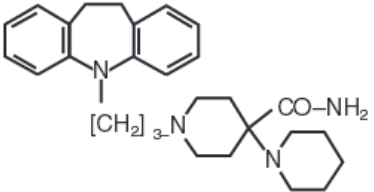
##### **1.1.1. Classification selon la structure chimique**

Les NL ont tous une structure chimique complexe associant plusieurs cycles de type benzénique ou heptagonal avec des chaînes carbonées de différentes natures (2). Les NL actuellement utilisés sont classés en trois groupes principaux : phénothiazines, butyrophénones et benzamides au sein desquels il existe des sous-groupes isostères (thioxanthènes, dibenzothiazépines, dibenzo-oxazépines, etc.). Ces sous-groupes diffèrent par leur configuration tridimensionnelle. Cette distinction des NL selon leur structure est primordiale pour expliquer les différents effets cliniques entre deux NL. En effet, la structure de base du composé influence directement son affinité pour un ou plusieurs récepteurs, déterminant ainsi son action pharmacodynamique et ses principaux effets indésirables. On

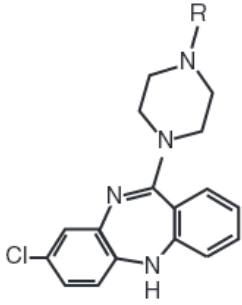
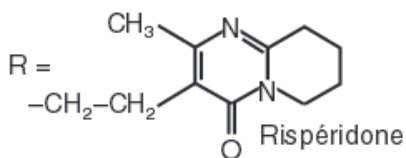
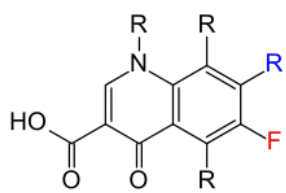
distingue alors deux grandes familles de NL : les NL dits « classiques » ou de première génération, et les NL « atypiques » ou de seconde génération.

Le tableau 1 ci-dessous liste les NL utilisés en France, classés selon leur structure chimique.

Tableau 1: Classification des NL selon la structure chimique(2)

Neuroleptiques classiques	Dénomination commune internationale	Spécialité	Année AMM (3)
<p>Phénothiazines</p> 	Chlorpromazine	Largactil <sup>®</sup>	Comprimés : 1988
	Pipotiazine	Piportil <sup>®</sup>	Comprimés: 1991
	Lévomépromazine	Nozinan <sup>®</sup>	Comprimés : 1990
	Cyamémazine	Tercian <sup>®</sup>	Comprimés : 1987
	Propériciazine	Neuleptil <sup>®</sup>	Comprimés : 1990
<p>Thioxanthènes</p> 	Flupentixol	Fluanxol <sup>®</sup>	Solution buvable : 1993
	Zuclopenthixol	Clopixol <sup>®</sup>	Comprimés : 1987
<p>Butyrophénones</p> 	Halopéridol	Haldol <sup>®</sup>	Comprimés : 1986
	Dropéridol	Droleptan <sup>®</sup>	Solution injectable : 1997
	Pipampérone	Dipipéron <sup>®</sup>	Comprimés : 1986
	Pimozide	Orap <sup>®</sup>	Comprimés : 1989
<p>Benzamides</p> 	Sulpiride	Dogmatil <sup>®</sup>	Comprimés: 1987
	Amisulpride	Solian <sup>®</sup>	Comprimés : 1986
	Tiapride	Tiapridal <sup>®</sup>	Comprimés : 1988
<p>Dibenzoxazépines</p> 	Loxapine	Loxapac <sup>®</sup>	Comprimés : 1978
<b>Neuroleptiques atypiques</b>			



Dibenzodiazépines 	Clozapine	Leponex <sup>®</sup>	Comprimés : 1991
	Quiétapine	Xéroquel <sup>®</sup>	Comprimés : 2010
	Olanzapine	Zyprexa <sup>®</sup>	Comprimés : 1996
		Zyprexa velotab <sup>®</sup>	Comprimés orodispersibles : 2000
Benzisoxazoles 	Rispéridone	Risperdal <sup>®</sup>	Comprimés : 1995
Quinolinones 	Aripiprazole	Abilify <sup>®</sup>	Comprimés : 2004

Les NL classiques sont dits de 1<sup>ère</sup> génération (le premier fut commercialisé en France en 1978) alors que les NL atypiques sont dits de 2<sup>nde</sup> génération. Seule exception : l'amisulpride (famille des benzamides) considéré comme le 1<sup>er</sup> NL atypique (commercialisé en 1986) (5).

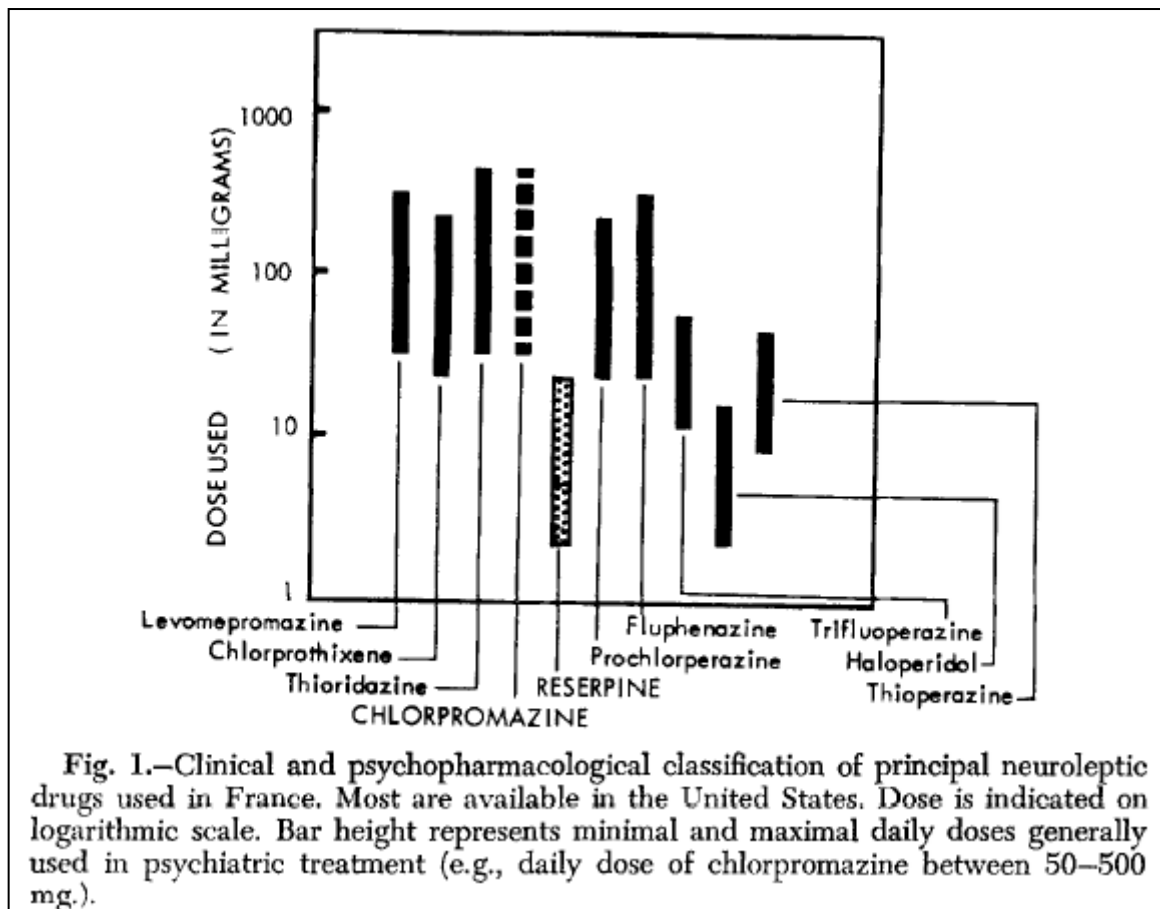
### 1.1.2. Classification selon les effets cliniques

Les NL se prêtent mal à la classification selon leurs effets cliniques du fait de la grande diversité de ces effets. De nombreuses classifications ont été proposées, parmi elles :

- Des classifications d'ensemble par LAMBERT et REVOL en 1960 (6). Ces deux derniers ont choisis de répartir les NL sur un axe dont le pôle gauche représente l'effet sédatif, et le pôle droit l'effet antipsychotique (ou incisif). La chlorpromazine fut alors placée en position centrale. Les NL en position majoritairement à gauche (comme le Nozinan<sup>®</sup>) sont les plus actifs sur les

manifestations d'anxiété et d'agitation. Les NL placés les plus à droite (comme l'Haldol®) sont, quant à eux, les plus incisifs sur les manifestations délirantes des psychoses. Deniker et Ginestet(7) ont également mis en place une classification biaxiale de NL en 1975. A la différence de Lambert et Revol, il prend en compte l'effet désinhibiteur des NL.

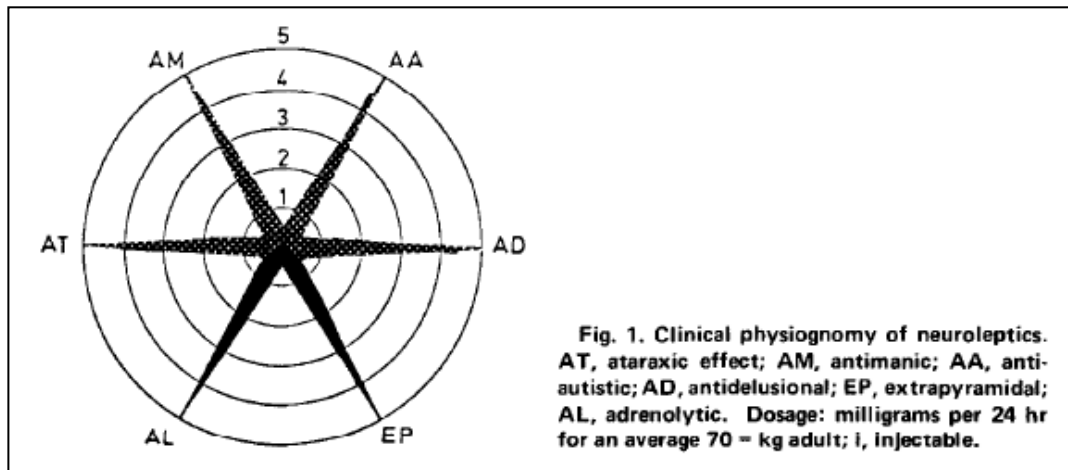
Figure 1: Extrait de la classification des NL de Lambert et Revol selon un axe bipolaire représentant l'effet incisif ou sédatif que peuvent posséder les différents NL disponibles en 1960 (6).



- Des classifications spécifiques qui, contrairement aux classifications d'ensemble, prennent en compte plus de paramètres propres à chaque NL pour en proposer une classification. Ce sont Delay et Deniker (8) qui proposèrent d'abord ce type de classification sous forme d'histogrammes représentant horizontalement les effets recherchés des NL, tout en quantifiant les effets latéraux de ceux-ci.

Bobon(9), quant à lui, a proposé un modèle de classification à 6 branches dont les longueurs sont proportionnelles à l'effet observé d'un NL à une posologie donnée.

Figure 2: Modèle de classification des NL en 6 branches selon Bobon en 1966 (9).



- Des classifications portant sur la bipolarité des NL en fonction de la posologie. Petit et Colonna (10) choisirent de prendre en compte dans la classification des NL la corrélation dose-effet thérapeutique de ceux-ci. Ils distinguèrent alors les NL « monopolaires », toujours sédatifs (proportionnellement à la dose) comme le Nozinan®, le Largactil® ou le Tercian®. Ces NL, à effets neurovégétatifs prédominants furent opposés aux NL « bipolaires » qui sont stimulants puis désinhibiteurs à faible posologie, et sédatifs à plus fortes doses.

Finalement, malgré les différentes propositions de classifications des NL, on retrouve généralement un schéma commun avec au moins deux groupes principaux (2) :

- Les NL incisifs ou désinhibiteurs
- Les NL sédatifs

#### 1.1.2.1. Neuroleptiques incisifs

On appelle NL incisifs les NL qui ont tendance à avoir une action « anti-productive » sur les accès délirants et hallucinatoires ou encore l'agressivité(5). Ce groupe de NL présente plus fréquemment des effets indésirables extrapyramidaux. Ce groupe comprend entre autres l'halopéridol (Haldol®) et le zuclophenthixol (Clopixol®) (11).

#### 1.1.2.2. Neuroleptiques sédatifs

Les NL sédatifs ont plus d'effets sur les symptômes dits « positifs » de la schizophrénie tels que l'agitation et l'angoisse. Par ailleurs, ces NL sont surtout responsables d'effets indésirables végétatifs (11). Ce groupe comprend entre autres la lévomépromazine (Nozinan®) et la cyamémazine (Tercian®).

#### 1.1.3. Classification selon la durée d'action

Sur le marché des NL, on distingue les NL dits « à action immédiate » et ceux « à action retard ». Les NL à action immédiate se présentent le plus souvent sous forme orale (comprimés, gélules ou solution buvable). La posologie est d'une à plusieurs prises par jour. Dans certains cas la libération du comprimé peut être modifiée, l'action du médicament est alors retardée afin de suivre un schéma posologique d'un seul comprimé par jour. On retrouve ces comprimés à libération prolongée avec l'Olanzapine (Zyprexa®) ou encore le pimozide (ORAP®) (4).

Les NL retard se présentent pour la plupart sous forme d'une prodrogue qui libère progressivement le principe actif. Ces NL sont sous forme injectable, avec un délai entre les injections généralement de 2 à 4 semaines suivant les médicaments. (12,13).

Le tableau 2 ci-après liste les différents NL retard actuellement sur le marché français ainsi que leur année de commercialisation respective(4).

**Tableau 2: Liste des NL retard sur le marché en France en 2016 avec leur année de mise sur le marché**

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialité	Année de commercialisation
Palipéridone	Xeplion®	2013

Halopéridol décanoate	Haldol décanoas <sup>®</sup>	1984
Flupentixol décanoate	Fluanxol LP <sup>®</sup>	1985
Zuclopenthixol décanoate	Clopixol action prolongée <sup>®</sup>	1992
Zuclopenthixol acétate	Clopixol action semi-prolongée <sup>®</sup>	1988
Pipotiazine palmitate	Piportil L4 <sup>®</sup>	2015
Fluphénazine décanoate	Modécate <sup>®</sup>	1971
Risperidone	RisperdalConsta <sup>®</sup>	2004
Olanzapine palmoate monohydrate	Zypadhera <sup>®</sup>	2010
Aripiprazole	AbilifyMaintena <sup>®</sup>	2015

## 1.2. Modes d'action des NL

### 1.2.1. Action sur le système dopaminergique

Tous les NL possèdent une action anti dopaminergique par antagonisme des récepteurs post-synaptiques à la dopamine de type D2 (2). Il existe 5 types différents de récepteurs dopaminergiques présents sur différentes voies au niveau cérébral. On retrouve donc ces récepteurs au niveau de la voie nigro-striée, la voie méso limbique, la voie méso corticale et la voie hypothalamique (14). Les molécules acquièrent des propriétés différentes en fonction de leur affinité pour un ou plusieurs de ces sous-types de récepteurs.

On considère que les NL ciblant plutôt les récepteurs du système limbique font partie de la famille des NL atypiques ou de seconde génération. Les NL classiques de première génération, eux, bloqueraient tous les récepteurs dopaminergiques de façon moins sélective (2,5). Chacune des voies citées ci-dessus est responsable de fonctions spécifiques au niveau de l'organisme. Le blocage des récepteurs dopaminergiques par des antipsychotiques, en plus de l'effet thérapeutique attendu, provoque donc également des effets indésirables que nous détaillerons plus loin.(14)

La voie nigrostriée :

Cette voie est impliquée entre autres dans le contrôle de la mobilité. Le blocage des récepteurs D2 présents sur cette voie entraîne donc des effets extrapyramidaux comme un syndrome Parkinsonien. Ces derniers apparaissent lorsque le blocage des récepteurs D2 de cette voie atteint environ 80 % (14). Ces effets ne sont pas recherchés, ils représentent les effets indésirables majeurs des NL de première génération mais peuvent également se produire avec les NL atypiques.

#### La voie méso-limbique :

Les émotions et la motivation sont contrôlés par cette voie. Lorsque celle-ci est stimulée de façon excessive, elle peut causer chez le patient des hallucinations voire des délires (2). Le blocage des récepteurs D2 présents sur cette voie méso-limbique est donc recherché car il diminue les symptômes positifs de la schizophrénie.

#### La voie méso-corticale

La voie méso-corticale est principalement responsable de la planification des actions et du déclenchement des actions volontaires. Une sous-stimulation de cette voie chez les patients schizophrènes pourrait expliquer les symptômes négatifs et les troubles de l'attention chez ces patients. Dans cette voie, le blocage des récepteurs D2 pourrait aggraver ce problème. Cependant, l'activité antagoniste sérotoninergique 5-HT<sub>2</sub> des NL de seconde génération atténuerait l'antagonisme D<sub>2</sub> sur cette voie et aiderait donc à prévenir les effets indésirables neurologiques. Cet antagonisme D<sub>2</sub> serait atténué car les NL atypiques auraient une affinité plus faible que les NL classiques pour ces récepteurs D2 (2).

#### La voie tubéro-infundibulaire

Les récepteurs à la dopamine de la voie tubéro-infundibulaire ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de la prolactine par l'hypophyse. L'effet des NL sur cette voie augmente donc

la prolactinémie, pouvant être responsable de troubles de la reproduction et de troubles endocriniens. Ces effets indésirables apparaissent lorsque le blocage des récepteurs dopaminergiques atteint environ 70% (14).

### **1.2.2. Action sur d'autres systèmes**

L'effet antagoniste dopaminergique des NL représente une caractéristique commune à toute cette classe de médicaments. Cependant, ces NL se différencient les uns les autres par la nature des autres récepteurs sur lesquels ils vont avoir une action. Ceci explique la spécificité d'action de chaque NL. Cette affinité pour d'autres récepteurs renforce certains effets thérapeutiques, diminue quelques effets indésirables dus au blocage des récepteurs dopaminergiques, mais est aussi à l'origine d'autres effets indésirables (2,5,14).

#### *Le système histaminergique*

Les NL de première et seconde génération agissent sur les récepteurs histaminergiques et les bloquent, favorisant ainsi la sédation. La sédation est souvent considérée comme un effet indésirable mais cette propriété est recherchée chez certains NL pour traiter les accès psychotiques avec agitation voire agressivité. Néanmoins, cette activité antihistaminergique va également être à l'origine d'effets indésirables comme la prise de poids et l'hypotension(2).

#### *Le système sérotoninergique*

L'effet antagoniste des NL sur les récepteurs sérotoninergiques est plus fréquemment retrouvé chez les NL atypiques. Leur blocage permettrait la libération de dopamine au niveau de la voie nigrostriée et donc d'y diminuer le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>, ce qui minimiserait les effets extrapyramidaux. Cette supériorité du taux d'occupation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> a été proposée comme critère d'atypicité des NL(2).

De même les effets indésirables endocriniens des NL pourraient être atténués par l'effet anti-sérotoninergique de certains NL. Par conséquent cet effet permettrait de diminuer la sécrétion de prolactine.

Le blocage des récepteurs de la sérotonine pourrait intervenir dans la réduction des symptômes négatifs de la schizophrénie en favorisant la libération de dopamine au niveau de la voie méso-corticale (2).

Cependant, ce blocage contribue à une prise de poids, un effet indésirable fréquent de certains NL.

### Le système $\alpha$ 1-adrénergique

Les NL bloquant les récepteurs adrénergiques provoquent une sédation qui peut être recherchée dans certaines situations. D'autre part, le blocage de ces récepteurs peut engendrer des troubles sexuels et une hypotension orthostatique (2).

### Le système cholinergique

Les NL possèdent des propriétés anticholinergiques s'opposant à l'action antagoniste D2 de la voie nigrostriée et donc aux effets indésirables extrapyramidaux. Le blocage des récepteurs centraux engendre un effet sédatif pouvant être un effet recherché. Quant au blocage des récepteurs périphériques, des effets indésirables atropiniques dont sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation et rétention urinaire pourraient en être la conséquence (2).

## **1.3. Indications**

L'indication principale des NL, commune à tous, est le traitement des états psychotiques aigus et chroniques et plus particulièrement de la schizophrénie. Mais certains peuvent aussi être utilisés dans d'autres situations (14) (4) (15):



- Etats productifs et déficitaires.
- Traitement des épisodes maniaques et prévention des récives chez les patients atteints de troubles bipolaires.
- Troubles obsessionnels compulsifs (en association avec un antidépresseur).
- Etats d'agitation et d'agressivité chez les sujets âgés, éthyliques ou au cours des psychoses aiguës et chroniques.
- Episodes dépressifs majeurs (en association avec un antidépresseur).
- Syndrome de Gilles de la Tourette et Chorées.
- Troubles psychotiques chez les patients parkinsoniens recevant des agonistes dopaminergiques ou de la L-dopa (NL atypiques).
- Nausées et vomissements post-radiothérapies ou post-opératoires.
- Troubles du caractère associés à l'autisme chez l'enfant.
- Troubles graves du comportement chez l'enfant avec agitation et agressivité.

#### **1.4. Effets indésirables**

Les NL sont des médicaments connus pour leurs nombreux effets indésirables, responsables d'une surmortalité et d'une comorbidité importante dans la population de patients traités. En effet, le taux de mortalité chez les personnes traitées par NL est 4,5 fois plus élevé que dans la population générale. Ce qui veut dire qu'un patient schizophrène traité par NL a une espérance de vie réduite de 20% par rapport à un patient non traité(16).

##### **1.4.1. Effets neurologiques**

###### Dyskinésies aiguës :

On appelle dyskinésie un ensemble de mouvements involontaires anormaux d'amplitude variable, irréguliers, parfois rythmiques, étendus ou localisés (sphère bucco-linguo-faciale), notamment) (17). Les dyskinésies aiguës apparaissent en début de traitement NL (48% des cas dans les premières 48h et 90% des cas dans les 4 à 5 premiers jours) (18).

Les NL de première génération sont plus souvent impliqués dans cet effet indésirable par rapport aux NL de seconde génération : avec une prévalence supérieure à 60% pour certains NL de première génération, comparé à 1% pour les NL atypiques (11,19).

Les dyskinésies aiguës peuvent être traitées par administration de correcteurs d'effets extrapyramidaux : la tropatépine (Lepticur®), la bipéridine (Akineton retard®) ou encore le trihexyphénidyle (Artane®) (19).

### Dyskinésies tardives (DT):

Les dyskinésies sont définies comme tardives quand elles surviennent après plusieurs années de traitement. Les DT se traduisent par des mouvements anormaux, incontrôlables, involontaires et répétitifs de la face ou plus rarement du tronc et des membres. Leur caractère irréversible et invalidant nécessite une sensibilisation des prescripteurs au dépistage précoce. La fréquence des mouvements anormaux, en psychiatrie, depuis l'avènement des NL a été multipliée par 4, passant de 5 à 20%. Si bien qu'actuellement, plusieurs études (20–24) positionnent la prévalence des DT chez les patients traités par NL entre 24 et 32%. Il s'agit de l'effet indésirable le plus spécifique aux NL.

On considère que 58% des patients traités par NL conventionnels de première génération vont développer une DT après 10 à 15 ans de traitement. Cette incidence serait cinq fois plus faible depuis l'arrivée des NL atypiques(19), un résultat qui se doit d'être nuancé, car le recul d'utilisation des NL atypiques est bien moindre que celui des NL classiques.

Le recours aux anticholinergiques est à éviter car ces médicaments représentent un facteur aggravant pour les DT. Elles peuvent tout de même être traitées par changement de NL, diminution de posologie, ou encore par l'administration de tétrabénazine (Xénazine®) à 200mg/j (19).

### Syndrome Parkinsonien :

Ce syndrome se traduit par l'association de quatre symptômes principaux : hypertonie plastique, amimie, tremblement et abolition du réflexe naso-palpébral (il s'agit de la fermeture réflexe des yeux lorsque l'on percute doucement la racine du nez). (19)

S'agissant d'une composante du syndrome extrapyramidal, les NL de première génération en sont plus souvent responsables que les atypiques. En effet, ce syndrome apparaît chez 30% des patients traités par halopéridol (Haldol®) et 10% de ceux sous phénothiazine (par exemple Tercian® ou Nozinan®). En revanche, ce syndrome apparaît avec moins de 2% de prévalence chez les patients traités par NL atypiques(19).

### Akathisie :

L'akathisie se traduit par une incapacité à rester immobile. Le patient ne peut alors pas rester assis, piétine sur place ou déambule. Le fait de définir l'akathisie d'un patient psychotique comme uniquement un effet indésirable peut être très difficile car parfois la pathologie elle-même entraîne angoisse et anxiété chez le patient, responsables d'akathisie.(19)

Globalement, les NL atypiques entraînent moins de phénomènes d'akathisie que les NL de première génération, sauf pour l'aripiprazole (Abilify®). (19)

Plusieurs traitements utilisés hors autorisation de mise sur le marché peuvent permettre de calmer une akathisie : un traitement  $\beta$ -bloquant (propranolol 40 à 120 mg/J), des antihistaminiques (cyproheptadine à 16mg/J), ou encore un antidépresseur noradrénergique (miansérine à 15mg/J) (19). Cependant, en cas d'association, il faudra également contrôler les effets indésirables du fait des interactions médicamenteuses possibles.

### Epilepsie :

Tous les NL sont associés à un risque plutôt faible d'abaissement du seuil épileptogène sauf la clozapine (Leponex®) pour laquelle la prévalence des crises est proche de 5% pour des posologies comprises entre 600 et 900 mg/J (19). Pour comparaison, cette prévalence est de 0,75% pour la quétiapine (Xéroquel®), et de 0,88% pour l'olanzapine (Zyprexa®) (14).

#### **1.4.2. Effets métaboliques**

##### Prise de poids :

Tous les NL sont susceptibles d'entraîner une prise de poids, dès l'instauration du traitement et ce jusqu'à environ 8 à 10 semaines de traitement où le poids se stabilise. Contrairement aux effets neurologiques, il s'agit de l'effet indésirable principal des NL atypiques de par leur propriété d'augmentation de l'appétit. Les NL comportant le risque le plus élevé de prise pondérale sont la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) (22).

Le jeune âge, le sexe féminin et un poids inférieur à la norme au départ sont des facteurs de risque de prise de poids (22). On estime que 40% des patients verront leur poids augmenter de plus de 7% (19). Par exemple la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine entraînent une prise de poids comparable d'en moyenne 12Kg.

En cas d'IMC dépassant les 28.5, un changement de molécule doit être envisagé.

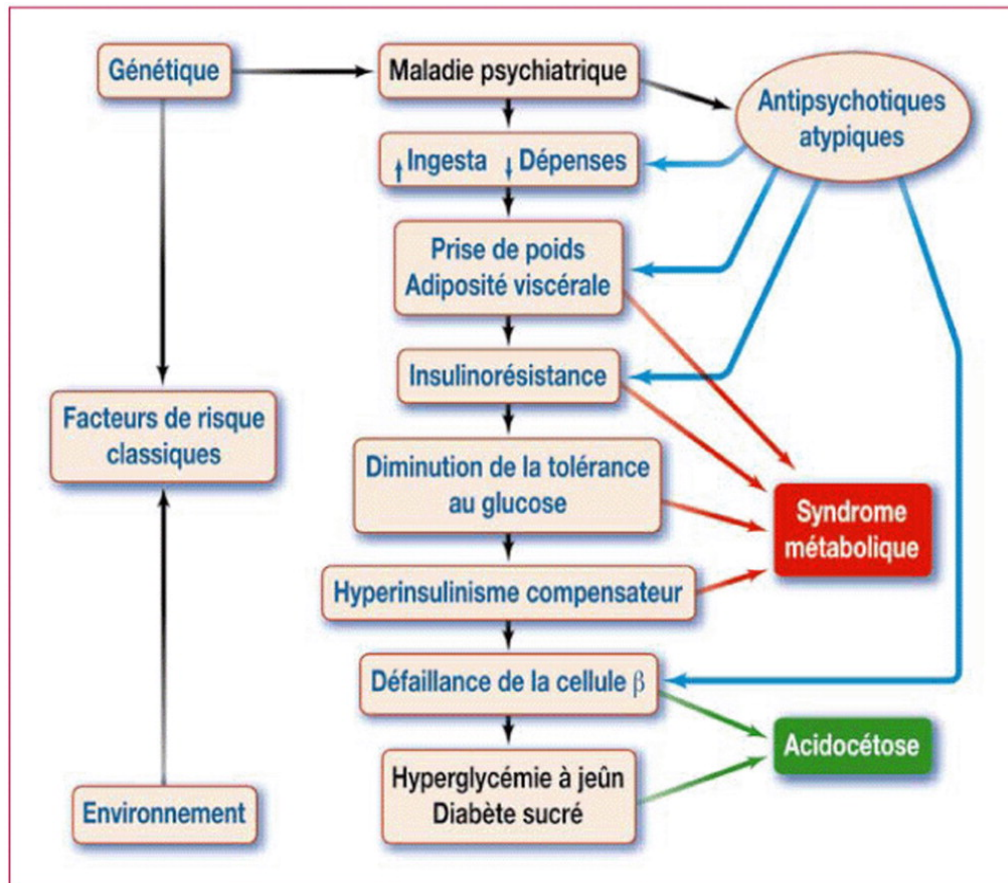
##### Diabète :

Le diabète doit faire l'objet d'un dépistage régulier chez les patients sous NL. Comme pour la prise de poids, cet effet peut être principalement imputé aux phénothiazines aliphatiques telles que la chlorpromazine (Largactil®), la lévomépromazine (Nozinan®) et la cyamémazine (Tercian®).

La prévalence du diabète de type 2 chez les patients schizophrènes est estimée deux à trois fois supérieure à celle de la population générale (11). Les patients sous NL atypiques

ont un risque majoré de 9% de développer un diabète par rapport aux patients sous NL de 1<sup>ère</sup> génération du fait de l'apparition de trouble de la tolérance au glucose (19).

**Figure 3 : Illustration des différents mécanismes par lesquels les antipsychotiques, en particulier ceux de seconde génération, peuvent provoquer l'apparition de troubles de la tolérance au glucose et d'un diabète en particulier chez des sujets exposés à d'autres facteurs de risque classiques (25).**



### Dyslipidémies :

Les NL et en particulier les dibenzodiazépines (clozapine, quétiapine et olanzapine) jouent un rôle bien établi dans l'apparition de troubles lipidiques. En effet, ils sont associés à une multiplication du risque d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie et d'augmentation du cholestérol LDL. (18)

Ces trois effets indésirables (augmentation de la charge pondérale, risque de survenue d'un diabète et dyslipidémies) constituent ce que l'on appelle le syndrome métabolique. Les publications situent la prévalence de ce trouble entre 28% et 60% chez les patients schizophrènes traités par NL de 2<sup>nd</sup>e génération (23).

Le tableau 3 ci-dessous quantifie les risques de survenue de ces effets en fonction des NL utilisés.

**Tableau 3 : Association de la prise d'antipsychotiques avec la survenue de troubles métaboliques (23,26,27)**

<b>Antipsychotiques atypiques et anomalies métaboliques</b>			
<b>Produits</b>	<b>Surcharge pondérale</b>	<b>Diabète</b>	<b>Dyslipidémie</b>
<b>Clozapine</b>	+++	+	+
<b>Quétiapine</b>	++	++	++
<b>Olanzapine</b>	+++	+	+
<b>Risperidone</b>	++	RC	RC
<b>Aripiprazole</b>	RC	-	-
<b>Amisulpride</b>	++	+	RC

RC: Résultats Contradictoires, +++ : Risque très important d'apparition, ++ : Risque important d'apparition, +: Risque modéré d'apparition - : Risque négligeable d'apparition

### **1.4.3. Effets endocriniens :**

Les NL peuvent interférer sur la libération ou non de nombreuses hormones et générer ainsi des effets indésirables :

- La prolactine : Les NL stimulent la libération de prolactine. Une hyperprolactinémie (> 26,7 ng/mL pour les femmes et > 14,13 ng/mL pour les hommes(28)) peut provoquer une galactorrhée et une aménorrhée chez la femme, et des troubles érectiles ainsi que de la gynécomastie chez l'homme. Ces effets sont essentiellement observés avec la Risperidone (Risperdal®) et l'amisulpride (Solian®). En effet, la Risperidone est responsable d'hyperprolactinémie avec une fréquence de 1 à 10%

(29). L'amisulpride est également fréquemment responsable d'hyperprolactinémie donc de gynécomastie (4,3% des cas), de galactorrhée (2,2% des cas) et d'aménorrhée (36,3% des cas)(28).

- La MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) : Les NL stimulent la libération de MSH, responsable d'hyperpigmentation oculaire et cutanée. (19)
- L'ADH (*Antidiuretic Hormone*) : Les NL stimulent la libération d'ADH qui peut être à l'origine d'une hyponatrémie de dilution et donc de désordres électrolytiques.
- Inhibition d'ACTH (*adénocorticotrophic hormone*) pouvant entraîner un hypocorticisme.
- Inhibition de la GH (*growth hormone*) pouvant entraîner des problèmes de croissance.
- Inhibition de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) pouvant provoquer des *dysthyroïdies*.
- Inhibition de la FSH (*follicle stimulating hormone*) et de la LH (*luteinizing hormone*), hormones impliquées dans la fertilité. (19)

#### **1.4.4. Effets cardiaques**

##### Allongement du QT (11,14,30–32) :

Le risque de mort subite est multiplié par 2,4 chez un patient sous NL par rapport à la population générale (14,33). Ceci est dû à l'allongement du segment QT qui expose à des risques de torsade de pointe, de fibrillation ventriculaire pouvant entraîner un décès. Ce risque est dose-dépendant mais il est également augmenté en cas d'hypokaliémie ou d'association avec d'autres médicaments torsadogènes(34). Il s'agit d'un effet indésirable crucial dont la surveillance et le contrôle sont primordiaux.

Parmi les NL de première génération, certains sont plus susceptibles que d'autres d'induire un allongement du segment QT : il s'agit des NL appartenant à la famille des

phénothiazines ainsi que ceux appartenant aux butyrophénones, dont fait partie l'halopéridol (cf. Tableau 1) (31).

Pour les autres NL, différents avis sont retrouvés en fonction des sources mais le risque d'allongement du segment QT se situe toujours entre faible et modéré (33,35). Dans ce travail, nous nous sommes surtout appuyés sur le thésaurus de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). En revanche, nous nous sommes également basés sur le guide des interactions médicamenteuses de *Prescrire* et le site [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org), considéré comme un site de référence. La liste des médicaments à risque cardio-vasculaires y est plus large, notamment pour les médicaments à risque de TdP. Selon ces dernières sources, les NL de la famille des benzamides, l'olanzapine et la quétiapine sont également considérés comme médicaments à risque de TdP (33,36,37). Cela confirme les informations retrouvées dans la base de données de la *Food and Drug Administration* (FDA). En effet, le *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) constitue une base de données dans laquelle les professionnels de santé et les consommateurs américains rapportent les EI rencontrés avec des médicaments (38). Ainsi d'après le FAERS, un risque d'apparition d'EI cardiaque de type TdP existe également avec l'amisulpride, la cyamémazine et l'olanzapine (38).



Tableau 4: Extrait de la liste des médicaments présentant un risque avéré ou potentiel de TdP selon le site QTdrugs (37)

Generic Name	Brand Names (Partial List)	Drug Class	Risk Category	Risk Category
Amisulpride	Solian®	Antipsychotic, atypical	Drugs with conditional TdP risk	Conditional Risk of TdP
Aripiprazole	Abilify®	Antipsychotic, atypical	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Chlorpromazine	Largactil®	Antipsychotic / Antiemetic	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP
Clozapine	Leponex®	Antipsychotic, atypical	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Cyamemazine (cyamepromazine)	Tercian®	Antipsychotic	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Droperidol	Droleptan®	Antipsychotic / Antiemetic	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP
Haloperidol	Haldol®	Antipsychotic	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP
Levomepromazine	Nozinan®	Antipsychotic	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP
Olanzapine	Zyprexa®	Antipsychotic, atypical	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Paliperidone	Xeplion®	Antipsychotic, atypical	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Pimozide	Orap®	Antipsychotic	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP
Pipamperone	Dipiperon®	Antipsychotic	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Risperidone	Risperdal®	Antipsychotic, atypical	Drugs with possible TdP risk	Possible Risk of TdP
Sulpiride	Dogmatil®	Antipsychotic, atypical	Drugs with known TdP risk	Risk of TdP

### 1.4.5. Effets atropiniques :

Tous les NL sont à l'origine d'effets indésirables atropiniques qui se traduisent par une sécheresse buccale, une rétention urinaire, un risque de glaucome et des problèmes de constipation.

Certains NL présentent ce type d'effet indésirable fréquemment voire très fréquemment et sont listés dans le tableau 5 ci-dessous:

Largactil® (chlorpromazine) Piportil® (pipotiazine) Nozinan® (lévomépromazine) Tercian® (cyamémazine) Neuleptil® (propériciazine)	Phénothiazines	CLASSIQUES
Haldol® (halopéridol) Orap® (pimozide)	Butyrophénones	
Solian® (amisulpride)	Benzamide	
Leponex® (clozapine) Xéroquel® (quiétapine) Zyprexa® (olanzapine) Risperdal® (rispéridone)	ATYPIQUES	

**Tableau 5: liste des NL présentant fréquemment ou très fréquemment des effets indésirables de type atropiniques(3,39)**

Un traitement par anetholtrithione (Sulfarlem®) peut être initié dans le cas d'un problème de sécheresse buccale (19). Cependant l'efficacité de ce traitement reste controversé, l'ANSM a même qualifié le service médical rendu de cette spécialité de faible dans le traitement d'appoint des hyposialies (40,41).

### 1.4.6. Autres

#### Effets antagonistes alpha1 :

L'effet antagoniste du système adrénérgique des NL peut entraîner une sédation, une hypotension orthostatique, des palpitations et une hyper sialorrhée. L'hypotension orthostatique peut constituer un obstacle à la prise en charge thérapeutique des patients. Elle peut imposer aux cliniciens de recourir à une alternative. Deux molécules sont utilisées dans ce genre de situation : la midodrine (Gutron®) avec AMM et la fludrocortisone (Flucortac®) hors AMM (42). La posologie journalière de la midodrine ne doit pas excéder 40mg alors que celle de la fludrocortisone est comprise entre 50 et 200µg (39). L'heptaminol (Hept-a-myl®) quant à lui, possède une balance bénéfique/risque défavorable et n'est pas recommandé(42).

Les NL présentant les plus de risques d'hypotension orthostatique (fréquence  $\geq$  1/1000) sont listés dans le tableau 6 ci-dessous :

Largactil® (chlorpromazine) Piportil® (pipotiazine) Nozinan® (lévomépromazine) Neuleptil® (propériciazine)	Phénothiazines	CLASSIQUES
Haldol® (halopéridol) Droleptan® (dropéridol) Dipipéron® (pipampérone)	Butyrophénones	
Leponex® (clozapine) Xéroquel® (quiétapine) Zyprexa® (olanzapine)	ATYPIQUES	

Tableau 6: Liste des NL présentant un risque fréquent à très fréquent d'hypotension orthostatique(3,39)

#### Troubles hématologiques :

Tous les NL ont une toxicité hématologique avec un impact potentiel sur les globules blancs (PNN) : leucopénie voire agranulocytose. On retrouve en particulier un risque accru d'agranulocytose sous Clozapine, ce qui nécessite un suivi régulier et rapproché de la Numération Formule Sanguine (NFS), notamment lors de l'instauration du traitement.

#### Syndrome malin des NL:

Il s'agit d'une complication rare (0,002% à 2,5% des sujets traités) (19) mais potentiellement létale. Ce syndrome se caractérise par plusieurs symptômes : hyperthermie, sueurs, pâleur, trouble de la tonicité musculaire, rigidité extrapyramidale, déshydratation, hypotension, tachycardie et perturbations biologiques (24). Ce syndrome se retrouve généralement en début de traitement, résultant du blocage brutal des récepteurs dopaminergiques.

#### Téragénicité, foetotoxicité :

Si le traitement NL est justifié, le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)(43) préconise de traiter efficacement une femme enceinte. Les posologies minimales efficaces chez cette patiente devront être appliquées, voire augmentées si cette efficacité diminue au cours de la grossesse. Cependant, il est primordial de limiter les associations d'antipsychotiques autant que possible. Parmi les NL étudiés par le CRAT, les NL présentant le moins de risques en cas de grossesse sont :

- Aripiprazole (Abilify®) : à cependant éviter en cas d'allaitement.
- Olanzapine (Zyprexa®) : son utilisation chez une femme qui allaite peut s'envisager, mais à une dose  $\leq 10$  mg/j et sous réserve que la mère ne reçoive pas d'autres médicaments sédatifs.
- Quétiapine (Xéroquel®) : Chez une femme qui allaite, peut s'envisager à la dose minimum efficace et sous réserve que la mère ne reçoive pas d'autres médicaments sédatifs.
- Risperidone (Risperdal®) : peut être envisagé en cas d'allaitement, mais à une posologie  $\leq 6$ mg/jour.

- Chlorpromazine (Largactil®) : en cas d'allaitement, ne pas dépasser 200 mg/j et ne pas associer à d'autres médicaments sédatifs.
- Halopéridol (Haldol®) : en cas d'allaitement, ne pas dépasser 10 mg/j et ne pas associer à d'autres médicaments sédatifs.

## 2. Les NL retard injectables

Il est à noter qu'en moyenne 25% des patients traités par NL arrêtent leur traitement au bout de seulement 10 jours. Ce pourcentage atteint 25% au bout d'un an de traitement, et jusqu'à 75% au bout de 2 ans de traitement (44). Ce défaut d'observance représente la cause principale de rechute précoce chez ces patients(45). En réponse à ce problème, des recommandations officielles préconisent des formulations de NL retard pour les patients à risque de défaut d'observance et certaines les recommandent même comme traitement de fond de cette pathologie (13,46). Des spécialités ont alors été mises sur le marché pour répondre à ce besoin.

Les NL à action prolongée (NAP) de première génération sont obtenus par estérification du principe actif (PA) utilisé dans la forme orale avec une longue chaîne d'acides gras. De ce fait, ces produits deviennent lipophiles et diffusent moins vite dans l'organisme. Ils sont solubles dans les huiles végétales synthétiques qui représentent donc leurs principaux excipients (voir tableau 7). Les NAP sont injectés en profondeur dans le muscle d'où ils sont libérés très lentement dans la circulation générale. Ils sont ensuite hydrolysés par des estérases qui libèrent ainsi les acides gras et le PA qui est donc directement transporté vers le liquide interstitiel et circule jusqu'à son passage de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) (47).

**Tableau 7: liste des NAP de 1ère génération et leurs excipients lipophiles associés**

NL action prolongée		Excipients lipophiles	Date AMM
DCI	Nom spécialité		
Halopéridol décanoate	Haldol décanoas®	Huile de sésame	1983
Flupenthixol décanoate	Fluanxol LP®	Mélange de triglycérides d'acides gras saturés à chaîne en C8 et C10	1983
Zuclopenthixol décanoate et acétate	Clopixol AP® et ASP®	Huile de coco hydrogénée [viscoléo] (mélange de triglycérides d'acides gras saturés à courte chaîne, principalement en C8 [acide caprylique] et C10 [acide caprique]).	1987
Fluphénazine décanoate	Modécate®	Huile de sésame	1971

AP: Action Prolongée ASP: Action Semi Prolongée

Les NAP de seconde génération sont, quant à eux, des suspensions aqueuses qui se dissolvent lentement après injection intramusculaire :

**Tableau 8: Liste des NAP de 2nde génération et des excipients composant leur phase aqueuse (39)**

NL action prolongée		Excipients phase aqueuse	Date d'AMM
DCI	Nom spécialité		
Palipéridone	Xeplion®	Polyéthylène glycol 4000	2011
Rispéridone	Risperdal Consta®	Carmellose sodique	2003
Olanzapine palmoate monohydrate	Zypadhera®	Carmellose sodique	2008
Aripiprazole	AbilifyMaintena®	Carmellose sodique	2013

Dans la suite de ce travail bibliographique, nous allons traiter des NAP sans distinction de leur génération.

## 2.1. Modes d'action

Les NAP étant composés du même PA que leur forme orale, leur mode d'action ne diffère donc pas des NL à action immédiate. Le tableau 9 ci-dessous liste ces NAP et leurs modes d'action principaux et secondaires.

**Tableau 9 : Modes d'actions des différents NAP**

DCI	Nom spécialité	Mode d'action principal	Autres voies impliquées
<b>Fluphénazine décanoate (48)</b>	Modécate	Antagoniste <b>D1</b> et <b>D2</b>	Antihistaminique Adrénolytique Anticholinergique
<b>Halopéridol décanoate (49,50)</b>	Haldol décanoas	Antagoniste <b>D1</b> et <b>D2</b>	Adrénolytique
<b>Zuclopendixol acétate (51,52)</b>	Clopixol ASP	Antagoniste <b>D1</b> et <b>D2</b>	Adrénolytique Antihistaminique
<b>Zuclopendixol décanoate(52,53)</b>	Clopixol AP		

<b>Palipéridone palmitate ou 9-OH rispéridone (54,55)</b>	Xeplion	Antagoniste <b>D2</b> et <b>5HT-2</b>	Adrénolytique Antihistaminique
<b>Rispéridone (56,57)</b>	Risperdal CONSTA	Antagoniste <b>D2</b> et <b>5HT-2</b>	Adrénolytique Antihistaminique
<b>Aripiprazole (58,59)</b>	Abilify MAINTENA	Agoniste partiel <b>D2, D3, D4</b> et <b>5HT-1a</b> + Antagoniste <b>5HT-2a</b>	Adrénolytique Antisérotoninergique Antihistaminique
<b>Olanzapine embonate monohydrate (60,61)</b>	Zypadhera	Antagoniste <b>D2</b> et <b>5HT-2</b>	Adrénolytique Antihistaminique
<b>Flupenthixol décanoate (62)</b>	Fluanxol LP	Antagoniste <b>D2</b> et <b>5HT-2</b>	Adrénolytique Antihistaminique

ASP: Action Semi-Prolongée AP: Action Prolongée LP : Libération Prolongée

## 2.2. Indications

Tableau 10 : Indication(s) des différents NAP.

<b>D C I</b>	<b>Indication(s)</b>	<b>conditions particulières</b>
<b>Fluphénazine décanoate (48)</b>	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques)	
<b>Halopéridol décanoate (49) (50)</b>	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques)	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par Halopéridol per os
<b>Zuclopenthixol acétate (ASP) (51) (52)</b>	*Psychoses schizophrénique avec production délirante *Psychoses délirantes chroniques non dissociatives *Psychopathies sévères, avec ou sans alcoolisme *Troubles psychocomportementaux en cas d'oligophrénie	Uniquement <b>traitement courte durée</b> Administration pendant max 6 jours → relais per os ou AP nécessaire



<b>Zuclopendixol décanoate</b> (53) (52)	* États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques) * Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par Zuclopendixol per os
<b>Palipéridone palmitate ou 9-OH rispéridone</b> (54) (55)	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par Rispéridone per os ( <i>sauf symptômes psychotiques légers à modérés</i> )
<b>Rispéridone</b> (56) (57)	Traitement d'entretien de la schizophrénie	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par rispéridone per os
<b>Aripiprazole</b> (58) (59)	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par Aripiprazole per os
<b>Olanzapine embonate monohydrate</b> (60) (61)	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes	Indiqué pour les patients préalablement stabilisés par Olanzapine per os
<b>Flupenthixol décanoate</b> (62)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques)	Stabilisation préalable par flupenthixol ou aripiprazole per os possible

### 2.3. Pharmacocinétique

Les caractéristiques essentielles des NAP sont : la durée de leur demi-vie longue, et leur temps d'apparition du taux plasmatique thérapeutique. La caractéristique essentielle des NAP reste bien entendu leur longue demi-vie. En effet, avec les NAP, le taux plasmatique en principe actif est plus stable et dure plus longtemps qu'avec la voie orale.(47)

Tableau 11 : Données pharmacocinétiques des différents NAP.

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination		Remarque
	Pic plasmatique (à partir de l'injection)	LPP	Cytochromes P450 impliqués	Temps demi-vie	Voies	
<b>Fluphénazine décanoate (48)</b>	48h	> 90%	CYP 2D6	7 à 10 jours	50% urines 50% selles	Passé la BP
<b>Halopéridol décanoate (49,50)</b>	J1-J7	88-93%	CYP 2D6, 3A4	3 semaines	60% biliaire 40% urines dont 1% inchangé	Passé la BP + lait maternel
<b>Zuclopthixol acétate(51,52)</b>	36 heures	≈ 98%	CYP 2D6, 3A4	NR	essentiellement dans les selles	Passé la BP + lait maternel
<b>Zuclopthixol décanoate (52,53)</b>	1 semaine	> 95%		19 jours		
<b>Palipéridone palmitate ou 9-OH rispéridone (54,55)</b>	13 jours	74% (Pgp)	CYP 2D6, 3A4	25-49 jours	80% urines Dont 59% inchangé 11% selles	/
<b>Rispéridone (56,57)</b>	entre S4 et S6	Albumine + α1glycoprotéine Rispéridone= 90% Métabolite actif=77%	CYP 2D6, 3A4	16,7 h	14% = selles 70% = urines dont 35-45% actif	Passé la BP + lait maternel
<b>Aripiprazole (58,59)</b>	J7 (injection muscle fessier) J3 (injection muscle deltoïde)	> 99% (principalement à l'albumine)	CYP 2D6, 3A4	30-46 jours	27% urines 60% selles	/!\ métaboliseurs lents Passé la BP
<b>Olanzapine embonate monohydrate (60,61)</b>	NR	93%	CYP1A4, 1A2, 2D6	25-40h	essentiellement dans les urines	Passé la BP + lait maternel
<b>Flupenthixol décanoate (62)</b>	J3 - J7	99%	CYP 2D6	3 semaines	85% selles 15% urines	Lait maternel

BP : Barrière Placentaire LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques Pgp : Glycoprotéine p NR : Non Renseigné

## 2.4. Schémas posologiques

Tableau 12 : Schémas posologiques des différents NAP.

	Dose		Intervalle de temps entre deux injections	Voie d'administration
	Initiale	Entretien		
<b>Fluphénazine décanoate (48)</b>	25 à 150 mg		3 à 4 semaines	Voie injectable intra-musculaire profonde (fessier)
<b>Halopéridol décanoate (49,50)</b>	50 à 300 mg		4 semaines	
<b>Zuclopthixol décanoate(52,53)</b>	100 mg	200 à 400 mg	2 à 4 semaines	
<b>Zuclopthixol acétate (51,52)</b>	50 à 150 mg		2 à 3 jours (max 6 jours)	
<b>Palipéridone palmitate ou 9-OH rispéridone (54,55)</b>	150mg puis 100mg	50 à 100 mg	4 semaines	
<b>Rispéridone (56,57)</b>	25 à 20 mg		2 à 4 semaines	
<b>Aripiprazole (58,59)</b>	20 à 300 mg		2 à 3 semaines	
<b>Olanzapine embonate monohydrate (60,61)</b>	150 à 300 mg		2 à 4 semaines	
<b>Flupenthixol décanoate (62)</b>	150mg J1 100mg J8	25 à 150 mg	2 à 3 semaines	

## 2.5. Instauration et relais forme orale / forme injectable

Certains NL administrés sous forme retard présentent un délai d'action correspondant à la durée d'obtention d'une concentration plasmatique suffisante pour observer une action thérapeutique. Cette durée pouvant atteindre jusqu'à 3 semaines (avec la rispéridone injectable par exemple), il est nécessaire de prescrire au patient le NL par voie orale lors de l'instauration du traitement intramusculaire correspondant, et ce jusqu'à obtention du pic de libération du médicament. Ainsi, cette coprescription du PA par voie orale en début de

traitement est nécessaire à l'instauration d'un traitement par rispéridone retard (pendant 3 semaines), palipéridone palmitate (pendant 13 jours), ou encore aripiprazole (pendant 14 jours).

L'instauration d'un NL retard requiert en général une stabilisation préalable par voie orale, comme c'est le cas avant l'instauration d'un traitement par rispéridone retard, palipéridone palmitate, olanzapine palmoate et aripiprazole(44). L'avantage de l'instauration du NL par voie orale est également de pouvoir définir la dose minimale efficace chez le patient pour les formes à libération immédiate et prolongée.

## **2.6. Effets indésirables**

La nature des effets indésirables (EI) des NL est indépendante de la forme galénique utilisée car il s'agit du même PA administré différemment. Les NL à libération immédiate et ceux injectables retard partagent donc les mêmes effets indésirables. Cependant, des particularités existent pour les NAP. En effet, en cas d'effet indésirable, il est impossible de contrôler leur intensité du fait de la libération progressive et durable du PA une fois l'injection réalisée. De plus, s'agissant de médicaments injectables, des EI cutanés au point d'injection sont possibles (douleur local au point d'injection, hématome, inflammation locale ou encore prurit(4)). Tous les NL exposent à une toxicité hématologique, endocrinienne, métabolique, cardiovasculaire, neurologique ou hépatique. Le tableau 13 ci-après liste les effets indésirables fréquents ( $p \geq 1/100$ ) pour chaque NL retard.

Tableau 13: Effets indésirables très fréquents (p > 1/10) et fréquents (1/100 < p < 1/10). (53–67)

Classes d'Effet	Hématologiques	Endocriniens	Métaboliques	Psychiatriques	Affections du système nerveux	Cardio-vasculaires	ORL/voies respiratoires	HGE	Cutanés (au point d'injection)	Musculo-squelettiques	Reproduction	remarques
<b>Fluphénazine décanoate</b>		Hyperprolactinémie Dysrégulation thermique	Prise de poids Diabète	Sédation indifférence Anxiété	Dyskinésies précoces SEP Dyskinésies tardives	Hypotension orthostatique Allongement QT		effets anticholinergiques				
<b>Halopéridol décanoate</b>			variation du poids	Agitation Insomnie Dépression	SEP Hyperkinésies céphalées dyskinésies	Hypotension orthostatique	Trouble de la vue crise oculogyre	effets anticholinergiques ↑ transaminases	Réaction		Troubles de l'érection	
<b>Zuclopenthixol acétate</b>	Leucopénies agranulocytoses	Hyperprolactinémie	↑↓ appétit Diabète Dyslipidémies	Apathie confusion insomnies anxiété	Convulsions Dyskinésies SEP parkinsonisme	Tachycardie allongement QT TdP	Dyspnées	effets anticholinergiques				Fréquences des effets indéterminée dans la littérature
<b>Zuclopenthixol décanoate</b>												
<b>Palipéridone palmitate ou 9-OH rispéridone</b>		Hyperprolactinémie	variations de poids diabète dyslipidémies	insomnies céphalées anxiété agitation dépression	parkinsonisme dyskinésies sédation	Tachycardie ou bradycardie Hypertension	IRH Toux Conjonctivite Trouble de la vue Sécheresse oculaire	Diarrhées Nausées effets anticholinergiques ↑ transaminases	Réaction	Douleurs	↓libido Troubles de l'érection aménorrhées galactorrhées	
<b>Rispéridone</b>	anémies	Hyperprolactinémie	Variations de poids Diabète ↑ appétit	Insomnie Dépression Anxiété	Sédation Parkinsonisme Akathisie Céphalées	Tachycardie Variation TA	Dyspnée Toux Troubles de la vue	Douleur abdo nausées+vomissements diarrhée dyspepsie sécheresse buccale ↑ transaminases	Réaction Œdème	Spasmes musculaires Douleurs	↓libido Troubles de l'érection aménorrhées galactorrhées	Chutes fréquentes
<b>Aripiprazole</b>			Variations de poids Diabète	Insomnie Anxiété Agitation	SEP Dyskinésies Akathisie Sédation Céphalées			Sécheresse buccale	Réaction	Raideurs	Troubles de l'érection	
<b>Olanzapine embonate monohydrate</b>	Eosinophilie Leucopénie Neutropénie	Hyperprolactinémie	Prise de poids Diabète ↑ appétit dyslipidémies	Somnolence Vertiges	Akathisie Parkinsonisme Dyskinésies	Hypotension orthostatique		Effets anticholinergiques ↑ transaminases	Réaction	Arthralgie	↓libido Troubles de l'érection	
<b>Flupentixol décanoate</b>	Leucopénie Neutropénie Thrombopénie Agranulocytose	Hyperprolactinémie	↑↓ appétit Prise de poids Diabète	Insomnie Dépression Agitation Nervosité	Céphalée Convulsion Akathisie Dyskinésies SEP Parkinsonisme	Tachycardie allongement QT TdP	Dyspnées	Douleurs, nausées effets atropiniques diarrhées ↑ transaminases	Rash	Rigidité musculaire	Troubles de l'érection	Fréquences des effets indéterminée dans la littérature

HGE: Hépat-Gastro Enterologiques SEP: Syndrome extra-pyramidal IRH: Infection des voies Respiratoires Hautes TA: Tension Artérielle CPK: Créatine PhosphoKinase TdP: Torsade de Pointe

### **3. Mise en œuvre et suivi des patients sous NL**

Dans cette partie nous nous sommes intéressés au suivi des patients sous NL dans la population générale. En effet, tous les effets indésirables cités précédemment impliquent une surveillance paraclinique particulière et régulière des patients traités par ces médicaments pour prévenir les risques de toxicité. Nous ferons d'abord un point sur les recommandations concernant ce suivi dans la littérature, puis nous détaillerons différentes études qui ont été réalisées en France où à l'étranger sur ce sujet.

#### **3.1. Recommandations des Autorités de santé et sociétés savantes pour le suivi des patients sous NL**

En France en Juin 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) publiait un guide de recommandations pour la prise en charge des patients schizophrènes (63). Avant un traitement par NL, la HAS préconise un interrogatoire des patients afin de déceler d'éventuelles comorbidités somatiques ou psychiatriques, ainsi que de potentielles conduites addictives. Cet interrogatoire fait partie du bilan initial. Ce bilan comprend également une mesure du poids, un calcul de l'IMC, une mesure du périmètre abdominal, de la pression artérielle, un dosage de la glycémie à jeun, un Bilan Lipidique (BL), une Numération de la Formule Sanguine (NFS), un ionogramme, un dosage des transaminases, une évaluation de la fonction rénale, un électrocardiogramme (ECG) ainsi que la mise en œuvre d'un test de grossesse.

Les examens suivants sont préconisés avec les fréquences suivantes :

- Glycémie à jeun : trimestrielle la première année puis semestrielle.
- BL : trimestriel la première année puis tous les 5 ans.
- NFS, Ionogramme, dosage des transaminases, dosage de la créatinine (fonction rénale) : annuels

En revanche, les recommandations ne sont pas claires concernant la pratique d'un ECG. L'HAS préconise cet examen « selon le traitement et les résultats du bilan initial »(63).

L'ANSM, en avril 2010, a repris ces recommandations pour publier un guide spécifique au suivi cardio-métabolique des patients sous NL (64). Les stratégies de suivi sont globalement les mêmes que celles de la HAS sauf pour la mesure de la glycémie à jeun et du BL, dont le suivi a été allégé. Le suivi semestriel de la glycémie à jeun a été modifié en suivi annuel, tandis que le suivi du BL est passé d'annuel à quinquennal.

Le point commun entre ces deux recommandations (63,64) reste l'importance donnée à la collaboration psychiatre-médecin généraliste.

Concernant les recommandations internationales, Saravane et al. (23) ont regroupé en 2009 les recommandations concernant la fréquence des examens pour des pays comme les Etats-Unis, l'Australie, la Belgique le Royaume-Uni ou encore le Canada. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 14 ci-dessous. Dans cet article, une importance particulière est donnée au suivi de l'ECG, ce qui représente une différence avec les recommandations françaises. Ainsi, cet examen est recommandé à tous les hommes de plus de 50 ans et à toutes les femmes de plus de 60 ans, ainsi qu'à toute personne présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

Tableau 14 : Principales recommandations internationales publiées sur le suivi des patients sous NL. (23)

	Mount Sinaï	Australie	ADA-APA	Belgique	Royaume-Uni	Canada
	Patients à surveiller					
	Schizophrènes tout antipsychotique	Tout patient tout antipsychotique	Tout patient AA	Schizophrènes AA	Schizophrènes tout antipsychotique	Schizophrènes
Glycémie à jeun	X	X	X	X	X	X
Glycémie à n'importe quel moment de la journée		X			X	
HbA1c		Si glycémie à jeun: pas possible		non	oui	
HGPO				X		suivi glycémie
Lipides	X	X	X	X		X
Poids	X	X	X	X		X
Périmètre abdominal	X	X	X	X		X
IMC	X	X	X	X		X
Ratio TT/TH		X				
TA		X	X	X		X
ATCD familiaux	X	X	X	X		X
ATCD médicaux personnels	X	X	X	X		X
Ethnicité	X	X		X		X
Tabagisme				X		X
Hygiène alimentaire - activité physique		X		X		X
Signes et symptômes de diabète	X		X	X	X	X

HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale ; TA: tension artérielle ; TT: tour de taille (périmètre abdominal) ; TH: tour de hanches ; AA: antipsychotiques atypiques ;  
ADA: American Diabetes Association ; APA: American Psychiatric Association ; HbA1c: hémoglobine glyquée



### **3.2. Etudes sur le suivi des patients sous NL**

La multiplicité des EI et les morbidités associées à l'administration au long cours des NL imposent au clinicien l'organisation d'un suivi paraclinique des patients sous NL. Cependant, lors des prises en charge ambulatoires, ce suivi est compliqué à organiser du fait des nombreux examens et de la motivation du patient à s'y conformer.

#### **3.2.1. Etude de P. Mackin, 2007**

Cette étude d'observation prospective concerne le suivi de patients anglais sous NL en ambulatoire. Ce suivi a été comparé aux recommandations émises au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (65). Cette étude comprenait 90 participants : 44 hommes (49%) et 46 femmes (51%). L'étude s'est déroulée sur 18 mois. Les paramètres contrôlés étaient axés sur la surveillance métabolique et cardiovasculaire (l'IMC, le tour de taille, la glycémie à jeun et le BL). La génération des NL de l'étude n'a pas été un paramètre pris en compte.

L'objectif de ce travail était d'observer le taux de suivi des patients sous NL concernant les paramètres métaboliques et cardio-vasculaires selon la méthode suivante:

- D'abord un bilan initial, pendant lequel les professionnels ont recueilli les antécédents somatiques du patient ainsi que ses antécédents familiaux de diabète et de maladies cardio-vasculaires.
- Pendant ce même bilan, la taille, le poids, le tour de taille et de hanche des patients étaient relevés. D'autre part, une mesure de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée et du BL était enregistrée. 18 mois après le bilan initial, un autre suivi était organisé où ces mêmes examens étaient à nouveau réalisés.
- Enfin, un contrôle de la proportion de patients ayant un suivi de ces paramètres entre le bilan initial et le suivi de fin d'étude 18 mois plus tard a été effectué.

Au terme de ce recueil de données, il a été noté un faible suivi des paramètres métaboliques entre le bilan initial et le suivi de fin d'étude. En effet, les pourcentages de suivi de l'IMC et du tour de taille sur toute la population étaient nuls. Cependant, un

problème de poids fut mis en évidence chez 21% des patients (dont finalement seuls 10% ont reçu des conseils hygiéno-diététiques). Par ailleurs, 27% des patients eurent un contrôle de la glycémie à jeun et du BL, alors que 13% eurent seulement un contrôle de la glycémie à jeun. 9% des patients eurent uniquement un suivi du BL. Au final, 51% des patients n'eurent aucun suivi de la glycémie à jeun ni du BL.

Lors du bilan initial, de nombreux patients ont été diagnostiqués avec des troubles métaboliques. Cependant, très peu de patients ont eu un suivi métabolique ou des conseils hygiéno-diététiques durant les 18 mois de l'étude. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que les recommandations du suivi des patients sous NL venaient d'être publiées lors de cette cohorte (années 2005-2006). Les pratiques de suivi des patients par les médecins n'avaient pas encore été modifiées par ces recommandations. Cette étude a démontré l'importance de la diffusion des recommandations aux médecins traitants et psychiatres pour un suivi optimal des patients sous NL.

### **3.2.2. Etude R-O Cotes, 2015**

Cette étude s'est déroulée aux Etats-Unis, et concerne des patients dont le traitement antipsychotique a été instauré dans 10 centres publics de prise en charge des maladies mentales (66). Il s'agissait de comparer l'évolution du suivi métabolique et cardiovasculaire des patients sur 2 années (2009-2010) dans 10 centres publics de soins pour les patients atteints de maladies mentales. 290 patients ont été inclus dans l'étude de 2009, contre 305 en 2010. En 2009, les auteurs ont dressé un état des lieux des suivis qu'avaient eu les patients depuis l'instauration de leur traitement NL. Puis, des recommandations de suivi ont été mises en place pour sensibiliser les cliniciens au suivi des patients sous NL. Cette sensibilisation était faite sous forme d'audit et de feed-back au chef d'équipe de chaque centre. En 2010, il s'agissait de comparer l'évolution des taux de suivi de chaque centre afin de déceler d'éventuelles améliorations de suivi grâce à ces méthodes de sensibilisation des prescripteurs.

Globalement, le poids fut un des paramètres les mieux suivis lors de cette étude, avec une augmentation de pourcentage de suivi de 52 à 65% entre 2009 et 2010, tous centres confondus. En revanche, la pression artérielle et le périmètre abdominal furent les

paramètres les moins bien suivis de 2009 à 2010 (évolutions respectives de 5% et 0%). En 2009, la moyenne des suivis des patients de tous les centres était de 32% pour le dosage de la cholestérolémie et celui des triglycérides, 45% pour la glycémie à jeun, 52% pour le suivi du poids, 33% pour la mesure de la tension artérielle, et 7% pour la mesure du périmètre abdominal. En 2010, il a été mis en évidence que 3 centres sur les 10 ont amélioré leur suivi de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol et du poids au-delà de 50%. 5 centres ont amélioré leur suivi d'au moins 20% pour au moins 2 paramètres cliniques lors de cette étude. Par ailleurs, aucun centre n'a augmenté son taux de suivi du périmètre abdominal.

En résumé, après les actions de sensibilisation du personnel soignant, presque la moitié des centres ont amélioré leur taux de suivi, mais selon les auteurs celui-ci reste tout de même insuffisant (au plus de 50%) pour tous les centres. Les actions de sensibilisation doivent être plus intensives et prolongées pour espérer améliorer les taux de suivi de patients sous NL. Il faut cependant noter que dans cette étude, des éléments pouvant influencer le suivi des patients n'ont pas été pris en compte. Il s'agit de facteurs propres aux prescripteurs, aux patients, et également au traitement en lui-même. Concernant les prescripteurs, le faible taux de suivi peut en partie être expliqué par un éventuel manque de motivation face aux changements imposés par les Autorités de Santé. De plus, les données utilisées pour cette étude sont seulement celles fournies par les différents centres de soins. Certains examens ont pu être réalisés sans que les investigateurs de l'étude n'aient eu accès à ceux-ci. Les patients, d'autre part, peuvent avoir des difficultés de compréhension des conseils qui leur sont prodigués, à cause de leurs symptômes cognitifs ou de la probable désorganisation de leurs pensées. De plus, les coûts de santé aux Etats-Unis représentent un réel impact sur l'observance et l'implication du patient dans son traitement, ce qui peut être un frein au vu des coûts de chaque examen qu'il est conseillé de réaliser.

### **3.2.3. Etude de K-E Moeller, 2011**

La troisième étude s'est déroulée dans un centre médical du Kansas aux Etats-Unis, sur des patients atteints de schizophrénie et traités par un NL de seconde génération à libération prolongée(67). Le but de cette étude rétrospective était d'établir et de comparer

les niveaux de suivi de la glycémie et du BL des patients sur deux périodes (2002-2003 et 2005-2007). La cohorte de 2002 incluait 2204 patients, et celle de 2005 en incluait 1646, tous âgés de 18 à 64 ans. Le recueil des examens effectués sur ces patients a été fait à partir des données des dossiers médicaux du centre.

Dans la cohorte de 2002-2003, 23% des patients inclus ont eu un dosage de leur glycémie annuel, et 10.1% ont eu un BL. Deux autres sous-groupes ont été créés : d'une part les patients diabétiques, d'autre part ceux qui ne le sont pas. Parmi les patients diabétiques, 43.8% ont eu un dosage de glycémie annuel. Deux sous-groupes ont également été formés : les patients avec dyslipidémies préexistantes, et les autres. Parmi le groupe ayant des dyslipidémies, 28.6% ont eu un dosage de la glycémie.

Dans la cohorte 2005-2007, le taux de patients avec un suivi glycémique annuel a été augmenté à 75.3%. Les patients ayant eu un BL quant à eux ont représenté 52,5%. Dans le groupe des patients diabétiques, 88.8% ont eu un dosage de leur glycémie. Ce dosage a été effectué pour 84.5% des patients du groupe des dyslipidémies préexistantes.

Les résultats des deux cohortes sont donc plutôt satisfaisants avec des augmentations de suivi conséquentes. Les auteurs l'expliquent surtout par une sensibilisation des médecins sur les effets indésirables métaboliques engendrés par les NL. Cette sensibilisation est la conséquence directe des publications de la ADA/APA (American Diabetes Association/American Psychiatric Association) de 2004 sur les recommandations de suivi métabolique des patients sous NL(68). Cependant, nous pouvons identifier certaines limites à cette étude. Tout d'abord, s'agissant d'un recueil de données rétrospectif, la liste des examens réalisés se trouvant dans le dossier médical du patient n'est peut-être pas exhaustive. De plus, les auteurs attirent notre attention sur le probable sous-diagnostic du diabète et des dyslipidémies au moment de la formation des sous-groupes : certains patients diabétiques ou souffrant de dyslipidémie n'ont peut-être pas été détectés. Enfin, il s'agit d'une étude avec, certes, un grand nombre de patients inclus, mais se déroulant dans un seul centre d'un seul Etat du pays.

#### **3.2.4. Etude de J Lee, 2016**

Cette étude (69) a été menée dans un grand hôpital psychiatrique du Midwest des Etats-Unis d'une part pour évaluer si les niveaux de suivi métabolique des patients sous NL de seconde génération étaient restés corrects même 4 ans après la mise en place d'un système de saisie électronique des ordonnances par les médecins. Il s'agit d'un système d'alerte pop-up lorsqu'un examen doit être fait à un patient sous NL. D'autre part, cette étude a également pour objectif de déterminer si les anomalies métaboliques trouvées chez les patients ont été traitées par l'équipe psychiatrique. Pour cela deux cohortes ont été constituées : une au moment de l'implantation de ce système informatisé entre décembre 2008 et Juin 2009 (n=157) et une autre 4 ans après l'implantation entre Janvier 2013 et Juin 2013 (n=129). Le but étant de mettre en évidence une probable stabilisation voire augmentation des suivis entre la première et la deuxième cohorte.

Le taux de patients ayant eu une mesure de la glycémie à jeun est passé de 70% à 67% entre les deux études mais cette différence n'est pas significative ( $p=0.634$ ). Concernant le suivi du BL, il n'existe pas de différence significative car 75% des patients ont eu un suivi de cet examen à l'initiation du système informatisé, contre seulement 71% 4 ans après ( $p=0.452$ ). De plus, la proportion de patients ayant eu un suivi de la glycémie à jeun et du BL est passé de 75% à 71% entre les deux études mais cette réduction n'est pas non plus significative ( $p=0.452$ ).

Les résultats de cette étude font conclure à une inefficacité du système d'alertes pop-up sur le suivi des patients sous NL de seconde génération. L'idée peut être très prometteuse pour la suite mais il serait nécessaire de mettre en place, en parallèle, d'autres actions afin d'optimiser ce suivi.

#### **3.2.5. Etude de V Frimas, 2008**

Cette étude de 2008 s'est déroulée à Caen en France et traitait de la surveillance cardiologique des patients traités par NL (70). Elle comprenait 601 patients lors du bilan initial (311 hommes (52%) et 290 femmes (48%)), puis 83 après un mois de traitement et

finalement 68 patients 6 mois après le début du traitement. Au final, cette étude rétrospective a duré 6 mois et s'intéressait à la mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la kaliémie et de l'ECG. La génération des NL prescrits aux patients de l'étude n'a pas été prise en compte. L'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un protocole hospitalier visant à :

- D'une part mieux repérer les patients à risque,
- D'autre part assurer une surveillance en cours de traitement,
- Mais également être simple et adapté à la pratique en milieu hospitalier.

L'évaluation du protocole mis en place pour arriver à ces objectifs a été effectuée au bout de 2 ans afin de l'adapter en cas de besoin.

Concernant le repérage des patients à risque, c'est la plupart du temps pendant le bilan initial du patient que ces risques ont été mis en évidence. Une attention particulière a donc tout d'abord été donnée au critère systématique de ce bilan chez tous les patients sous NL. Ce paramètre ne fut pas satisfaisant puisque seulement 17% des patients de l'étude ont eu un bilan biologique initial. Ce faible taux de suivi peut être expliqué par le fait que les recommandations des autorités françaises ont été mises en place progressivement depuis 2002 par les professionnels de santé. De plus, le délai nécessaire pour effectuer un ECG (environ 11 jours) est trop long car 2/3 des patients sont restés moins de 5 jours à l'hôpital pendant l'étude, ce qui augmente le nombre de bilan initiaux non réalisés.

A l'issue des bilans initiaux, il s'est avéré que 59 patients (9,8%) présentaient au moins un facteur de risque majeur à l'utilisation de NL (QT long, bradycardie ou hypokaliémie). Parmi ceux-ci, seuls 26% (donc 11 patients) ont bénéficié d'un nouveau suivi 1 mois après le bilan initial, contre 13% chez les patients ne présentant pas de facteurs de risques majeurs. Les patients avec facteur de risque majeur semblent donc un peu mieux suivis que ceux n'en présentant pas mais cette différence est à la limite de la significativité ( $p=0,05$ ). La prise d'une association de NL ou de médicaments à risque de TDP n'a pas entraîné un suivi plus important. Au final ce critère fut donc non respecté. Les auteurs ont donc décidé de rédiger un second protocole afin de remplacer le caractère systématique de l'ECG par sa réalisation uniquement chez les patients à risque le plus tôt possible et un

contrôle 7 jours plus tard. Les patients à risque seront donc repérés et suivis spécifiquement. L'objectif d'adapter le protocole à la pratique en milieu hospitalier fut donc atteint à l'issue de cette étude.

### **3.2.6. Etude d'A. Moser, 2012**

Cette étude (1) a été menée par A Moser en 2012 lors de son travail de thèse sur le suivi paraclinique des patients sous NL à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas. Cette étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer la conformité du suivi des patients sous NL en termes d'examens pratiqués et de fréquences de mise en œuvre. 61 patients furent inclus dans ce travail afin d'évaluer la conformité de leur suivi par rapport aux recommandations des autorités de santé pour le suivi du poids, de l'IMC, du périmètre abdominal, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du bilan lipidique, de la glycémie à jeun, de la kaliémie, de l'hémogramme, des transaminases, de la fonction rénale, de la fonction cardiaque, de la température, d'une éventuelle grossesse, des symptômes extrapyramidaux et de l'hyperprolactinémie. Pour cela, A Moser, dans le cadre des réunions de concertation médicamenteuses, a mis en place une fiche de recueil des données à partir des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2007. Cette fiche a permis, après remplissage par le pharmacien grâce au dossier des patients, de calculer des taux de conformités de la réalisation des examens aux différents bilans :

- Conformité  $\geq$  50% : Fréquence cardiaque et pression artérielle.
- Conformité entre 25 et 50% : poids, hémogramme, transaminases, ionogramme, fonction rénale, ECG.
- Conformité  $<$  25% : IMC, périmètre abdominal, bilan lipidique, glycémie à jeun, température, test de grossesse, symptômes extrapyramidaux et hyperprolactinémie.

De plus, lors de cette étude, il a été observé qu'une durée de séjour supérieure à 2 ans a conduit à un meilleur suivi du poids (taux de conformité de 67%) et de la pression artérielle (taux de 81%). Les patients avec un IMC supérieur à 25 ont également bénéficié d'un meilleur suivi de leur poids (taux de 59%). Ces résultats ont été présentés aux médecins généralistes et aux psychiatres intervenant à la MA de Lyon-Corbas et une fiche de suivi a

été instaurée et classée dans le dossier du patient permettant lors de chaque validation pharmaceutique des ordonnances, de suivre les patients. Si le suivi n'est pas réalisé de manière exhaustive, la pharmacie effectue une intervention pharmaceutique auprès du médecin afin de programmer les examens à réaliser.

### **3.3. Synthèse des études**

L'ensemble de ces études (1,65–67,69,70) permet de conclure sur l'importance d'une sensibilisation des prescripteurs concernant le suivi para clinique des patients traités par NL du fait des EI potentiels. Cette sensibilisation peut se faire sous la forme d'une démarche « éducative » pour les médecins de la part des autorités de santé, mais également par la publication et la diffusion de recommandations de ces autorités et d'associations d'experts. Nous avons pu également constater l'effet du système de rappels réguliers au médecin des examens à pratiquer sur un patient. Cet effet, peu satisfaisant pour l'étude concernée, présente un réel potentiel si l'on combine éducation des prescripteurs et système de rappel des examens à pratiquer.

Ces études sur le suivi des patients traités par NL nous démontrent également qu'en dehors des recommandations de suivi des autorités de santé, il est indispensable d'adapter ce suivi à l'environnement dans lequel se trouve le patient. Nous avons pu le constater grâce aux études menées en milieu hospitalier, où le suivi à long terme des patients n'est pas toujours possible compte tenu de la courte durée de séjour des patients. Autre exemple avec la thèse d'A Moser (1) : la vie en milieu carcéral. Les stratégies de suivi des patients proposées par les autorités ne sont pas toujours adaptées à ce milieu de vie particulier. Des flexibilités dans les dates des examens et un remaniement de la périodicité de ceux-ci ont paru primordiaux pour le bon suivi des patients détenus.

A l'exception d'A Moser, aucune de ces études n'a positionné le pharmacien sur le rôle qu'il peut jouer dans ce suivi paraclinique. Or, le pharmacien représente un professionnel de santé en lien direct avec la stratégie de soin d'un patient sous NL. Il est donc complètement cohérent de l'intégrer au cœur de cette stratégie, en tant que soutien aux prescripteurs pour leur rappeler les examens à réaliser sur un patient lors de la validation des ordonnances. Une collaboration médicopharmaceutique semble contribuer à une



amélioration du suivi des patients psychotiques pour prévenir les effets indésirables de ces médicaments pris au long cours par les patients.

# PATIENTS ET METHODE

## 1. Contexte

### 1.1. Choix du sujet

Cette étude a été réalisée lors de mon stage de 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire qui s'est déroulé à l'unité pharmaceutique située dans l'unité sanitaire somatique (Unité de Consultations et de Soins Ambulatoires UCSA) de la MA de Lyon-Corbas. Cette unité est rattachée à la Pharmacie à Usage Intérieur du Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon.

Notre étude a pour but d'évaluer l'impact de la collaboration entre pharmaciens et médecins sur le suivi paraclinique des détenus sous NL. Elle fait suite à une étude similaire menée en 2011 qui montrait une faible conformité du suivi de ces patients par rapport aux recommandations françaises et internationales (1). A la suite de cette étude les pharmaciens et médecins de l'UCSA et du service médico-psychologique régional (SMPR) ont décidé de prioriser le suivi des patients sous NL.

### 1.2. Le milieu carcéral

En France, il existe différents établissements pénitentiaires dont, entre autres :

- Les MA où sont retrouvés des détenus prévenus (en attente de jugement), des détenus condamnés à des peines courtes (inférieures à 2 ans) et des détenus condamnés à de plus fortes peines en attente d'un transfert dans un autre établissement pénitentiaire(71).
- Les centres de détention (CD) accueillent les détenus condamnés à des peines de plus de 2 ans (71).
- Les maisons centrales (71) accueillent les personnes détenues condamnées à une longue peine. Le régime de détention de ces prisons est essentiellement axé sur la sécurité.

- Les CP sont des établissements comptant au moins deux quartiers aux régimes de détention différents (MA, CD et/ou maison centrale) (71).
- Les établissements pénitentiaires pour mineurs (EPM) où sont admis de jeunes détenus âgés de 13 à 18 ans(72).
- Les centres de semi-liberté ne reçoivent que des condamnés admis au régime de la semi-liberté ou du placement à l'extérieur(71).

Les établissements pénitenciers représentent un lieu de vie particulier qui abrite une majorité de patients avec un état de santé global fragile. La population y est majoritairement jeune, pauvre et désinsérée de la population générale. Beaucoup des détenus vivent de façon marginale, sans recours et accès aux soins avant incarcération. 40% des détenus entrants présentent des pathologies psychiatriques et 21% ont eu un suivi en hopital psychiatrique public avant incarcération.

### **1.2.1. La Maison d'Arrêt de Lyon-Corbas**

L'étude sur le suivi des patients sous NL concerne les patients incarcérés sur la région Rhône-Alpes à la MA de Lyon-Corbas. Cette MA fut mise en service le 3 mai 2009 et a une capacité de 690 places (pour 868 détenus). Elle comprend trois quartiers réservés aux hommes, un quartier destiné aux femmes, un quartier affecté aux arrivants et 25 places d'hébergement au service médico-psychologique régional (SMPR) (73).

En 2015, parmi les 868 détenus de la MA de Lyon-Corbas, 293 (34%) bénéficiaient d'un traitement médicamenteux au long cours. Parmi eux, 219 bénéficiaient d'un traitement de type psychiatrique (soit 75% des traités au long cours) (74).

### **1.3. Prise en charge sanitaire des patients détenus à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas**

Depuis la loi de janvier 1994, la prise en charge sanitaire et l'organisation des soins en milieu pénitentiaire relèvent du ministère chargé de la Santé et plus du Ministère de la Justice. Les équipes de l'UCSA, du SMPR et de la pharmacie travaillent en collaboration

étroite afin de fournir aux patients un accès aux soins de qualité équivalente à celle de la population générale dans le respect des principes d'égalité, d'indépendance et du secret médical.

L'unité sanitaire somatique (ex-UCSA) est un service de consultation dispensant des soins généraux autres que psychiatriques aux détenus. Des médecins généralistes, des infirmiers, des pharmaciens, des préparatrices en pharmacie, et médecins spécialisés composent cette unité de soins. Leur mission relève de la prévention et de la continuité des soins pour les patients dont l'état ne nécessite ni hospitalisation ni consultation ou examens en milieu hospitalier. L'unité de soins psychiatriques (ex-SMPR) prend en charge les problèmes psychiatriques via des consultations (unité de soins de niveau 1) ou dans le cadre d'un « hébergement » équivalent à un hôpital de jour (unité de soins de niveau 2) pour les patients dont l'état mental est incompatible avec la détention. Cet hébergement n'est pas disponible dans toutes les prisons. Lorsque l'état d'un détenu le nécessite, un séjour hospitalier peut être envisagé dans une Unité Hospitalière Sécurisée Inter-régionale (UHSI). Si l'hospitalisation concerne un problème psychiatrique d'un détenu, celui-ci séjourne dans une Unité Hospitalière Spécialement Aménagée (UHSA).

La prise en charge médicamenteuse à la MA de Corbas se compose de trois étapes :

#### *1<sup>ère</sup> étape : Prescription*

La prescription fait suite aux consultations : somatiques, dentaires, psychiatriques, spécialisées (ORL, pneumologue, ophtalmologue, infectiologue, hépato-gastro-entérologue ...). Des consultations assurées par le médecin généraliste sont réalisées obligatoirement dans les 48 heures suivant l'arrivée d'un détenu entrant, afin de déceler d'éventuelles pathologies contagieuses ou évolutives, et afin d'assurer la continuité des soins entre milieu libre et milieu fermé.

Les prescriptions des médecins sont réalisées sur des ordonnances papier en attendant la finalisation du projet d'informatisation de la prescription. Ces ordonnances spécifiques sont à quatre volets. Le premier volet blanc, est laissé au patient, les deux

suiuants jaune et rose sont ajoutés aux dossiers médicaux UCSA et SMPR du patient, le dernier de couleur verte est remis à l'équipe pharmaceutique.

Concernant les patients psychotiques, le psychiatre décide de l'instauration du traitement ou de continuer un traitement commencé à l'extérieur. Suivant les bonnes pratiques, il prescrit au patient un bilan initial regroupant tous les examens qu'il est recommandé d'exploiter avant le début du traitement. Le médecin généraliste peut être amené à prescrire un bilan si le patient bénéficie d'un NL dans son traitement médicamenteux dès son arrivée.

### *2<sup>ème</sup> étape : Analyse de l'ordonnance*

A la pharmacie, une analyse de l'ordonnance du patient est réalisée par le pharmacien afin qu'elle soit validée avant préparation des doses à administrer par les préparateurs en pharmacie (délivrance nominative). Cette analyse est exhaustive et basée sur les données de prescription ainsi que les données cliniques et paracliniques. Le pharmacien vérifie ainsi la pertinence des indications pour chaque ligne de l'ordonnance, il contrôle également les posologies ainsi que les éventuelles interactions médicamenteuses. Ces vérifications permettent de prévenir un risque iatrogène pour chaque ordonnance de patient. Si le pharmacien juge qu'il y a un problème avec une prescription, il en informe le médecin prescripteur par mail, téléphone, ou de vive voix et propose une solution au problème. Il s'agit d'une Intervention Pharmaceutique (IP). Ainsi, entre 2012 et 2014, 22,4% des ordonnances analysées ont donné lieu à une IP (observance, posologie non adaptée, non-conformité aux consensus). 78% de ces IP ont été acceptées.(74) Lors de l'analyse d'ordonnance, le pharmacien attache une grande importance au suivi des patients sous NL et n'hésite pas, lorsqu'il le juge pertinent, à procéder à une IP. Il peut s'agir, par exemple, d'un rappel au médecin qui n'a pas prescrit un examen devant être réalisé sur un patient donné.

Une fois par mois depuis 2001, une réunion de concertation est organisée ; elle rassemble les pharmaciens, les médecins généralistes de l'UCSA et les psychiatres du SMPR. Les sujets abordés et débattus peuvent concerner l'élaboration de bonnes pratiques de prescription ou de prise en charge des patients détenus. Le but est d'optimiser la prise en

charge médicamenteuse du patient. Certaines IP concernant des patients psychotiques seront abordées durant les réunions de concertation mensuelles lorsque cela s'avère nécessaire et notamment lorsqu'une prise en charge multidisciplinaire s'impose pour un patient.

### *3<sup>ème</sup> étape : Dispensation et administration des médicaments*

La délivrance des traitements à la MA de Lyon-Corbas est nominative. Chaque traitement est préparé par les préparatrices en pharmacie dans des piluliers individuels. Un double contrôle est effectué pour chaque pilulier par les infirmiers avant distribution. Le traitement est alors distribué par les infirmiers de l'UCSA. Les traitements peuvent être dispensés quotidiennement, hebdomadairement ou deux fois par semaine selon le degré d'autonomie patient jugé par le médecin généraliste, le psychiatre ou encore les infirmiers lors de la distribution. Les traitements psychiatriques des patients hébergés au SMPR sont délivrés quotidiennement par les infirmiers qui peuvent choisir de contrôler la prise du médicament par le patient (ils restent présents tant que le patient n'a pas pris son traitement).

## **2. Patients**

### **2.1. Critères d'Inclusion**

Les détenus ayant participé à cette étude devaient répondre à certains critères.

A partir de la liste de patients sous NL, les patients qui répondaient aux critères d'inclusion, décidés en accord avec l'équipe pharmaceutique, ont été sélectionnés : patients psychotiques ou agités traités par des NL pendant au moins 6 mois, que le traitement ait été instauré ou non lors de la détention avec une prise en charge UCSA et SMPR sur le site de Lyon-Corbas uniquement.

Dans la partie bibliographique, il a été souligné que l'indication principale des NL était le traitement des psychoses mais ces médicaments peuvent être utilisés dans d'autres situations comme les états d'agitation sur le court terme. Lors de l'étude de 2011-2012, les

patients sous NL à visée uniquement sédatrice avaient été exclus de la cohorte. Nous avons choisi de les inclure pour notre étude car ces patients non psychotiques sont concernés également par un traitement NL au long cours, et doivent par conséquent bénéficier du suivi de leurs EI.

### **2.1. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- Refus des soins somatiques et/ou psychiatriques exprimé par le patient et enregistré sur son dossier. Le suivi s'avère impossible dû au refus du patient.
- Patients traités par des NL sur une période inférieure à 6 mois. Les effets indésirables des NL n'apparaissent pas uniquement au début du traitement, ainsi le suivi des NL s'effectue sur le long terme. Les patients qui sont en détention pour une durée inférieure à 6 mois ou dont le traitement n'excède pas cette durée ne pouvaient donc pas être inclus dans notre étude.

## **2. Méthode**

### **3.1. Objectif**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a pour objectif d'évaluer l'impact de la collaboration médico-pharmaceutique sur la conformité du suivi des patients sous NL, des examens pratiqués et de leur fréquence au regard des recommandations des autorités sanitaires.

### **3.2. La cohorte de 2011-2012 et la fiche de suivi**

En 2011-2012, A. Moser a procédé à un état des lieux du suivi des patients sous NL à la MA de Lyon-Corbas et au CP de St-Quentin-Fallavier. Pour cela, elle a recensé les recommandations de suivi paraclinique des patients sous NL et établi un état des lieux du

suivi des détenus pour chaque examen. A la suite de cela, l'équipe pharmaceutique a proposé d'optimiser ces recommandations et modifier les modalités de suivi des patients sous NL afin de les adapter à la vie en prison. Certains paramètres comme la glycémie à jeun sont donc passés d'un suivi semestriel selon les Autorités de Santé françaises et internationales, à un suivi annuel en détention pour des raisons pratiques. De plus, certains paramètres étant extrêmement peu suivis en prison, il a été choisi d'écarter des recommandations la prise de température, le test de grossesse, le questionnaire sur les symptômes extrapyramidaux et le dosage de la prolactinémie qui étaient tous des suivis trimestriels. A la fin de son étude, A. Moser a élaboré une fiche de suivi du patient sous NL correspondant à la figure 4 ci-après (1). Elle a été présentée, discutée et validée en réunion de concertation médicopharmaceutique.

Dans la première partie on retrouve les informations générales sur le patient détenu : Les initiales de son nom, son sexe, son âge, sa taille, et les facteurs de risque du patient détenu (diabète, dyslipidémies, obésité, hypertension artérielle, prise de médicaments à risque de TDP, antécédents cardio-vasculaires). La date de début de traitement ainsi que la notion d'instauration ou poursuite de traitement extérieur à la prison y sont également mentionnées.

La partie principale de la fiche est composée d'un tableau correspondant aux examens à effectuer et la fréquence à laquelle les réaliser. Les cases grisées sont présentes lorsque l'examen n'a pas lieu d'être effectué à cette date. Lorsque l'examen a été effectué, la case est cochée si les résultats sont normaux, et sinon les anomalies sont notées.

Enfin, la dernière partie de la fiche correspond à un encart « commentaires » où est indiqué le traitement du patient et sa posologie. Cela permet de connaître le ou les NL pris par le patient et les traitements associés.



Figure 4 : fiche nominative de recueil des données de suivi du patient sous NL élaborée lors de la cohorte 2011-2012 par A. Moser



### Suivi clinique et biologique des patients sous neuroleptiques

Patient:..... Sexe : Fem  Masc  Date de naissance :..... Taille :  
 Facteur de risques associés : 2 ou +Médicaments TdP  FR CV (diabète, dyslipidémie, ATCD CV, HTA, obésité)   
 Date de début du traitement : ..... Instauration  Poursuite

<b>Données</b> \ <b>Date</b>	Bilan initial:	M 3 :	M 6 :	1 A :	1 A M 6 :	2 A :	2 A M 6 :	3 A :	3 A M 6 :	4 A :	4 A M 6 :	5 A :.....	5 A M 6 :	6 A :
date														
Poids (kg)														
IMC (poids/taillé <sup>2</sup> )														
TA														
Bilan lipidique														
Hémogramme														
Transaminases														
Ionogramme sg														
Glycémie à jeun														
F° rénale MDRD														
ECG/ FC														

Commentaires :

Médicaments TdP: Médicaments torsadogènes TA : Pression artérielle

### 3.3. Recueil des données

Notre étude étant rétrospective, le recueil des données de suivi des patients a été effectué à partir de leurs dossiers UCSA et SMPR. Les dossiers des patients sont informatisés mais existent également sous forme papier. Les dossiers de l'UCSA et ceux du SMPR sont séparés. Les résultats des examens biologiques, qu'ils aient été demandés par l'UCSA ou par le SMPR, sont remis à l'UCSA et sont consultables dans le dossier médical papier du service ou sur Easily. Le dossier SMPR du patient est disponible sur le logiciel *Cortexte*<sup>®</sup> utilisé par le centre hospitalier du Vinatier, cette source a été consultée pour obtenir les dates de réalisation des examens lors de l'injection de NL retard par les infirmiers du SMPR.

La fiche de recueil des données a été complétée si besoin grâce à ces deux sources d'informations. Pour cela nous avons relevé tous les examens annuels effectués chez les patients depuis leur bilan initial (avec une marge de  $\pm 2$  mois par rapport à la date exacte où l'examen aurait dû être réalisé). Pour le bilan des 6 mois, nous nous sommes fixés comme date : Bilan initial + 6 mois (avec une marge de  $\pm 1$  mois).

#### 3.3.1. Choix des paramètres à suivre

Le choix des examens ou des paramètres à suivre a été effectué d'après les recommandations d'A Moser en 2011-2012 (1). Cependant nous avons choisi d'enlever le périmètre abdominal et la mesure de la fréquence cardiaque de notre étude. En effet, malgré la pertinence de la mesure du périmètre abdominal, ce paramètre peut être mal vécu par les détenus car il nécessite de la part du médecin un contact physique pouvant être perçu comme agressif ou trop invasif pour lui. Cet examen est donc jugé inadapté à la vie en prison. De plus, la mesure de la fréquence cardiaque a été supprimée, la mesure de la tension artérielle ayant été privilégiée.

#### Poids et indice de masse corporelle :

L'IMC est le calcul du poids divisé par la taille au carré (poids/taille<sup>2</sup>). L'IMC permet d'avoir une estimation de la prise de poids du patient.

Valeurs normales de l'IMC : 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>

Maigre: < 18,5 kg/m<sup>2</sup>

Surpoids: 25 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>

Obésité : ≥ 30kg/m<sup>2</sup> (75)

Un des effets indésirables des NL est la prise de poids surtout retrouvée avec les NL atypiques et décrite dans de nombreuses études (76) (77) (78). Compte tenu de l'environnement particulier auquel nous sommes confrontés, peu propice aux exercices physiques du fait de l'enfermement, ce paramètre nous a paru important. En effet, la détention favorise souvent la prise de poids du fait de la sédentarité et d'une alimentation souvent peu équilibrée. En effet les détenus ont la possibilité de « cantiner » des produits alimentaires et boissons de leur choix.

La plupart des recommandations préconisait un suivi de ces deux paramètres lors de l'initiation du traitement puis aux 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois de traitement et ensuite trimestriellement. Les suivis au bout du 1er et du 2e mois ont été démontrés difficiles à maintenir par A Moser (1). De ce fait, un suivi du poids et de l'IMC lors de l'initiation du traitement, au 3e mois puis semestriellement a été choisi.

### Pression artérielle

Valeurs normales PA systolique < 130 mmHg.

Valeurs normales PA diastolique < 85 mmHg (79)

Les NL sont généralement responsables d'hypotension. Cependant, l'hypertension artérielle est un des marqueurs du syndrome métabolique qui est fréquent chez les patients sous NL et qui augmente le risque de maladies cardio-vasculaires.

La surveillance de ce paramètre s'impose donc. La majorité des recommandations proposait un suivi lors du bilan initial, aux 3e et 12e mois de traitement puis annuellement. Certaines recommandations plus strictes proposaient un suivi trimestriel. Il a été convenu

que la PA serait suivie lors du bilan initial, trimestriellement la première année puis annuellement afin de prévenir le risque de survenue d'hypotension.

### Bilan lipidique

Valeurs normales (80) : Triglycérides = 0,35 – 1,50 g/L.  
HDL-cholestérol  $\geq$  0,40 g/L chez l'homme et  $\geq$  0,50 g/L chez la femme.  
LDL-cholestérol  $<$  1,60 g/L en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaires. S'ils sont présents, la valeur est abaissée.

Les NL sont responsables de dyslipidémies. Ce sont des marqueurs du syndrome métabolique et des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires.

Le suivi du bilan lipidique (BL) s'avère nécessaire afin de pouvoir, en cas de résultat anormal, prodiguer dans un premier temps des conseils hygiéno-diététiques ou bien optimiser le traitement médicamenteux. Si aucune amélioration ne s'en suit, proposer en deuxième intention un traitement afin de diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires, type statines ou fibrates.

La majorité des recommandations conseille de réaliser un BL lors du bilan initial, aux 3e et 12e mois de traitement puis annuellement. A Moser a conservé cette fréquence de suivi pour l'élaboration de la fiche de suivi que nous avons utilisé (1).

### Glycémie à jeun

Valeurs normales(81) : glycémie à jeun entre 0,70 et 1,10 g/L

La mesure de la glycémie à jeun est impérative pour le suivi des patients sous NL pour les raisons suivantes (82):

- L'incidence du diabète est plus élevée chez les patients schizophrènes.
- Les NL sont responsables d'une augmentation de l'insulino-résistance conduisant au diabète de type 2.

- Une hyperglycémie est un des marqueurs du syndrome métabolique.

Si une augmentation est observée, des mesures hygiéno-diététiques et un traitement peuvent ainsi être mis en place rapidement.

Le suivi de la glycémie à jeun doit se faire au bilan initial, au 3<sup>ème</sup> mois, au 12<sup>ème</sup> mois puis annuellement selon les bonnes pratiques.

### Ionogramme sanguin ou kaliémie

Valeurs normales(83) : K <sup>+</sup> : 3,5- 4,5 mmol/L
---

Le suivi de la kaliémie est primordial car une hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme dont les TDP qui sont dues à un allongement de l'espace QT. De plus, certains NL sont responsables d'effets indésirables cardiaques tels que l'allongement du QT. Une hypokaliémie majorerait donc le risque de TDP.

A Moser, par sa cohorte de 2011-2012, préconise un suivi de l'ionogramme lors du bilan initial puis tous les ans. LE suivi de la natrémie et de la kaliémie sont les éléments clés de ce suivi.

### Hémogramme

Valeurs normales (83) : Leucocytes : 4 - 10 G/L
---

Les NL peuvent provoquer des leucopénies voire des agranulocytoses. En effet, ces effets indésirables ne concernent pas uniquement la clozapine (qui impose un suivi hématologique rigoureux) et au vu de leur gravité, un suivi de la NFS paraît opportun.

D'après les recommandations de la précédente cohorte, un suivi de l'hémogramme lors du bilan initial puis tous les ans doit être effectué.

### Bilan hépatique :

Valeurs normales (83) : Aspartate aminotransférase (ASAT) : 8 à 38 UI/L Alanine aminotransférase (ALAT) : 5 à 40 UI/L
--

Les paramètres suivis seront les transaminases, l'ASAT et l'ALAT. Les NL peuvent provoquer une augmentation de ces deux paramètres. Les transaminases seront donc suivies lors du bilan initial puis annuellement comme l'envisageait A Moser.

### Fonction rénale :

Valeur normale(84) : Débit de filtration glomérulaire (DFG) = $120 \pm 15$ mL /min/1,73m <sup>2</sup>
--

Le contrôle de la fonction rénale doit toujours être envisagé car l'élimination des médicaments est principalement rénale et c'est le cas pour la majorité des NL (85). Or, une fonction rénale diminuée augmenterait la concentration des NL dans le sang et par la même occasion leurs effets indésirables. Le contrôle de la fonction rénale s'effectue à partir de la créatininémie par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Nous avons suivi l'avis d'A Moser sur le fait de suivre ce paramètre lors de l'initiation du traitement puis tous les ans.

### Electrocardiogramme :

Valeurs normales(30) :	Intervalle QT homme < 440 à 450ms Intervalle QT femme < 460 à 470 ms Risque de TDP > 500ms
------------------------	--

Certains NL sont responsables d'une augmentation de l'espace QT, ce qui peut provoquer des TDP. Cet effet indésirable peut être mortel. La réalisation d'un ECG est indispensable.

La majorité des recommandations évoquait un suivi de l'ECG uniquement pour les « NL à risque » ou lors d'une association avec un médicament à risque de TdP. Dans la mesure où la plupart des NL sont à risque de TdP, il a été décidé qu'un ECG serait réalisé lors de l'initiation du traitement pour tous les patients quel que soit le NL prescrit et qu'il y aurait un suivi annuel de cet ECG par la suite. C'est sur cette fréquence de suivi plus stricte que nous nous sommes basés pour notre cohorte.

### **3.4. Analyse des données**

#### **3.4.1. Stratification en sous-groupes de patients**

Afin de savoir si des facteurs extérieurs sont intervenus et ont pu influencer le suivi des patients sous NL, neuf groupes ont été proposés et dans chacun, tous les patients ont été répartis en fonction de leurs caractéristiques :

- Groupe 1 : Durée de l'incarcération (< 1 an, de 1 à 2 ans, > 2 ans).
- Groupe 2 : Valeur de l'IMC (< 25,  $\geq$  25 ou non renseigné).  
Pour ce groupe, si aucun IMC n'avait été renseigné, nous avons décidé de le calculer à partir des données du patient (poids et taille). En cas d'absence de mesures du poids et/ou de la taille, les patients étaient intégrés dans le groupe IMC non renseigné.
- Groupe 3 : Facteurs de risque associés (présence ou absence) : du diabète, des dyslipidémies, de l'obésité, de l'hypertension artérielle, des antécédents cardio-vasculaires.
- Groupe 4 : Coprescription de plusieurs NL (oui ou non).

- Groupe 5 : Coprescription d'au moins un médicament à risque de TDP (oui ou non).
- Groupe 6 : Prescription de NL retard (oui ou non).
- Groupe 7: Hébergement au SMPR (au moins un ou aucun).
- Groupe 8 : Utilisation de NL à visée sédatrice uniquement (oui ou non). Cette classe de patients avait été exclue de l'étude de 2011-2012.

### 3.4.2. Traitement des données

Le suivi annuel débute au douzième mois de traitement et représente la moyenne du suivi de l'examen paraclinique que le patient soit resté un an ou 6 ans (la fiche de recueil des données allant jusqu'à 6 ans). Le suivi semestriel débute au douzième mois de traitement et représente la moyenne du suivi de l'examen paraclinique à cette fréquence.

Une fois les fiches de suivi répertoriées, des calculs ont été réalisés. Dans un premier temps, il a été établi, pour chaque paramètre, un Pourcentage de Conformité (PC) qui se calcule en divisant le nombre de fois où l'examen a été réalisé chez le patient par rapport au nombre théorique de fois où il aurait dû être réalisé.

$$PC (\%) = \frac{\text{Nombre de mesures effectuées pour le paramètre}}{\text{Nombre attendu de fois où il aurait dû être mesuré}} \times 100$$

Les résultats des PC ont été traduits en conformité de suivi :

- PC < 25% : suivi insuffisant
- 25% ≤ PC < 50% : suivi modéré
- 50% ≤ PC < 75% : suivi satisfaisant
- PC ≥ 75% : suivi excellent



### 3.4.3. Tests statistiques

Un test du Khi-2 a été réalisé afin de savoir si une différence significative dans le suivi des patients existait en fonction des sous-groupes. La différence est significative si la p-value est strictement inférieure à 0,05. Enfin, une comparaison des effectifs de patients ayant eu un suivi des différents examens à chaque bilan a été effectué.

Le traitement des données recueillies pour cette étude a été réalisé à l'aide du logiciel *IBM SPSS Statistics 19*. Nous avons procédé à un test du khi-2 sur les valeurs de PC par sous-groupe de patients afin d'en conclure ou non à une différence de suivi en fonction des groupes. Comme nous l'avons dit dans le paragraphe 3.4.1. *Traitement des données*, nous avons trié les patients selon la qualité de leur suivi pour chaque examen (insuffisant, modéré, satisfaisant ou excellent). Ensuite, pour deux sous-groupes donnés, le logiciel a analysé s'il y avait une différence significative entre les effectifs en terme de qualité de suivi pour chaque examen.

## RESULTATS

Pour mémoire : nous avons complété, pour chaque patient inclus dans l'étude, la fiche de suivi mise en place après les travaux d'A. Moser en 2014. Pour chaque examen, il a été calculé un pourcentage de conformité (PC) de suivi en calculant le rapport de la fréquence réelle de cet examen sur la fréquence recommandée selon les bonnes pratiques. Nous avons ensuite fait correspondre ce PC de suivi à une qualité de suivi : Insuffisant ( $PC < 25\%$ ), modéré ( $25\% \leq PC < 50\%$ ), satisfaisant ( $50\% \leq PC < 75\%$ ) ou excellent ( $PC \geq 75\%$ ). Nous allons ici présenter les résultats de ce recueil de données par examen puis en sous-groupes. Ces résultats seront à chaque fois comparés à ceux de la cohorte de 2011-2012 effectuée par Adeline Moser.

### 1. Recrutement des patients et analyse de l'exhaustivité des données

Pour notre étude, les patients répondant aux critères d'inclusion sont au nombre de 60. Chaque fiche correspond à un patient et un séjour différent. Parmi eux, 2 femmes (3%) et 58 hommes (97%). L'âge moyen tous sexes confondus des patients est de 35 ans (le plus jeune patient inclus dans cette cohorte a 19 ans et le plus vieux 56 ans).

#### 1.1. Traitements des patients

Les tableaux 15 et 16 ci-dessous résument les NL de chaque patient de l'étude, et la nature des associations de NL lorsque celles-ci sont présentes.

Médicaments		n	%
<b>NL 1<sup>ère</sup> génération</b>			
	Tercian	27	45,0
	Nozinan	10	16,7
	Loxapac	4	6,7
	Clopixol	1	1,7
	Haldol	2	3,3
TOTAL		44	73,3
<b>NL 2<sup>ème</sup> génération</b>			

	Risperdal	17	28,3
	Solian	2	3,3
	Abilify	2	3,3
	Zyprexa	10	16,7
<b>TOTAL</b>		<b>31</b>	<b>51,7</b>
<b>NL retard</b>			
	RisperdalCONSTA	4	6,7
	Haldol Décanoas	1	1,7
	Xeplion	4	6,7
<b>TOTAL</b>		<b>9</b>	<b>15,0</b>

Tableau 15 : Liste des NL prescrits dans l'étude avec leur effectif et pourcentage correspondants

	<b>Tercian</b>	<b>Nozinan</b>	<b>Loxapac</b>
<b>Risperdal</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Haldol</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Zyprexa</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>RisperdalCONSTA</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Xeplion</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Abilify</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Clopixol</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Xeroquel</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Total de patients avec NL associés			N=22 (37,0%)

Tableau 16 : Nature des associations de NL de l'étude avec leur effectif respectif

## 2. Analyse de l'ensemble des données recueillies

### 2.1. Pourcentages de conformité moyens par examen

Le tableau 17 présente les PC moyens de l'ensemble de la population des deux cohortes pour les différents examens.

Paramètres suivis	PC moyen (%)	
	2011-2012	2015
Poids	49	48
IMC	14	47
PA	57	39
Bilan Lipidique	22	39

Hémogramme	43	73
Transaminases	36	65
Ionogramme	34	69
Glycémie à jeun	19	49
fonction rénale	28	69
ECG	33	42

*PC : pourcentage de conformité. IMC : indice de masse corporelle.*

*PA : pression artérielle. ECG : électrocardiogramme.*

**Tableau 17 : Pourcentage de conformité moyen pour l'ensemble des cohortes de 2011-2012 (n=61) et de 2015 (n=60).**

Nous pouvons déjà noter une hausse des pourcentages d'un facteur 2 en 2015 par rapport à 2011-2012 (résultats en vert), sauf pour le poids dont le suivi est resté plutôt stable et pour la pression artérielle dont le suivi a diminué.

## 2.2. Pourcentage de conformité par examens

Nous avons choisi de traiter plus précisément l'évolution de 5 paramètres présentant une différence statistiquement significative de suivi par rapport à 2011-2012. Il s'agit du suivi de l'hémogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale, de l'ECG et enfin de la pression artérielle.

**Tableau 18: Récapitulatif des effectifs et pourcentages de patients présentant un suivi insuffisant, modéré, satisfaisant et excellent pour chaque examen.**

	PC < 25%		25% ≤ PC < 50%		50% ≤ PC < 75%		PC ≥ 75%		Khi-2 (p-value)
	2011-2012	2015	2011-2012	2015	2011-2012	2015	2011-2012	2015	
<b>Hémogramme</b>									< 0,000
Effectif	26	6	6	3	12	16	17	35	
Pourcentage de patients (%)	42	10	10	5	20	27	28	58	
<b>Glycémie</b>									< 0,000
Effectif	36	8	20	13	2	29	3	10	
Pourcentage de patients (%)	59	13	33	22	3	48	5	17	
<b>Fonction rénale</b>									< 0,000
Effectif	36	7	4	5	11	15	10	33	
Pourcentage de patients (%)	59	12	16	8	18	25	16	55	
<b>ECG</b>									0,03
Effectif	34	20	6	11	6	15	15	14	
Pourcentage de patients (%)	56	34	10	18	10	25	24	23	
<b>PA</b>									0,004
Effectif	13	15	14	23	7	13	27	9	
Pourcentage de patients (%)	21	25	23	38	12	22	44	15	

### **Hémogramme :**

En 2015, Sur 60 patients, il n'y en a que 6 (10 %) qui n'ont eu aucun suivi de l'hémogramme depuis le début de leur traitement NL (ou depuis le début de leur incarcération). A l'inverse, 31 patients (52%) ont bénéficié d'un suivi de leur hémogramme complet ; ce qui représente 14 patients de plus qu'en 2011-2012.

Un test du khi-2 a été réalisé, il a confirmé que cette différence de suivi de l'hémogramme entre les deux périodes est significative ( $p < 0,000$ ). Le pourcentage de patients avec un suivi satisfaisant à excellent est passé de 48 à 85%. Il existe donc une augmentation statistiquement significative du suivi de l'hémogramme depuis 2011-2012.

### **Glycémie à jeun :**

En 2011-2012, il y a eu 2 patients (3%) avec un suivi complet concernant la glycémie à jeun, contre 6 (10%) en 2015. Entre 2011-2012 et 2015, le nombre de patients suivis à 100% pour la glycémie à jeun a donc triplé.

La tableau 18 montre qu'entre les deux études, la proportion de patients présentant un suivi modéré ou insuffisant de la glycémie à jeun a été nettement réduit de 92 à 35%. D'après le test du khi2 que nous avons réalisé, cette différence est significative ( $p < 0,000$ ).

### **Fonction rénale :**

En 2015, il a été relevé que 7 patients (12%) n'ont eu aucun suivi de la fonction rénale, contre 28 patients (47%) qui, eux, ont eu un suivi complet. Ces derniers sont 19 de plus qu'en 2011-2012.

Sur ce tableau 18, une large augmentation de suivi de la fonction rénale est observée. En effet, 75% des patients présentaient un suivi insuffisant à modéré en 2011-2012, alors qu'en 2015 il n'en reste plus que 20%. Cette différence de suivi de la fonction rénale entre les deux périodes est significative ( $p < 0,000$ ).

### **ECG :**

Sur les 60 patients de notre étude, 20 (33%) n'ont eu aucun suivi de leur ECG. En revanche 13 patients (22%) ont eu leur ECG suivi à 100% par rapport aux recommandations, c'est 2% de moins que pour l'étude de 2011-2012.

Ce tableau nous montre cette fois-ci un exemple d'une évolution de suivi plus défavorable en comparaison aux précédents paramètres étudiés. Cependant, en 2015 la proportion de patients avec un suivi insuffisant à modéré et suffisant à excellent est

équilibrée (respectivement 52% et 48%). La proportion de suivi non satisfaisant a diminué de 66 à 52% entre 2011-2012 et 2015. Cette évolution est statistiquement différente entre les deux périodes mais à la limite de la significativité ( $p=0,030$ ).

### **Pression artérielle :**

En 2015, Seulement 3 patients (5%) ont bénéficié d'un suivi complet de leur pression artérielle. C'est bien moins qu'en 2011-2012, où 17 patients avaient eu un PC de 100% pour le suivi de ce paramètre.

Ici un test de khi2 a permis de démontrer qu'il y avait en effet une différence significative entre le suivi de la pression artérielle en 2011-2012 et le suivi de ce même paramètre en 2015 ( $p=0,004$ ). Le tableau illustre donc un cas de diminution significative du suivi global de la pression artérielle en 2015 par rapport à 2011-2012. En effet, 37% des patients ont eu un suivi satisfaisant de ce paramètre en 2015, contre 56% en 2011-2012.

Concernant les autres examens, le suivi du poids, de l'IMC, du BL, des transaminases et du ionogramme ont également été améliorés de manière significative depuis la cohorte de 2011-2012. (*Poids :  $p=0.018$ , IMC :  $p<0.000$ , BL :  $p<0.000$ , transaminases:  $p=0.002$  et Ionogramme :  $p<0.000$* )

Nous pouvons conclure du tableau 18 que l'hémogramme, la glycémie à jeun et la fonction rénale sont les paramètres pour lesquels le suivi a été nettement meilleur en 2015 plutôt qu'en 2011-2012. En revanche, l'ECG présente une qualité de suivi presque équivalente entre les deux périodes. Enfin, la pression artérielle représente le paramètre pour lequel le suivi est moins bon en 2015 que lors de la précédente cohorte.

## **2.3. Suivi des différents examens à chaque bilan**

Pour notre étude, nous nous sommes basés sur les bonnes pratiques définies en réunion de concertation médicopharmaceutique après la première étude d'Adeline Moser Le tableau 19 ci-après illustre le pourcentage de patients ayant eu un suivi pour chaque examen en

fonction des fréquences recommandées par les autorités de santé (pour 2011-2012) ou par la fiche de recueil des données d’A. Moser (pour 2015).

Cohorte	Bilan initial		3ème mois		6ème mois		Suivi annuel	
	2011 - 2012	2015	2011 - 2012	2015	2011 - 2012	2015	2011 - 2012	2015
Effectif	61	60	NR	60	NR	57	NR	40
Poids (%)	70	82	43	23	43	33		
IMC (%)	8	75	11	23	16	32		
PA(%)	77	70	49	15	44	25	72	28
Bilan lipidique(%)	15	52	21	12			41	61
Glycémie à jeun(%)	16	72	18	12	16			69
Ionogramme(%)	26	75					57	71
Hémogramme (%)	38	78					38	64
Transaminases (%)	34	70					36	61
Fonction rénale (%)	18	75					47	70
ECG (%)	36	45						43

**Tableau 19 : Pourcentages de patients suivis pour chaque examen paraclinique en fonction des fréquences recommandées pour les études 2011-2012 (n=61) et 2015 (n=60).**

Le tableau 19 illustre le fait que le suivi au 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois ne présente pas d’amélioration satisfaisante entre les deux périodes. En revanche, le bilan initial à l’instauration d’un traitement NL est nettement mieux réalisé en 2015 qu’en 2011-2012. En effet, le suivi du poids, de l’IMC, du ionogramme, de l’hémogramme, de la fonction rénale, de la PA, du BL et des transaminases lors de ce bilan a évolué de façon positive ( $50\% \leq PC < 100\%$ ). L’ECG représente le seul paramètre dont l’évolution, bien que positive, reste plus modérée ( $25\% \leq PC < 50\%$ ).

### 3. Analyse statistique par sous-groupes

Comme vu précédemment, nous avons formé des sous-groupes selon les critères détaillés dans la partie « Patients et Méthode ». Le tableau 20 détaille les différents PC des paramètres suivis en fonction des sous-groupes.



Dans cette analyse en sous-groupes, nous n'avons relevé que les paramètres pour lesquels la distribution des effectifs était statistiquement différente suivant les PC.

**Tableau 20 : PC de suivi des différents paramètres en fonction des sous-groupes de la cohorte 2015**

Groupes	Durée du séjour			IMC		FDR cardiovasculaires sauf tabac		NL associés		Médicaments à Risques de Tdp associés		NL retard		Hébergement SMPR		Sédatif uniquement		PC Moyen par examen (%)
	< 1 an: 37%	1 à 2 ans: 28%	> 2 ans: 35%	< 25: 48%	≥ 25: 42%	Aucun: 58%	Au moins 1: 42%	Aucun: 63%	Au moins 1: 37%	Aucun: 93%	Au moins 1: 7%	Aucun: 83%	Au moins 1: 17%	Aucun: 37%	Au moins 1: 63%	OUI: 28%	NON: 72%	
Effectifs	22	17	21	29	25	35	25	38	22	56	4	50	10	22	38	17	43	
Poids	53	52	40	56	47	49	47	49	47	49	31	47	54	43	51	45	50	48
IMC	53	49	38	56	47	47	47	48	45	48	27	46	51	43	49	45	48	47
PA	38	49	32	41	43	38	40	40	37	40	31	38	42	41	38	39	39	39
Bilan lipidique	37	46	36	37	44	33	48	38	42	39	42	37	50	33	43	24	45	39
NFS	72	79	69	69	81	68	81	68	81	73	77	69	94	57	82	48	83	73
Transaminases	61	68	66	59	78	56	77	57	79	64	75	59	92	51	73	39	75	65
Ionogramme	66	77	65	66	76	66	73	64	78	68	75	63	98	48	81	38	81	69
Glycémie à jeun	42	49	55	46	55	41	59	43	58	48	54	46	64	40	54	31	56	49
DFG	66	75	68	70	73	67	72	65	77	69	75	64	98	50	80	42	80	69
ECG	50	41	34	40	48	40	45	36	52	42	42	35	79	33	47	22	50	42

FDR : facteurs de risques. NL : neuroleptique. Tdp : Torsade de pointe. PC : pourcentage de conformité.

: Suivi insuffisant  
 : Suivi modéré  
 : Suivi satisfaisant  
 : Suivi excellent

Selon le tableau 20, la durée de séjour et la coprescription de médicaments à risque de torsade de point ne semblent pas avoir d'impact sur le suivi paraclinique des détenus sous NL. Aucune amélioration nette n'est mise en évidence par ce travail en sous-groupes de patients.

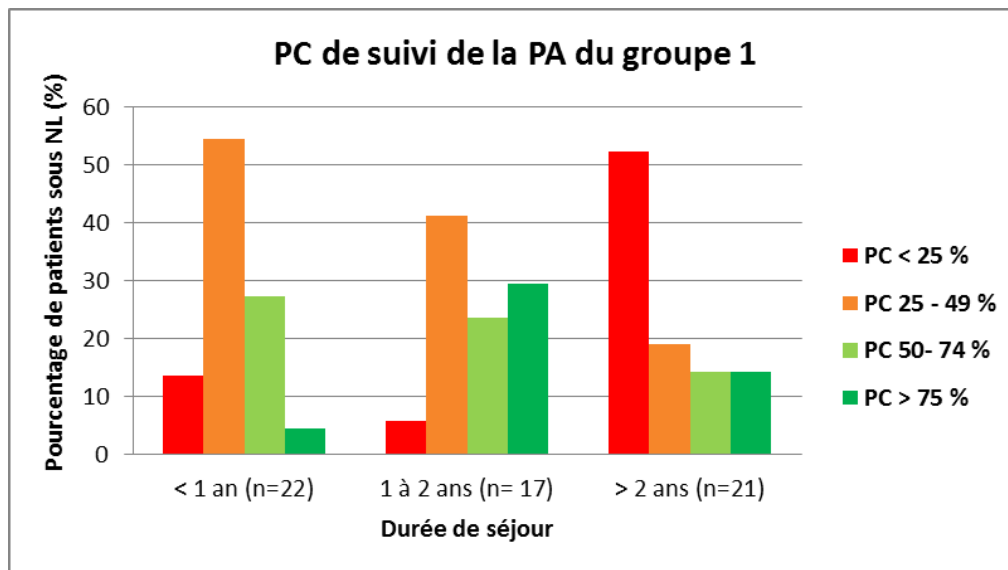
En revanche, l'IMC, les facteurs de risque cardiovasculaires, la coprescription de NL, les NL retard, l'hébergement au SMPR et la prise de NL à visée uniquement sédatrice ou non ont eu un impact non négligeable sur le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, du ionogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale et de l'ECG.

### **3.1. Groupe 1 selon la durée de l'incarcération**

Il y a eu 22 patients (37%) qui ont eu un séjour de moins de un an, contre 17 (28%) avec un séjour de 1 à 2 ans. 21 patients (35%) ont séjourné à la maison d'arrêt plus de 2 ans. Dans l'analyse par sous-groupes, en fonction de la durée d'incarcération, les paramètres pour lesquels il y a eu une différence de suivi statistiquement significative ( $p < 0.05$ ) sont la pression artérielle, la glycémie à jeun et l'ECG.

#### **3.1.1. Pression artérielle**

Le suivi de la pression artérielle est statistiquement différent ( $p=0,005$ ) selon la durée de séjour des patients.

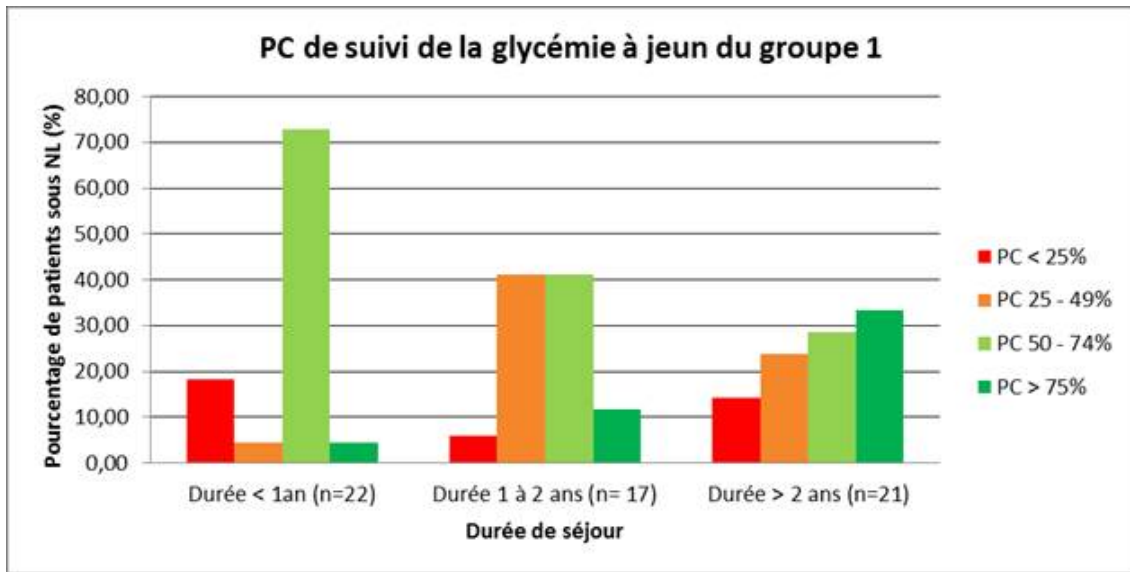


**Figure 5 : Suivi de la PA en fonction de la durée de séjour rapporté au pourcentage de patients.**

Sur la figure 5, nous remarquons que la majorité (52%) des patients incarcérés plus de 2 ans ont un suivi de leur pression artérielle insuffisant. Le suivi de ce paramètre est donc globalement meilleur pour les durées inférieures à 2 ans, et particulièrement pour les durées comprises entre 1 et 2 ans.

### 3.1.2. Glycémie à jeun

La différence de suivi de la glycémie à jeun selon la durée de séjour est statistiquement significative ( $p=0,008$ ).

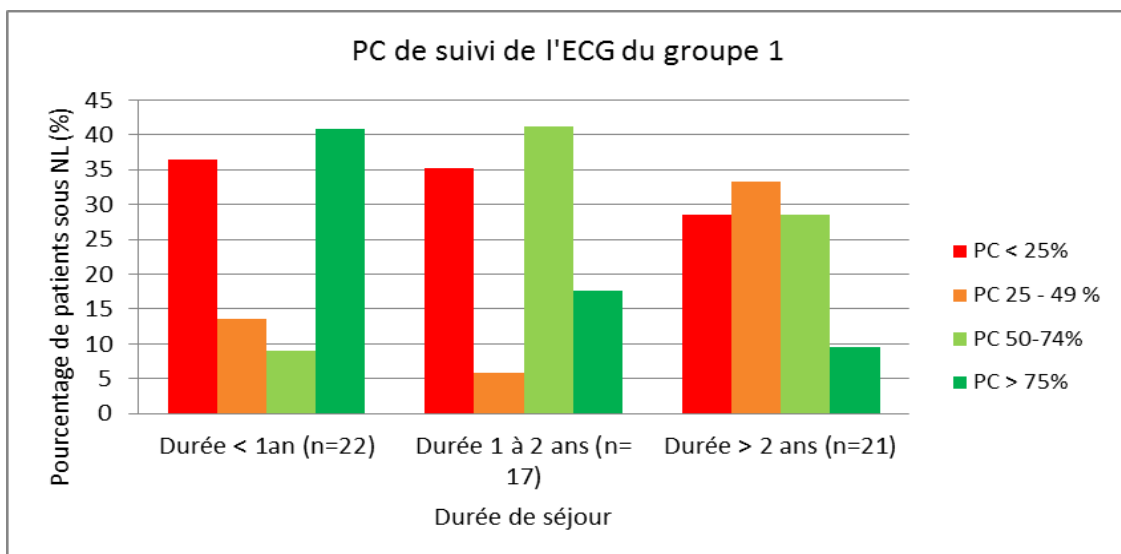


**Figure 6: Suivi de la glycémie à jeun en fonction de la durée de séjour rapporté au pourcentage de patients**

Globalement, le suivi de la glycémie à jeun est meilleur pour les patients incarcérés moins d'une année.

### 3.1.3. ECG

Le suivi de l'ECG a été statistiquement différent selon la durée de séjour ( $p=0,036$ ).



**Figure 7 : Suivi de l'ECG en fonction de la durée de séjour rapporté au pourcentage de patients.**

Le suivi de ce paramètre est le meilleur pour les patients ayant une durée de séjour comprise entre 1 et 2 ans, 59% d'entre eux ont un suivi satisfaisant ou excellent. Pour comparaison, ce taux ne dépasse pas 50% pour les durées de moins d'un an, et 38% pour les durées de plus de 2ans.

### **3.2. Groupe 2 selon l'Indice de Masse Corporelle des patients**

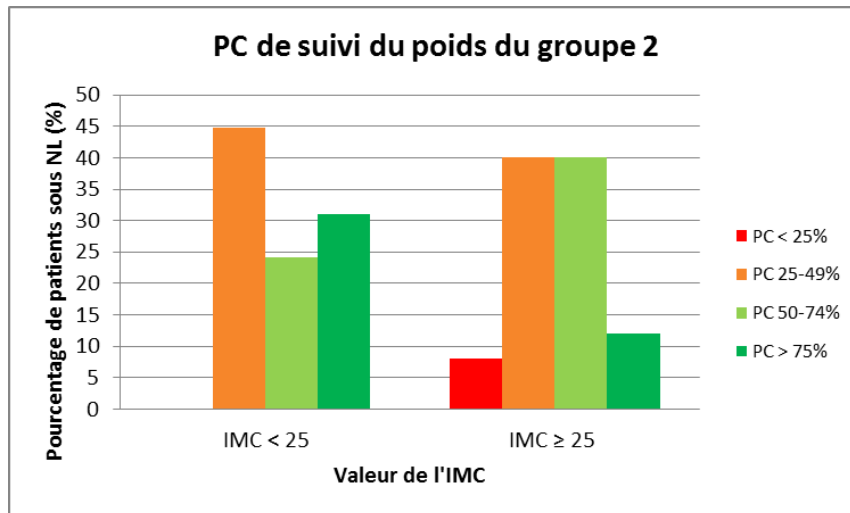
Dans notre étude, 29 patients (48%) avaient un IMC inférieur à 25, et 25 (42%) avaient un IMC supérieur ou égal à 25. Les 6 patients restant n'ont été inclus dans aucun sous-groupe car aucune donnée sur la valeur de leur IMC n'était disponible.

Selon le tableau 20, le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, du ionogramme, de la glycémie à jeun et de l'ECG est meilleur pour les patients avec un  $IMC \geq 25$ . De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour trois paramètres : le poids, l'IMC et les transaminases.

#### **3.2.1. Poids et IMC**

Poids et IMC sont des paramètres dont le suivi est lié puisque l'IMC est calculé à partir du poids et de la taille. Seul le paramètre poids sera donc retenu dans l'analyse.

Le fait qu'un patient ait un IMC inférieur ou supérieur à 25 influence significativement son suivi du poids ( $p < 0,000$ ).

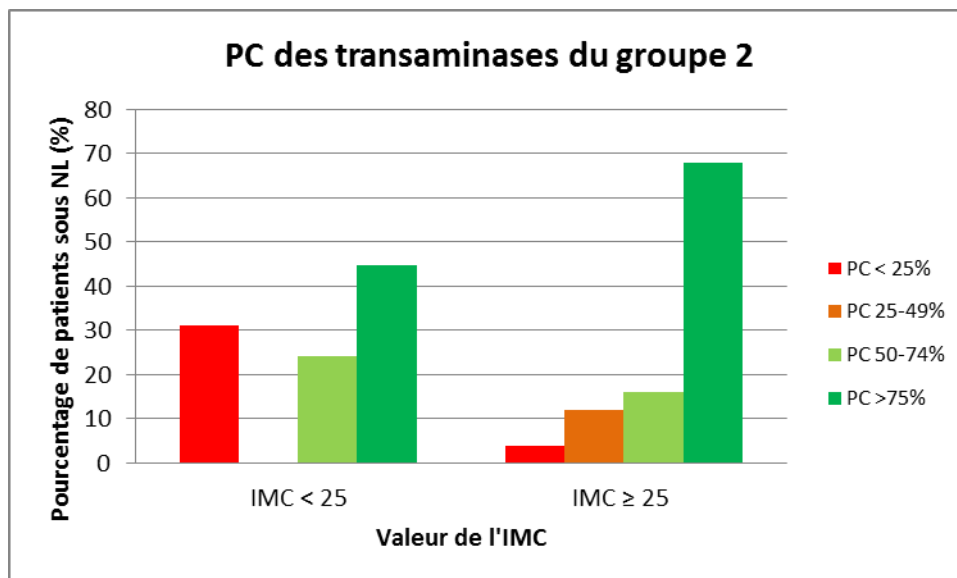


**Figure 8 : Suivi du poids en fonction de l'IMC rapporté au pourcentage de patients.**

Nous pouvons voir sur la figure 8 que les patients ayant un IMC <25 ont un meilleur PC de suivi: 55% des patients ont un suivi satisfaisant à excellent, contre 52% chez les patients en surpoids (IMC ≥25).

### 3.2.2. Transaminases

Le suivi des transaminases a été significativement différent selon l'IMC des patients (p=0,040).



**Figure 9 : Suivi des transaminases en fonction de l'IMC rapporté au pourcentage de patients.**

La figure 9 illustre un meilleur suivi des transaminases chez les patients en surpoids : 84% des patients en surpoids ont un suivi satisfaisant à excellent contre 69% pour les patients avec un IMC inférieur à 25.

### **3.3. Groupe 3 selon les facteurs de risque cardiovasculaires associés**

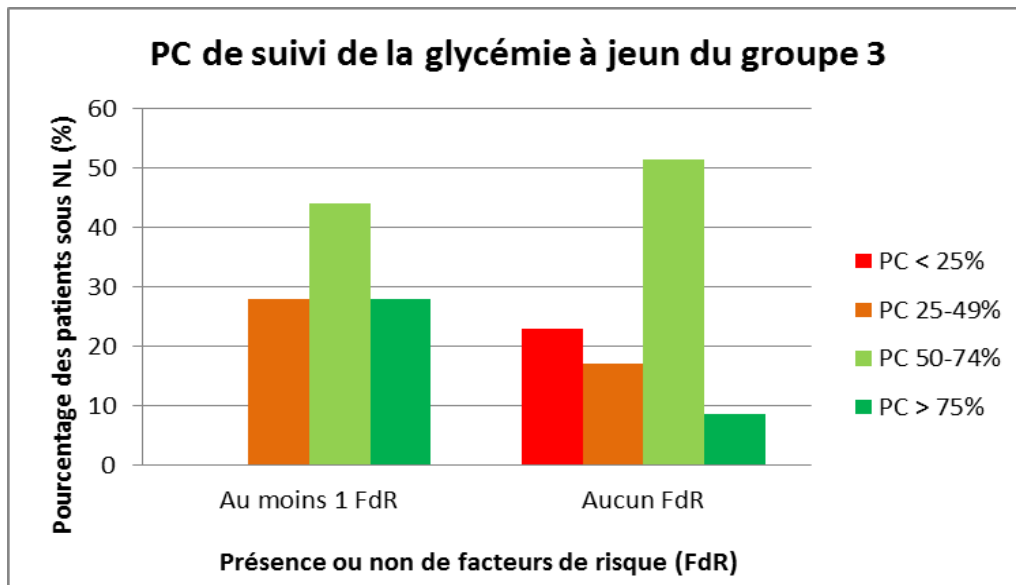
Deux sous-groupes ont été instaurés : un groupe avec les patients ne présentant aucun facteur de risque cardiovasculaire (type dyslipidémie, diabète, obésité, antécédents de problèmes cardio-vasculaires, hypertension artérielle...). Le tabac n'a pas été pris en compte pour les facteurs de risque car la quasi-totalité des patients à la MA de Lyon-Corbas (80%) est consommatrice de tabac. Le deuxième groupe représente donc les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque. Dans notre étude, 25 patients (42%) présentaient au moins un facteur de risque.

Le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, de l'ionogramme et de la glycémie à jeun est nettement meilleur pour les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour la glycémie à jeun.

#### **3.3.1. Glycémie à jeun**

Le suivi de la glycémie à jeun a été significativement différent selon la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients. ( $p=0,019$ )





**Figure 10 : Suivi de la glycémie à jeun en fonction des facteurs de risque rapporté au pourcentage de patients.**

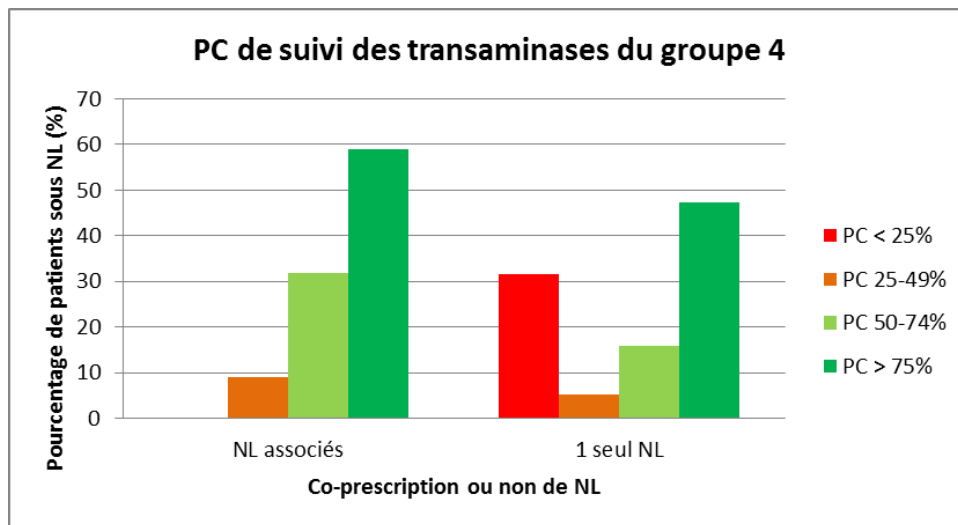
Nous pouvons voir sur la figure 10 que les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ont été mieux suivis car 72% des patients ont eu un suivi satisfaisant à excellent de leur glycémie à jeun, contre 60% dans le groupe sans facteurs de risques.

### 3.4. Groupe 4 selon la co-prescription de plusieurs NL

Pour ce groupe 4 nous avons choisi de distinguer les patients qui n'avaient qu'un seul NL (38 patients soit 63%), de ceux qui en prenaient au moins deux en même temps (22 patients soit 37%).

Il s'avère que le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, de l'ionogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale et de l'ECG ont été meilleurs pour les patients présentant une prescription d'au moins 2 NL. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour les transaminases ( $p=0,026$ ).

### 3.4.1. Transaminases



**Figure 11 : Suivi des transaminases en fonction de la co-prescription de NL rapporté au pourcentage de patients.**

La figure 11 démontre le fait que les patients prenant plus d'un NL en même temps sont mieux suivis que ceux qui n'en prennent qu'un car ils sont 91% à avoir un suivi satisfaisant à excellent (contre 63% dans l'autre groupe).

### 3.5. Groupe 5 : selon la co-prescription de médicaments torsadogènes

Au vu du profil torsadogène des NL, nous avons trouvé intéressant de différencier les patients qui prennent un traitement (autre que NL) pouvant induire des torsades de pointes en même temps que leur traitement NL (ex: méthadone), et ceux qui n'en prennent pas. Au final, 4 patients de notre étude (7%) ont une prescription pour un NL et au moins un autre médicament torsadogène.

Le suivi des transaminases, de l'ionogramme, de la glycémie à jeun et de la fonction rénale est nettement meilleur pour les patients prenant un médicament torsadogène. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe n'est significativement différente pour aucun paramètre ( $p > 0,05$  pour tous les paramètres). Le faible effectif explique très probablement l'absence de significativité statistique malgré des

PC supérieurs dans le groupe des patients bénéficiant d'un médicament à risque de torsade de pointe.

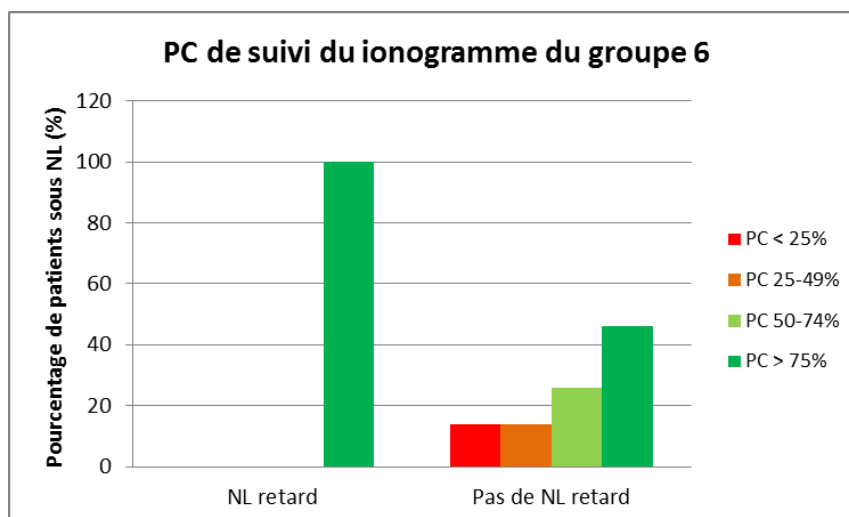
### 3.6. Groupe 6 selon prescription de NL retard

Le groupe 6 différencie les patients de l'étude en deux sous-groupes : ceux qui prennent un NL injectable à libération prolongée et ceux qui prennent un NL à action « immédiate ». 50 patients (83%) prennent un ou plusieurs NL à action immédiate, contre 10 patients (17%) qui prennent un NL retard.

Selon le tableau 20, le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, du ionogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale et de l'ECG est meilleur pour les patients prenant un NL retard. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour trois paramètres : l'ionogramme, la fonction rénale et l'ECG.

#### 3.6.1. Ionogramme

L'ionogramme a été suivi différemment selon si les patients étaient sous NL à action immédiate ou prolongée ( $p= 0,020$ ).

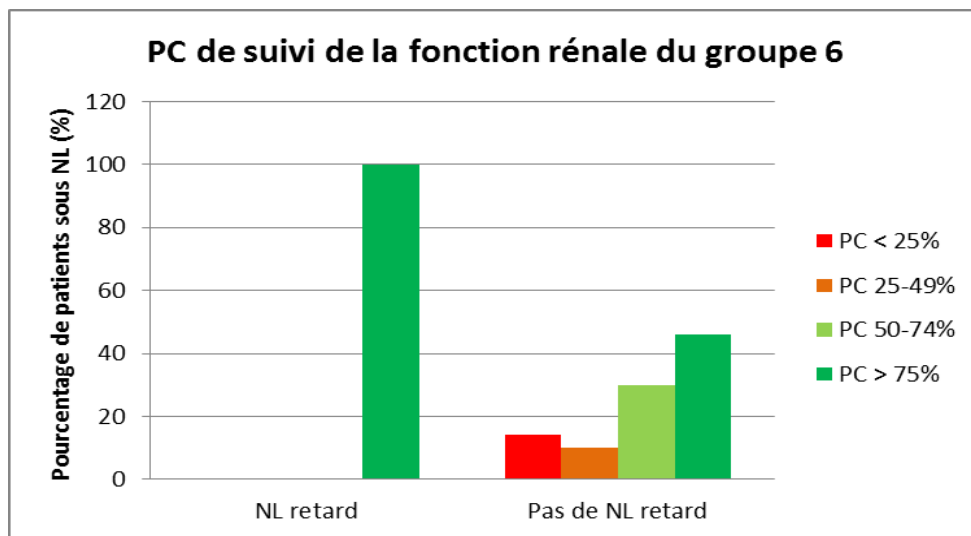


**Figure 12 : Suivi de l'ionogramme en fonction des NL action prolongée ou non rapporté au pourcentage de patients.**

La figure 12 montre que 100% des patients avec un NL retard ont un suivi de leur ionogramme excellent. Ce résultat n'est que de 46% pour les patients sous NL à action immédiate. On peut en conclure que le ionogramme des patients sous NL retard est mieux suivi que celui des patients sous NL à action immédiate.

### 3.6.2. Fonction rénale

Le suivi de la fonction rénale a été significativement différent selon la cinétique de libération des NL ( $p=0,020$ ).

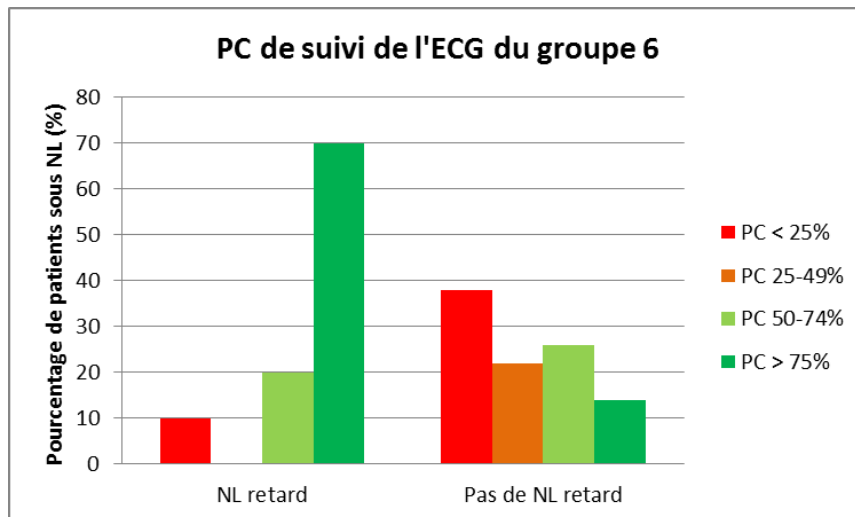


**Figure 13 : Suivi de la fonction rénale en fonction des NL action prolongée ou non rapporté au pourcentage de patients.**

Tout comme l'ionogramme, les patients avec un NL à action prolongée ont tous un excellent suivi de la fonction rénale, alors que pour les NL d'action immédiate, ils ne sont plus que 46%. On peut donc également en conclure que la fonction rénale des patients sous NL retard est mieux suivie que celle des patients sous NL à action immédiate.

### 3.6.3. Electrocardiogramme

Le suivi de l'ECG chez les patients sous NL à action prolongée est significativement différent du suivi de ce paramètre chez les patients sous NL à action immédiate ( $p=0,001$ ).



**Figure 14 : Suivi de l'ECG en fonction des NL action prolongée ou non rapporté au pourcentage de patients.**

La figure 14 nous montre que pour les patients sous NL retard, 90% ont un suivi satisfaisant à excellent de leur ECG. Du côté des patients sous NL à action immédiate, ce taux atteint 40%. Les patients sous NL retard sont donc mieux suivis pour leur ECG que les patients sous NL à action immédiate.

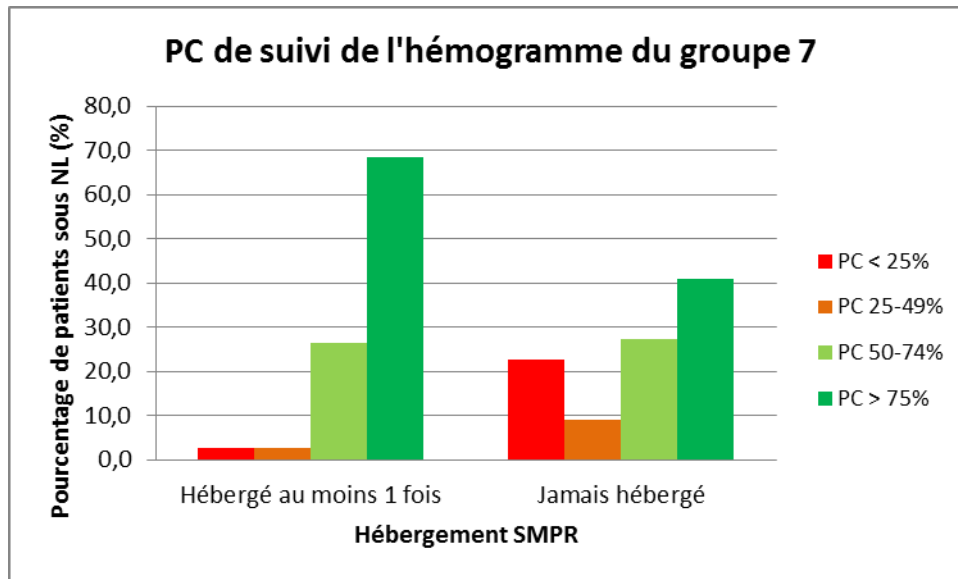
### 3.7. Groupe 7 selon l'hébergement au SMPR

Le 7<sup>ème</sup> groupe a été constitué selon le statut hébergé ou non au service médico-psychologique régional (SMPR) de la MA de Lyon-Corbas. 38 patients de l'étude (63%) ont bénéficié d'au moins un séjour au SMPR durant leur incarcération.

Selon le tableau 20, le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, du ionogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale et de l'ECG est meilleur pour les patients ayant déjà séjourné au SMPR. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour les paramètres hémogramme, ionogramme, glycémie à jeun et fonction rénale.

#### 3.7.1. Hémogramme

Le suivi de l'hémogramme a été différent entre les deux sous-groupes ( $p=0,035$ ).

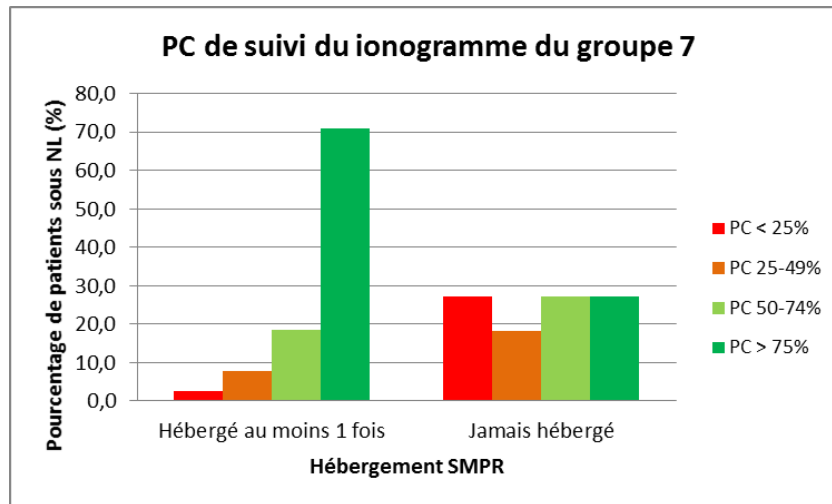


**Figure 15 : Suivi de l'hémogramme en fonction de l'hébergement SMPR rapporté au pourcentage de patients.**

La figure 15 montre que 95% des patients qui ont bénéficié d'au moins un séjour SMPR ont un suivi satisfaisant à excellent de leur hémogramme alors que ce taux est réduit à 68% pour les patients qui n'ont pas été hébergés. On peut donc en conclure que les patients hébergés au moins une fois au SMPR sont mieux suivis que les autres du point de vue de leur hémogramme.

### 3.7.2. Ionogramme

Nous avons établi statistiquement que les patients ayant bénéficié d'au moins un séjour au SMPR ont eu un suivi de leur ionogramme différent de ceux qui n'y sont pas allés ( $p=0,003$ ).

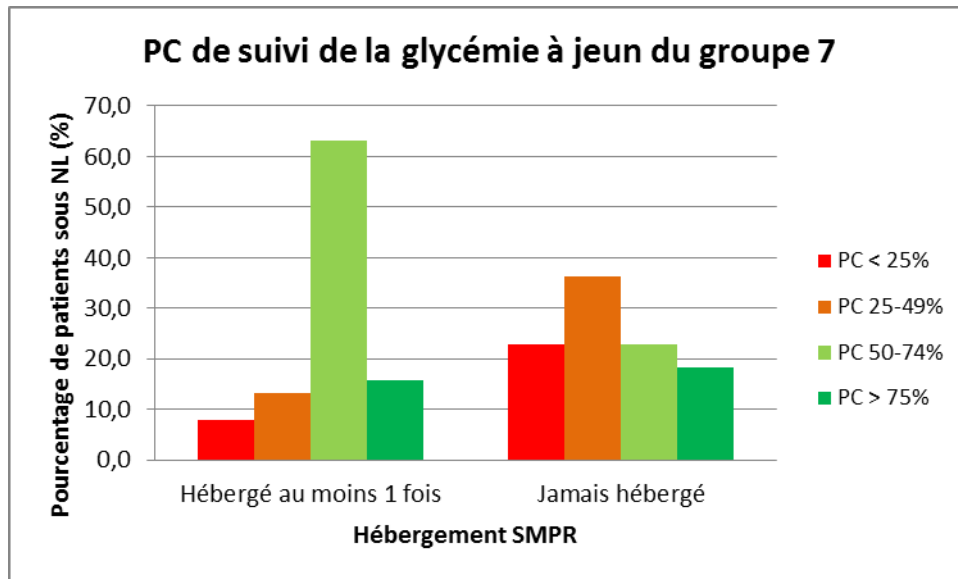


**Figure 16 : Suivi de l'ionogramme en fonction de l'hébergement SMPR rapporté au pourcentage de patients.**

Sur la figure 16, on peut observer que 89% des patients ont un suivi de leur ionogramme satisfaisant à excellent. En revanche, parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'un séjour au SMPR, ce taux de suivi s'élève à seulement 55%. Le fait que le patient ait eu un séjour au SMPR améliore donc son suivi du ionogramme.

### 3.7.3. Glycémie à jeun

Le suivi de la glycémie à jeun a été significativement différent selon le fait que le patient ait déjà été hébergé au SMPR ou non ( $p=0,015$ ).



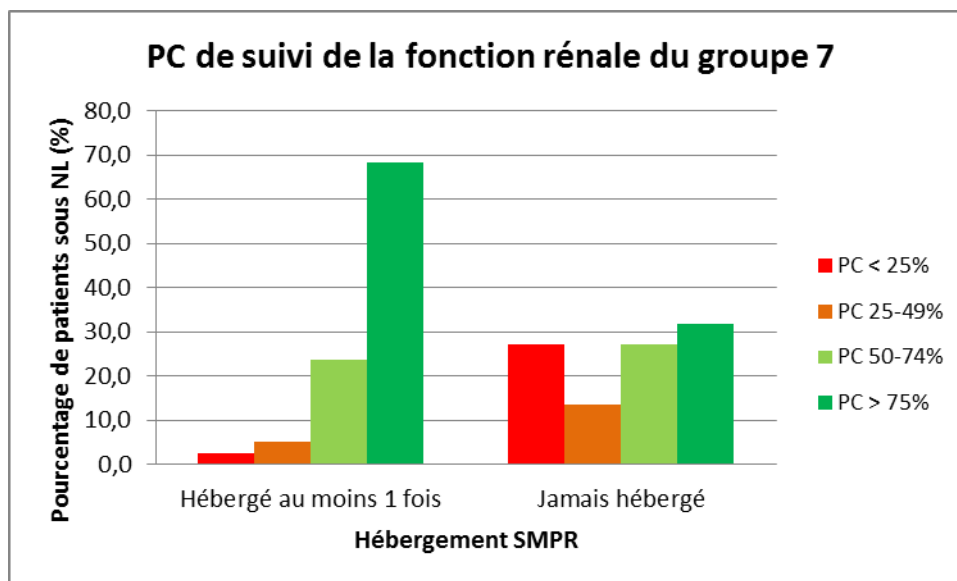
**Figure 17 : Suivi de la glycémie à jeun en fonction de l'hébergement SMPR rapporté au pourcentage de patients.**

Sur la figure 17 on observe que 79% des patients ayant déjà eu un séjour au SMPR ont un suivi de la glycémie à jeun satisfaisant à excellent, contre 41% chez les patients n'y ayant pas séjourné. Les patients ayant séjourné au moins une fois au SMPR ont donc eu un meilleur suivi de leur glycémie à jeun.

### 3.7.4. Fonction rénale

Le suivi de la fonction rénale a été significativement différent selon le fait que le patient ait déjà été hébergé au SMPR ou non ( $p=0,008$ ).





**Figure 18 : Suivi de la fonction rénale en fonction de l'hébergement SMPR rapporté au pourcentage de patients.**

Nous pouvons constater que le suivi de la fonction rénale est plus assidu pour les patients ayant bénéficié d'au moins un séjour au SMPR. En effet, parmi les patients ayant déjà séjourné dans cette unité, 92% ont bénéficié d'un suivi de la fonction rénale satisfaisant à excellent, contre 59% pour les patients qui n'y ont pas séjourné.

### 3.8. Groupe 8 selon la prise de NL à visée uniquement sédative

Pour ce 8<sup>ème</sup> groupe, nous avons choisi de différencier les patients qui prennent des NL à visée antipsychotique et ceux qui prennent des NL uniquement à visée sédative (Tercian®, Largactil®, Nozinan® à faible dose ...). Parmi nos 60 patients, 17 (28%) ont une prescription de NL à visée uniquement sédative et 43 (72%) ont des doses prescrites de NL correspondant à des propriétés antipsychotiques.

Selon le tableau 20, le suivi du BL, de la NFS, des transaminases, du ionogramme, de la glycémie à jeun, de la fonction rénale et de l'ECG est meilleur pour les patients prenant un NL à visée antipsychotique. De plus, la différence de distribution des effectifs dans chaque sous-groupe est significativement différente pour tous les paramètres suivants:

- Bilan lipidique ( $p=0,008$ )

- Hémogramme (p=0,001)
- Transaminases (p=0,011)
- Ionogramme (p < 0,000)
- Glycémie à jeun (p=0,001)
- Fonction rénale (p < 0,000)
- ECG (p=0,040)

## **DISCUSSION**

### **1. Recrutement des patients et exhaustivité du recueil des données**

Un plus grand nombre d'hommes que de femmes ont été recrutés pour notre étude, ce qui est cohérent avec le sexe ratio des détenus à la MA de Corbas. En effet, une majorité d'hommes sont détenus à Corbas (640 places) au regard des femmes (60 places).

L'accès au dossier médical patient et aux données de suivi paraclinique, a permis une bonne exhaustivité des données dans notre étude puisque sur les 60 patients identifiés, les données ont pu être recueillies rétrospectivement. Au total, nous avons pu recueillir les données de 60 fiches de suivi de patients sous NL, ce qui apparaît suffisant pour juger de la qualité de ce suivi et le comparer aux données de 2011-2012 pendant laquelle 61 fiches avaient été collectées. Sur les 60 patients, 31 bénéficiaient d'un NL de seconde génération et 22 d'une association d'un NL à visée antipsychotique avec un NL à visée sédatrice.

### **2. 2015 versus 2011-2012 sur l'ensemble des données**

Pour mémoire, dans la cohorte 2011-2012 (1), la pression artérielle était le seul paramètre suivi avec un PC supérieur à 50%. En 2015, les paramètres suivis à plus de 50% de conformité sont l'hémogramme, les transaminases, l'ionogramme, et la fonction rénale. Entre 2011-2012 et 2015, le taux d'examens avec un PC de suivi supérieur à 50% passe donc de 20 à 40%, ce qui représente une bonne progression.

Si l'on compare les cohortes de 2011-2012 et 2015, la plus grande amélioration de suivi revient à la fonction rénale. En effet en 2011-2012 le PC de suivi global de ce paramètre était de 28% et est passé à 69% en 2015.

Le suivi de l'ionogramme marque une amélioration depuis 2011-2012 car nous passons d'un PC de suivi global de 34% à 69%. Lors de l'étude d'A. Moser, le PC de suivi de l'ionogramme lors du bilan initial s'élevait à 26%. En 2015 il est de 75% ce qui témoigne d'une amélioration des bilans initiaux.

Le taux de conformité du suivi de l'IMC par rapport à la fréquence recommandée est de 47%, contre 14% en 2011-2012. Malgré cette amélioration notable, le taux de suivi global de l'IMC reste insuffisant. Nous pourrions nous demander si ce résultat ne s'explique pas par un problème au niveau de la fréquence de réalisation de la mesure du poids. Les bonnes pratiques exigent peut-être des mesures de poids trop fréquentes et peu réalisables.

L'hémogramme est l'examen le mieux suivi en 2015 avec un PC de suivi global de 73%. Il a été particulièrement bien suivi lors du bilan initial puisqu'on y note un PC aux fréquences recommandées de 78%. Ce suivi est d'autant plus remarquable qu'il est nettement supérieur à celui de 2011-2012 où il s'élevait globalement à 43% et particulièrement à 38% lors du bilan initial. Cette augmentation de suivi est d'autant plus satisfaisante qu'aucun patient de la cohorte n'est sous Clozapine, un NL qui demande une surveillance de l'hémogramme très régulière et plus fréquente que les recommandations classiques du fait de sa toxicité hématologique. Les résultats de ce suivi ne sont donc pas « biaisés » par des patients qui sortent des recommandations classiques sur lesquelles nous nous basons.

Le PC global de suivi de la glycémie à jeun entre 2011-2012 et 2015 a augmenté de 19 à 49%. Sur le logiciel Easily utilisé par les médecins généralistes et les psychiatres pour prescrire les examens biologiques, une liste d'examens est présentée et c'est au prescripteur de cocher les examens qu'il prescrit à son patient. Parmi cette liste, figure l'examen « ionogramme complet » qui comprend un ionogramme, un dosage de la créatinémie et une mesure de la glycémie à jeun. Ceci expliquerait qu'il s'agisse des trois examens pour lesquels le suivi est plus assidu. Le fait que la glycémie à jeun soit proposée systématiquement lorsque le prescripteur coche l'ionogramme représente donc un bon moyen de rappeler au médecin de réaliser cet examen.

Le suivi des transaminases a évolué depuis 2011-2012 car le PC global de suivi augmente de 36% à 65% en 2015. Ici encore le suivi au bilan initial a également fortement augmenté passant de 34% à 70%. L'évolution du suivi des transaminases est donc satisfaisante. Rappelons que les risques de toxicité hépatique des NL sont souvent méconnus mais restent non négligeables, en particulier en cas de coprescription de médicaments hépatotoxiques comme les antibiotiques, certains médicaments cardio-vasculaires ou encore certains

antidépresseurs par exemple(86). La diffusion des bonnes pratiques et les interventions des pharmaciens lors de la validation des ordonnances ont participé à la prise de conscience des médecins généralistes et psychiatres.

Le suivi du BL a modérément augmenté depuis 2011-2012 mais reste avec un PC global de suivi peu satisfaisant de 39%. Certes le suivi du BL lors du bilan initial est passé de 15% à 52% entre 2011-2012 et 2015, mais la mise en œuvre doit être optimisée. Concernant l'examen « ionogramme complet » sur Easily, le BL n'en fait pas partie, ce qui pourrait certainement expliquer cette augmentation de suivi moins conséquente par rapport aux examens faisant partie de l'ionogramme complet. De plus, si le bilan initial a un meilleur suivi pour la glycémie que pour le BL, ceci est essentiellement lié à la prescription systématique du bilan NL complet par les médecins généralistes lors de la visite arrivant. S'il s'avère en plus que le patient ait un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, un BL lui sera fait plus régulièrement, ce qui explique qu'annuellement le suivi de ce bilan chez les patients sous NL soit plus élevé (61%). En outre, certains patients détenus sur une longue période ont plus de risque de présenter des problèmes de santé induisant leur transfert à l'UHSI. Ce transfert donne lieu systématiquement à un bilan de santé général comprenant un BL, augmentant alors la fréquence de réalisation de cet examen.

L'ECG représente un paramètre qui a été mieux suivi depuis 2011-2012 (de 33% à 42%). Cependant, ce suivi reste insuffisant, alors qu'il est important. En effet, suivre régulièrement l'ECG du patient sous NL permet de détecter le plus tôt possible un éventuel allongement du QT qui est un facteur de risque de troubles cardiovasculaires. Il semblerait que ce taux reste faible en partie à cause du fait que la réalisation d'un ECG est plus difficile que celle d'un prélèvement sanguin. On pourrait penser que l'incarcération (particulièrement celles supérieures à 6 mois) permettrait une organisation plus simple des RDV et de la réalisation de l'ECG. Mais en pratique, cet examen reste compliqué à mettre en place pour l'équipe soignante. Cette difficulté de mise en œuvre et organisation des ECG était également rapportée par Frimas dans son étude de 2008 (70).

Ces améliorations de suivi de la fonction rénale, du ionogramme, de l'IMC, de la glycémie à jeun, des transaminases, du BL et de l'ECG reflètent certainement la prise de conscience

des médecins et des pharmaciens quant à l'importance de la mise en œuvre d'un bilan initial. Dans les bonnes pratiques, il avait été prévu que tout patient arrivant sous NL devait bénéficier d'un bilan type instauration à titre systématique. Celui-ci est prescrit à la visite arrivant par le médecin généraliste. Par ailleurs, le pharmacien qui valide les ordonnances vérifie leur mise en œuvre. A défaut, il intervient et demande la prescription d'un suivi thérapeutique.

La fréquence de suivi du poids est stable entre 2011-2012 et 2015 : on passe de 49% à 48%. Cependant il est important de noter que ce PC de suivi lors du bilan initial est très bon avec 82% en 2015. Lors de leur consultation arrivant, chaque patient est pesé mesuré, ce qui contribue à ces bons résultats. Le suivi du poids pour les patients qui séjournent plus d'un an doit être amélioré avec notamment une pesée régulière qui doit être tracée sur l'ordinateur du médecin psychiatre.

Le suivi de la pression artérielle représente le résultat le moins satisfaisant de l'étude. En effet en 2011-2012 le PC de suivi global de la PA était de 57%, en 2015 ce résultat a diminué à 39%. Au cours du bilan initial, 77% des patients avaient eu une mesure de leur PA en 2011-2012, contre 70% en 2015. Or, la chute de PC global entre les deux cohortes pourrait s'expliquer par le suivi annuel de la PA qui est passé de 72% à 28% de 2011-2012 à 2015. De plus, nous avons recueilli les résultats de mesure de la PA des patients à partir du logiciel utilisé par les psychiatres (Cortexte®) notamment lors d'une injection d'un NL retard. Adeline Moser avait déjà recueilli ces informations en 2012 et le suivi de la PA était supérieur par rapport à 2015. Nous pouvons donc également supposer que ce faible suivi de la PA en 2015 soit la conséquence d'un défaut de traçabilité des données qui ne sont pas enregistrées dans le dossier patient.

### **3. 2015 versus 2011-2012 sur les données en sous-groupes**

L'analyse en sous-groupes montre qu'un IMC >25, la présence de facteur de risque cardiovasculaire, l'association de plusieurs NL, le traitement par NL retard, l'hébergement au SMPR et l'utilisation de NL à visée antipsychotique sont des facteurs associés à une meilleure conformité du suivi des patients.

Lors de l'étude d'A Moser(1), tous les examens sauf l'IMC et la PA étaient significativement réalisés plus souvent pour les patients avec une durée de séjour supérieure à 2 ans. Ceci s'expliquait d'une part car cette cohorte prenait en compte les détenus de Saint-Quentin-Fallavier, qui héberge des détenus avec des peines plus longues qu'à la MA de Corbas. Un suivi au long cours peut être instauré car leur durée de peine est connue et forcément supérieure à 2 ans. Cela permet de mettre en place un suivi régulier et adapté au patient. Notre cohorte ne prenant en compte que les patients du site Lyon-Corbas, la moyenne de la durée de séjour est par conséquent plus petite que dans la cohorte d'A Moser.

Nous avons étudié l'influence de l'IMC sur le suivi clinique des patients. En 2015, le pourcentage de patients avec un IMC supérieur ou égal à 25 était de 42%. Les 10% restant correspondent aux patients pour lesquels il n'y avait aucune information quant à l'IMC dans leur dossier médical. Dans notre étude, le poids et l'IMC ont été les paramètres pour lesquels le suivi était meilleur chez les patients avec un IMC inférieur à 25, ce qui ne paraît pas logique au vu des risques qu'engendre un IMC trop élevé sur la santé. Cependant, le suivi des patients n'étant pas en surpoids n'est pas négligeable pour autant, car ils sont susceptibles de présenter une prise de poids majeure au cours de leur traitement. En effet, un faible IMC lors d'un traitement NL est un des facteurs prédisposant à une prise de poids plus importante (22). Les autres paramètres ont également été mieux suivis et plus particulièrement l'hémogramme, les transaminases et l'ionogramme. Pour ces patients avec un  $IMC > 25$ , il sera nécessaire d'insister auprès des médecins, notamment les psychiatres, sur l'importance de ce suivi.

Nous avons voulu savoir si la présence de facteurs de risque cardiovasculaire a influencé le suivi des patients sous NL. Les facteurs de risque sélectionnés ont été : le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, l'hypertension artérielle et les antécédents cardio-vasculaires. Il y a 42% des patients qui présentent au moins un facteur de risque en 2015. Parmi ces 25 patients, 3 (12%) sont diabétiques, 17 (68%) ont une dyslipidémie, 8 patients (32%) sont obèses et aucun n'a d'antécédent cardiovasculaire ni d'hypertension artérielle. En 2011-2012, A Moser démontrait que le fait de présenter au moins un facteur de risque augmentait significativement le suivi du BL. Cependant en 2015, aucune différence significative de suivi

de BL n'a été mise en évidence, au contraire de la glycémie à jeun qui, elle, s'est montrée statistiquement mieux suivie en cas de facteur de risque. Ce meilleur suivi de la glycémie à jeun semble provenir du fait que 3 patients soient diabétiques donc bénéficient d'un contrôle de leur glycémie beaucoup plus fréquent. En revanche la majorité des patients du sous-groupe présente une dyslipidémie, ce qui devrait se traduire par un meilleur suivi du BL chez ces patients là, ce qui n'est pas le cas. Le BL est donc un examen pour lequel les médecins ainsi que les pharmaciens doivent porter une attention particulière. L'étude P. Mackin (65) de 2007 présentait des résultats similaires à notre étude concernant le suivi des paramètres métaboliques des patients sous NL comme le poids. En effet, un suivi insuffisant de ces paramètres avait été mis en évidence chez les patients de cette étude ce qui avait poussé l'auteur à conclure sur l'importance de la diffusion des recommandations aux médecins et psychiatres. C'est également ce que l'on peut retrouver dans l'étude de R. Cotes (66) de 2015 qui avait également mis en évidence un suivi de la PA et du BL nécessitant d'être améliorés. Ici encore, la nécessité d'une sensibilisation intensive et prolongée des prescripteurs a été mise en évidence. Ces résultats rejoignent ceux de K-E Moeller en 2011 (67) mettant en évidence un meilleur suivi des patients sous NL présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, seulement la moitié des patients de l'étude de Moeller ne présentant pas de facteur de risque ont eu un suivi de leur BL. Cependant, l'étude démontre tout de même une forte hausse du suivi métabolique des patients sous NL suite aux publications de recommandations de l'ADA/APA, appuyant le fait que ces recommandations soient un outil indispensable pour l'optimisation du suivi des patients sous NL.

De plus, les autorités de Santé recommandent la pratique d'un ECG régulier uniquement lorsque le patient présente un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires : la réalisation annuelle de cet examen devient donc obligatoire. Le pourcentage moyen de suivi de l'ECG pour le sous-groupe de patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque devrait donc être plus élevé. Or, il n'atteint pas les 50%, il est donc nécessaire de mettre en place des actions afin d'améliorer la mise en œuvre de ce suivi. De plus, une kaliémie perturbée représente un risque cardiovasculaire au même titre que l'obésité ou la perturbation d'un bilan lipidique. Cependant, ce facteur n'est pas aussi « évident » et visible



par les médecins et pharmaciens car il nécessite une prise de sang et l'interprétation d'un ionogramme. Les facteurs de risques « évidents » tels que l'obésité, les dyslipidémies, le diabète ou encore l'hypertension artérielle sont donc plus faciles à dépister et garder en tête par les médecins que l'hyper ou hypokaliémie, ce qui peut expliquer ce faible suivi de l'ECG chez les patients sous NL en 2015.

La coprescription de plusieurs NL correspond à notre 4<sup>ème</sup> sous-groupe. Elle peut potentialiser les effets indésirables donc par conséquent devrait engendrer un meilleur suivi paraclinique des patients. A Moser n'avait mis en évidence aucune différence de suivi entre les patients avec une prescription d'un seul NL et ceux qui en prenaient plusieurs. Nous avons voulu réitérer ce test en 2015 pour voir si la situation avait évolué. En 2015, la coprescription de plusieurs NL a uniquement influencé de manière statistiquement significative le suivi des transaminases. Nous remarquons que même si les différences ne sont pas significatives pour le BL, l'hémogramme, l'ionogramme, la glycémie à jeun, la fonction rénale et l'ECG, les suivis sont tous meilleurs pour les patients présentant une coprescription de NL. Ces bons résultats sont encourageants et témoignent de l'implication des pharmaciens dans le suivi des patients sous NL. En effet, l'association de plusieurs NL constitue une interaction médicamenteuse à précaution d'emploi qui est signalée aux médecins après validation des ordonnances.

Nous avons voulu démontrer une éventuelle différence de suivi entre les patients sous NL avec une coprescription de médicaments torsadogènes (hors NL) et ceux qui n'en prennent pas. Seulement 4 patients (7%) prennent au moins un médicament susceptible d'induire des torsades de pointe (notamment la méthadone) en plus de leur(s) NL (ils étaient 25% en 2011-2012). Le suivi de cette petite portion de patients est globalement meilleur que pour les autres, mais aucune différence significative de suivi n'a été mise en évidence par nos tests du fait de l'effectif réduit. La différence de suivi n'avait pas non plus été mise en évidence dans l'étude de Frimas (70).

Le 6<sup>ème</sup> groupe de notre étude divise en deux sous-groupes les patients prenant un NL à libération prolongée et ceux prenant un NL à action immédiate. 10 patients (17%) sont sous NL retard dans notre étude, contre 22 (36%) dans l'étude d'A Moser. Lors de l'étude de

2015, une différence de suivi significative entre les deux sous-groupes a été mise en évidence pour l'ionogramme, la fonction rénale et l'ECG. Globalement en 2015, le suivi biologique des patients avec NL retard est excellent, avoisinant le 100% de conformité pour l'ionogramme, l'hémogramme, les transaminases, et la fonction rénale. Une des raisons pouvant expliquer cette différence, c'est qu'une à deux fois par mois, en fonction du rythme des injections, les patients ont eu un rendez-vous au SMPR pour l'administration de leur NL retard par le personnel soignant.

Concernant le SMPR, il a permis de réaliser notre 7<sup>ème</sup> groupe composé d'une part des patients qui ont déjà bénéficié au moins une fois d'un hébergement au SMPR, et d'autre part ceux qui n'y ont jamais été hébergé. En 2011-2012, ils étaient 25% à avoir bénéficié de ce séjour, contre 63% actuellement. Des différences de suivi ont été établies entre ces deux sous-groupes pour l'hémogramme, l'ionogramme, la glycémie à jeun et la fonction rénale. Pour ces 4 examens, les patients hébergés au moins une fois au SMPR ont été significativement mieux suivis, atteignant des valeurs de PC de suivi excellentes pour l'hémogramme, l'ionogramme et la fonction rénale. L'hébergement au SMPR favorise la proximité avec le détenu et donc la mise en œuvre des examens paracliniques tels que les bilans sanguins. Pour l'ECG, un peu moins d'un patient sur deux a pu en bénéficier.

Dans notre étude, nous avons choisi de créer deux sous-groupes qui n'avaient pas été étudiés en 2011-2012 : d'une part les patients prenant des NL à visée uniquement sédatif, et d'autre part les traitements NL antipsychotiques. 17 patients (28%) utilisaient des NL sédatifs uniquement. 100% de ces patients étaient sous Tercian® faible dose. Au final, nous avons pu observer une différence de suivi significative entre les deux sous-groupes pour le BL, l'hémogramme, les transaminases, l'ionogramme, la glycémie à jeun, la fonction rénale et l'ECG. Tous ces paramètres sont effectivement mieux suivis chez les patients prenant des NL à visée antipsychotique. Nous pouvons en conclure que la priorité a été donnée aux traitements antipsychotiques car par définition, ils correspondent à une administration d'une plus forte dose de NL que pour les stratégies thérapeutiques visant uniquement à la sédation du patient. Les médecins et pharmaciens ont préféré mettre l'accent sur le suivi des patients sous traitement antipsychotique en priorité. Une des pistes d'amélioration issue de notre étude pourrait être d'améliorer le suivi des patients sous NL à visée uniquement

sédative car ces médicaments ont un potentiel de toxicité équivalent qu'ils soient prescrits à visée antipsychotique ou à visée sédative.

Enfin, il est important de garder à l'esprit que certains examens n'ont peut-être pas été pratiqués ou pratiqués très en retard par rapport aux recommandations à cause du refus par le patient détenu de recevoir cet examen. En effet, la mobilisation des médecins et pharmaciens de la MA pour mieux suivre les patients détenus sous NL n'a de sens que si ceux-ci acceptent de réaliser ces examens et se présentent aux rendez-vous.

#### **4. Limites de l'étude**

De manière générale, les résultats de cette étude restent difficilement comparables à ceux de la population générale. En effet, le mode de vie carcéral correspond à un modèle clos, paraissant faciliter le suivi et son évaluation. En milieu carcéral, la population fait partie de milieux défavorisés socialement avec un niveau éducatif limité par rapport à la population générale. Cette population se soucie très peu de son état de santé. Les détenus arrivent alors à la MA avec un suivi médical médiocre et parfois sans prise de conscience de leurs propres comorbidités. Cette faible considération de leur état de santé et la difficulté des déplacements jusqu'à l'unité sanitaire expliquent un suivi de qualité plus limitée en comparaison à la population générale.

Rappelons également que les recommandations sur lesquelles nous nous sommes fixés pour calculer et apprécier la qualité de suivi paraclinique des patients diffèrent légèrement des recommandations officielles des autorités de santé. En effet, comme dit dans la partie *Patients et Méthode* paragraphe 3.2, A Moser avait optimisé ces recommandations afin de les adapter aux contraintes de la vie carcérale et également de palier au manque de recommandations officielles concernant certains examens comme l'ECG.

De plus, la limite à laquelle cette étude est confrontée dans la comparaison avec les données d'A Moser est que celle-ci avait choisi de ne pas prendre en compte les patients non psychotiques (donc sous NL à visée uniquement sédative). Ce sous-groupe étant inclus dans notre étude de 2015, nous avons pu voir que ces patients présentaient généralement

de faibles taux de suivi paraclinique, ce qui a pu faire baisser nos PC de suivi globaux alors que ce biais n'était pas présent dans l'étude d'A Moser en 2011-2012.

## **5. Le pharmacien dans le suivi des patients sous NL**

Pendant toute l'année 2011, 15,5% des 264 IP émises par les pharmaciens de la MA de Lyon-Corbas correspondaient à des demandes de suivi thérapeutique pour des patients sous NL. En 2015, 14,8% des 1445 IP concernaient le suivi des patients sous NL(74). Le nombre d'IP a considérablement augmenté entre 2011 et 2015 ce qui démontre de l'efficacité et de la sensibilisation des pharmaciens au suivi des patients sous NL, grâce, entre autres aux réunions de concertations médico-pharmaceutiques et à la mise en place de bonnes pratiques. D'autre part, la légère baisse de pourcentage d'IP concernant les demandes de suivi des patients sous NL de 2011 à 2015 semble prouver également la sensibilisation des médecins de la MA au suivi de ces patients. Cette sensibilisation semble être la conséquence de la sensibilisation des médecins quant à la toxicité des NL et à leur adhésion pour l'application des bonnes pratiques. Cette amélioration semble également être le fait de l'acceptation des interventions formulées par les pharmaciens quand un défaut d'exhaustivité de suivi est contrôlé par le pharmacien, voire quand une anomalie est détectée au cours de la validation des ordonnances. Le rôle du pharmacien dans le suivi des patients sous NL s'argumente également grâce à l'étude de Lee de 2016 (69). En effet, il démontrait le manque d'efficacité des alertes pop-up informatiques sur l'amélioration du suivi des patients sous NK lorsqu'elles ne sont pas couplées à l'intervention du pharmacien lors de la validation des ordonnances.

## **6. Perspectives**

Au terme de notre étude sur le suivi paraclinique des patients sous NL à la MA de Lyon-Corbas, nous avons identifié trois axes d'améliorations qui permettraient d'optimiser encore la qualité de ce suivi.

Selon les bonnes pratiques, certains examens sont à réaliser lors du bilan initial, puis au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois de traitement et enfin annuellement. Nous avons

pu constater grâce aux résultats listés dans le tableau 19 que ce suivi au 3<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois de traitement était peu respecté. Les examens concernés par cette stratégie de suivi sont le poids, l'IMC, la PA, le BL et la glycémie à jeun. Or, il semble que cette fréquence de réalisation des examens soit trop élevée et difficile à mettre en place d'un point de vue organisationnel. De plus, il n'est pas forcément nécessaire chez des patients ne présentant pas de troubles métaboliques ou de problème de poids. Cette étude peut donc permettre de proposer une nouvelle stratégie de suivi pour ces patients-là, proposant un suivi à l'initiation du traitement puis annuellement seulement. Les patients présentant des dyslipidémies ou un poids inadapté continueront quant à eux à être suivis selon les bonnes pratiques actuelles. Cet allègement du suivi métabolique pourrait permettre de diminuer le nombre d'interventions pharmaceutiques dues à un défaut d'exhaustivité du suivi métabolique, tout en priorisant les patients à suivre plus régulièrement.

Les résultats encourageants de cette étude nous permettent également de proposer une nouvelle sensibilisation des prescripteurs à la toxicité métabolique des NL. Cette nouvelle information insisterait sur le suivi des patients avec un  $IMC \geq 25$ , notamment concernant les paramètres métaboliques. L'analyse des études similaires à la nôtre réalisées par Mackin (65), Cotes (66) et Moeller (67) argumentent cette proposition car elles ont démontré un meilleur suivi des patients après sensibilisation ou information des prescripteurs.

Afin de suivre la réalisation de ces nouvelles propositions, une nouvelle étude rétrospective sur le suivi paraclinique des patients à la MA de Corbas pourrait être envisagée. L'idée de la réalisation d'un état des lieux de ce suivi tous les 4 ans pourrait permettre de maintenir les efforts des prescripteurs et des pharmaciens à toujours améliorer ce suivi. Les points à améliorer mis en évidence par notre étude sont la PA, le suivi métabolique dans son ensemble, et l'ECG. Ces trois points pourraient faire l'objet d'un focus lors de la prochaine étude de 2019 afin de contrôler l'amélioration de leur suivi. De plus, nous pourrions fixer comme objectif une amélioration du PC de suivi global de tous les examens. L'objectif serait qu'ils aient tous atteint la valeur de 50% d'ici fin 2019.

## **7. Conclusion**

Les résultats de notre étude sur le suivi paraclinique des patients sous NL à la MA de Lyon-Corbas sont encourageants. Les axes d'amélioration proposés en réunion de concertation médicopharmaceutique et appliqués depuis 2014 ont été effectifs et ont permis d'améliorer considérablement la qualité du suivi des patients sous NL. Ces bons résultats permettent ainsi de proposer de nouveaux axes d'amélioration et ainsi accroître encore la qualité de ce suivi.

Les neuroleptiques constituent la classe de médicaments la plus prescrite contre les symptômes positifs des états psychotiques comme la schizophrénie. Deux familles de neuroleptiques peuvent être distinguées : les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération et ceux de 2<sup>nde</sup> génération dits « atypiques ». Les effets indésirables liés à ces médicaments peuvent être neurologiques, métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques ou hépatiques. Face à ce risque d'effets indésirables, les autorités de santé Françaises ont publié des recommandations de suivi afin d'encadrer les différents examens à pratiquer chez un patient sous neuroleptiques ainsi que leur fréquence de réalisation. En 2012, Adeline Moser réalisait une étude rétrospective dressant un état des lieux du suivi paraclinique des détenus sous neuroleptiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de St Quentin Fallavier. Cette étude a montré un manque de suivi de ces patients au regard des recommandations nationales : seuls deux examens (Pression artérielle et fréquence cardiaque) étaient pratiqués avec un pourcentage de conformité aux recommandations supérieur à 50%. A la suite de ce constat, une proposition de suivi avec un rythme adapté à la vie en prison a été faite en réunion de concertation médicopharmaceutique et une fiche de recueil des données de suivi paraclinique des patients sous neuroleptique a été mise en place. Cette fiche, disponible dans le dossier médical, a permis de tracer le suivi pour chaque patient.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si les axes d'amélioration proposés en réunion de concertation médicopharmaceutique ont été effectivement appliqués depuis 2012 et ont permis d'améliorer la qualité du suivi des patients sous neuroleptiques.

Notre étude s'est donc intéressée aux patients sous neuroleptiques détenus à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas en 2015, et dont le traitement neuroleptique avait été commencé depuis au moins 6 mois. Nous avons collecté les données issues des dossiers médicaux afin de trouver les dates de réalisation des examens suivants : mesure du poids, calcul de l'IMC, pression artérielle, bilan lipidique, hémogramme, ionogramme, bilan hépatique, mesure de la glycémie à jeun, mesure de la fonction rénale et ECG. Afin d'apprécier la qualité du suivi de chaque patient et de chaque examen, nous avons mis en place un indicateur qualitatif : le pourcentage de conformité aux recommandations, correspondant au rapport de la fréquence de réalisation d'un examen sur la fréquence théorique à laquelle il aurait dû être réalisé. Le suivi d'un examen était qualifié d'insuffisant (si pourcentage de conformité inférieur à 25%) à excellent (pourcentage de conformité aux recommandations supérieur à 75%). Nous avons également voulu savoir si certains paramètres propres au détenu influençaient ce suivi. Des groupes de patients ont donc été mis en place en fonction des paramètres suivants : la durée d'incarcération du patient, l'IMC du patient, la présence de facteurs de risques chez ce patient, la prescription ou non de plusieurs neuroleptiques, la prise de neuroleptiques retard, l'hébergement au SMPR (unité sanitaire de niveau 2) et le fait d'être dans une situation d'instauration ou de poursuite de traitement neuroleptique extérieur. Un test du khi-2 avec une p-value fixée à <0.05 comme seuil de significativité a été réalisé afin de vérifier si des différences significatives de suivi ont été mises en évidence entre 2011 et 2015. Les pourcentages de conformité ont été analysés par examens paracliniques, par patient, et par groupe de patients. La variable qualitative utilisée et calculée était le pourcentage de conformité relativement aux recommandations.

En 2015, 8 des 10 paramètres étudiés ont un pourcentage de suivi moyen supérieur à 2011. De plus, l'hémogramme, le bilan hépatique, le ionogramme et la fonction rénale ont présenté un pourcentage de suivi supérieur à 50% en 2015. Notre étude démontre une amélioration de la fréquence de réalisation du bilan initial à chaque début de traitement neuroleptique, comme le recommandent les autorités de santé. Les tests de khi-2 réalisés sur les différents groupes de patients ont permis de déceler les conditions ayant influencé, de façon statistiquement significative, le suivi paraclinique des patients. Pour exemple, le ionogramme et la fonction rénale ont été suivis avec un pourcentage de conformité supérieur à 75% en 2015 et significativement mieux pour les patients ayant un neuroleptique retard ( $p=0.02$  pour les deux examens) ou ayant déjà séjourné au service médico-psychologique régional (respectivement  $p=0.003$  et  $p=0.008$  pour les deux examens) ou encore ne prenant pas de neuroleptique à visée uniquement sédatif ( $p<0.000$  pour les deux examens).

Notre cohorte de 2015 a permis de démontrer que les axes d'amélioration définis en réunion de concertation médicopharmaceutique suite à la première étude d'Adeline Moser ont eu un impact effectif sur le suivi des patients sous neuroleptique. Ces axes d'amélioration ont été mis en place grâce à des interventions pharmaceutiques effectuées lors de la validation des ordonnances. Toutefois il reste à optimiser encore le suivi de certains examens comme l'ECG pour prévenir le risque cardiovasculaire lié au traitement par neuroleptiques.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : LAWTON Philippe

Signature :



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**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **29 MAI 2017**

P/La Directrice et par délégation  
La Directrice adjointe  
Pr. ~~Stéphanie~~ **BRIANCON**



1. Moser A. Suivi paraclinique des patients sous neuroleptiques a la maison d'arrêt de lyon-corbas : bilan et propositions d'optimisation. Thèse d'exercice: pharmacie: Université Claude Bernard Lyon 1; 2014.
2. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 2005;2(4):282- 99.
3. Médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments> (06/01/2017)
4. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org> (06/01/2017)
5. Demily C, Franck N. Les neuroleptiques en médecine générale. Première partie : mode d'action et indications. Médecine. 2010;6(8):358- 61.
6. Lambert PA, Revol L. Classification of neuroleptics. Compr Psychiatry. 1969;10(1):50- 8.
7. Deniker P., Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. Confront Psychiatr. 1975;13:135- 53.
8. Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Psychotr Drugs. 1957;485- 501.
9. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. Compr Psychiatry. 1972;13(2):123- 31.
10. Colonna L, Petit M. Dictionnaire des neuroleptiques. 1989. (JB Baillière: Specia).
11. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 2005;2(4):1- 27.
12. Esposito E, Vanelle J-M. Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité ? Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2003;161(7):522- 7.
13. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. L'Encéphale. 2013;39 (4):189- 203.
14. Franck N. Neuroleptiques. [www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt](http://www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt) (10/10/2015)
15. Fève B. Effets métaboliques indésirables des antipsychotiques. Obésité. 2013;8(3):165- 73.
16. Saravane D. Troubles mentaux et mortalité. Eur Psychiatry. 2015;30(8):S7.
17. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=dyskin%C3%A9sie> (16/12/2016)

18. S. Thobois, E. Broussolle. Complications tardives des neuroleptiques. *Lett Neurol.* 2002;6(8).
19. Demily C, Franck N. Les neuroleptiques en médecine générale. Deuxième partie : effets indésirables et précautions d'emploi. *Médecine.* 2010;6(9):407- 15.
20. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(9):756- 65.
21. Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700615002389> (03/03/2016)
22. Y-C. Cottier, P. Berney, J. Desmeules. Effets métaboliques et endocriniens des antipsychotiques atypiques. *Rev Med Suisse.* 2003;(2432).
23. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale.* 2009;35(4):330- 9.
24. Richard D., Nemat J. La schizophrénie. *Monit Pharm.* 2014;2(3052):2- 16.
25. Scheen AJ, Gillain B, De Hert M. Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère: 1re partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes\*. *Médecine Mal Métaboliques.* 2010;4(1):93- 102.
26. VIDAL.fr. XEROQUEL LP 300 mg cp LP. [https://www.vidal.fr/Medicament/xeroquel\\_lp-104281.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/xeroquel_lp-104281.htm) (28/12/2016)
27. VIDAL.fr. SOLIAN 100 mg cp séc. <https://www.vidal.fr/Medicament/solian-15170.htm> (28/12/2016)
28. Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, Mourikis I, Soldatos C. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):92- 6.
29. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale.* 2014;40(1):86- 94.
30. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* 2003;89(11):1363- 72.
31. Richard D, Dejean C. Syndromes iatrogènes en psychiatrie. Allongement du QT et torsades de pointes. *Monit Hosp.* 2014;(266):19- 23.

32. Vaille C, Védie C, Azorin J-M. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2011;169(4):269- 75.
33. Girardin F, Gaspoz J. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. *Rev Médicale Suisse.* 2007;106(3):945- 8.
34. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe. *Actual Pharm.* 2016;55(554):23- 7.
35. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):48- 57.
36. Revue Prescrire - Petit manuel de Pharmacovigilance. <http://www.prescrire.org/fr/101/324/47316/0/PositionDetails.aspx> (28/12/2016)
37. CredibleMeds. QTDrugs Lists. <https://crediblemeds.org/new-drug-list/> (28/12/2016)
38. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, et al. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database. *Drug Saf.* 2013;36(6):467- 79.
39. Vidal - La base de données en ligne des prescripteurs médicaux. <https://www.vidal.fr/> (01/06/2017)
40. Haute Autorité de Santé - SULFARLEM. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1048369/fr/sulfarlem](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1048369/fr/sulfarlem) (29/12/2016)
41. Revue Prescrire, article en une, suite, taux de remboursement juin 2003. <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierBaisseRemboursementDiv.php> (29/12/2016)
42. Pathak A, Elghozi J-L, Fortrat J-O. Prise en charge de l'hypotension orthostatique - Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA). [http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus\\_d\\_experts\\_decembre\\_2014\\_SFHTA.pdf](http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf) (06/01/2017)
43. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. <http://lecrat.fr/> (06/01/2017)
44. Whyte A, Parker C. A review of the efficacy and tolerability of antipsychotic long-acting injections. *Prog Neurol Psychiatry.* 2016;20(4):22- 8.
45. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2012;139(1- 3):116- 28.

46. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res.* 2012;134(2):219- 25.
47. P. Haddad, T. Lambert, J. Lauriell. *Antipsychotic Long-acting Injections.* Oxford: Oxford University press; 2010.
48. VIDAL Hoptimal. MODECATE 125 mg/5 ml sol inj en flacon IM. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=11103#phard> (03/10/2016)
49. VIDAL Hoptimal. HALDOL® DECANOAS solution injectable. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=7919> (10/03/2016)
50. Janssen-france. HALDOL DECANOAS, solution injectable Halopéridol. [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:jyR6YfytmUEJ:https://www.janssen-france.fr/sites/janssen\\_franc\\_fr/files/HALDOL%2520DECANOAS%2520-%2520MENTIONS%2520LEGALES.pdf+%&cd=10&hl=fr&ct=clnk&gl=fr](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:jyR6YfytmUEJ:https://www.janssen-france.fr/sites/janssen_franc_fr/files/HALDOL%2520DECANOAS%2520-%2520MENTIONS%2520LEGALES.pdf+%&cd=10&hl=fr&ct=clnk&gl=fr) (10/03/2016)
51. VIDAL Hoptimal. CLOPIXOL ACTION SEMI-PROLONGEE 50 mg/ml sol inj . <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=4122> (10/03/2016)
52. Lundbeck. CLOPIXOL comprimés enrobés solutions buvable et injectables Reinscription 5 decembre 2007. [https://www.lundbeck.com/upload/fr/files/pdf/products/CLOPIXOL\\_comprimés\\_enrobés\\_solutions\\_buvable\\_et\\_injectables\\_Reinscription\\_5\\_decembre\\_2007\\_ACT.pdf](https://www.lundbeck.com/upload/fr/files/pdf/products/CLOPIXOL_comprimés_enrobés_solutions_buvable_et_injectables_Reinscription_5_decembre_2007_ACT.pdf) (10/03/2016)
53. VIDAL Hoptimal. CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/ml sol inj IM . <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=4120> (10/03/2016)
54. EMA. XEPLION, INN-paliperidone . [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002105/WC500103317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf) (10/03/2016)
55. VIDAL Hoptimal. XEPLION 150 mg susp inj LP. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=106106> (10/03/2016)
56. VIDAL Hoptimal. RISPERDALCONSTA LP 50 mg/2 ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=20934> (10/03/2016)
57. Janssen france. RISPERDAL CONSTA - Prescribing information. <http://www.janssencns.com/shared/product/risperdalconsta/prescribing-information.pdf>(10/03/2016)
58. EMA. ABILIFY MAINTENA, aripiprazole. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002755/WC500156111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf) (10/03/2016)

59. VIDAL Hoptimal. ABILIFY MAINTENA 400 mg pdre/solv p susp inj à libération prolongée. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=136118> (10/03/2016)
60. EMA. ZYPADHERA, INN-olanzapine. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000890/WC500054429.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf) (10/03/2016)
61. VIDAL Hoptimal. ZYPADHERA 405 mg pdre/solv p susp inj LP . <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=90709>(10/03/2016)
62. VIDAL Hoptimal. FLUANXOL LP 100 mg/1 ml sol inj IM. <http://vidalnet.chu-lyon.fr/showProduct.html?productId=6896>(10/03/2016)
63. HAS. Guide ALD n°23 « schizophrénies ». [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) (10/03/2016)
64. ANSM. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)(10/03/2016)
65. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HMO. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry*. 2007;7:28.
66. Cotes RO, de Nesnera A, Kelly M, Orsini K, Xie H, McHugo G, et al. Antipsychotic Cardiometabolic Side Effect Monitoring in a State Community Mental Health System. *Community Ment Health J*. 2015;51(6):685- 94.
67. Moeller KE, Rigler SK, Mayorga A, Nazir N, Shireman TI. Quality of monitoring for metabolic effects associated with second generation antipsychotics in patients with schizophrenia on public insurance. *Schizophr Res*. 2011;126(1- 3):117- 23.
68. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596- 601.
69. Lee J, Dalack GW, Casher MI, Eappen SA, Bostwick JR. Persistence of metabolic monitoring for psychiatry inpatients treated with second-generation antipsychotics utilizing a computer-based intervention. *J Clin Pharm Ther*. 2016.
70. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier J-M. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier. *L'Encéphale*. 2008;34(5):467- 76.
71. Ministère de la Justice. Les structures pénitentiaires. <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/ladministration-penitentiaire-10037/les-structures-penitentiaires-14557.html> ( 26.01. 2016).

72. Ministère de la Justice. Justice en région. Annuaire des établissements pénitentiaires. <http://www.annuaires.justice.gouv.fr/annuaires-12162/annuaire-des-etablissements-penitentiaires-22648.html> (26.01.2016)
73. Ministère de la Justice. Maison d'arrêt de Lyon-Corbas. [http://www.annuaires.justice.gouv.fr/art\\_pix/CD\\_Corbas.pdf](http://www.annuaires.justice.gouv.fr/art_pix/CD_Corbas.pdf) (26.01.2016)
74. Cabelguenne D, Picard C, Lalande L. Bilan d'activités des antennes pharmaceutiques - Bilan des dépenses médicamenteuses pour les prisons de Lyon et de St Quentin (Année 2015). 2015.
75. HAS. Table de l'indice de masse corporelle. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe\\_1\\_table\\_dindice\\_de\\_masse\\_corporelle.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_1_table_dindice_de_masse_corporelle.pdf) (29.02.2016)
76. Weissman E, Jackson C, Schooler N, Goetz R, Essock S. Monitoring metabolic side effects when initiating treatment with second-generation antipsychotic medication. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012;5(4):201- 7.
77. M. Smogur. Antipsychotiques et prise de poids. Pharmaflash. 2009;36(2):5- 8.
78. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine Mal Métaboliques. 2008;2(6):593- 9.
79. Asmar R. Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. Néphrologie Thérapeutique. 2007;3(4):163- 84.
80. CNIC. Concours de l'internat en pharmacie: valeurs biologiques usuelles. [http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes\\_biologiques\\_adultes\\_2009.pdf](http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf) (25.02.2016)
81. Association Française des Diabétiques. La glycémie : définition, taux normal, à jeun, après le repas... états et variation. <http://www.afd.asso.fr/diabetique/glycemie> (25.02.2016)
82. Fève B. Mécanismes des effets diabétoènes des médicaments antipsychotiques. Médecine Mal Métaboliques. 2015;9(3):249- 54.
83. Société Française de Biologie Clinique. Le guide des examens biologiques. [http://www.sfbc.asso.fr/sites/default/files/Guide%20exam%20bio%20\(5\)%2018-01-08.pdf](http://www.sfbc.asso.fr/sites/default/files/Guide%20exam%20bio%20(5)%2018-01-08.pdf) (25.02.2016)
84. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. <http://www.em-consulte.com/en/article/80216> (29/02/2016)
85. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. Actual Pharm. 2015;54(549):39- 41.

86. Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.23 - Hépatites aiguës  
médicamenteuses en bref.  
<http://www.prescrire.org/fr/101/325/47331/0/positiondetails.aspx> (13/03/2017)



**CONSEIL NATIONAL  
DE L'ORDRE DES PHARMACIENS**

4. avenue Ruysdaël  
F - 75379 Paris Cedex 08  
Tél. : 01 56 21 34 34 – Fax : 01 56 21 34 99



**CONFERENCE DES DOYENS  
DES FACULTES DE PHARMACIE  
DE FRANCE**

UFR Médecine et Pharmacie  
Place Saint Jacques  
F - 25030 Besançon Cedex  
Tél. : 03 81 66 55 43 – Fax : 03 81 66 56 55

Paris, le 3 juillet 2002

Mon Cher Confrère,

Garant de l'éthique et de la cohésion professionnelle rassemblant en son sein tous les métiers de la pharmacie, l'Ordre souhaite enregistrer les nouveaux diplômés. Cet enregistrement gratuit, réalisé indépendamment d'une quelconque activité, permettra notamment de mieux cerner la démographie pharmaceutique, et de faciliter les procédures d'inscription ultérieure.

Les statistiques obtenues grâce à ces enregistrements contribueront à fournir des données sur le devenir des diplômés et l'évolution des métiers de la pharmacie.

Il vous permettra également de recevoir gratuitement le journal de l'Ordre appelé "Lettre des nouvelles Pharmaceutiques", qui développe l'actualité juridique et professionnelle pharmaceutique.

Vous souhaitant un excellent début de carrière dans la profession pharmaceutique, nous vous prions d'agréer, Mon Cher Confrère, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Jean PARROT

Président du Conseil national de  
l'Ordre des Pharmaciens

Jean-François ROBERT

Président de la Conférence des  
Doyens des Facultés de  
Pharmacie de France



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.

**ABEL-COINDOZ Chloé**

**Suivi de patients sous médicaments neuroleptiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas : impact de la concertation médicopharmaceutique de 2011 à 2015.**

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

**RESUME**

Les neuroleptiques constituent la classe de médicaments la plus prescrite contre les symptômes positifs des états psychotiques comme la schizophrénie. Les effets indésirables liés à ces médicaments peuvent être neurologiques, métaboliques, cardio-vasculaires, hématologiques ou hépatiques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si les axes d'amélioration proposés en réunion de concertation médicopharmaceutique ont été effectivement appliqués depuis 2012 et ont permis d'améliorer la qualité du suivi des patients sous neuroleptiques.

En 2012, Adeline Moser réalisait une étude rétrospective dressant un état des lieux du suivi paraclinique des détenus sous neuroleptiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas et au centre pénitentiaire de St Quentin Fallavier. Cette étude a montré un manque de suivi de ces patients au regard des recommandations nationales. Notre étude s'est donc intéressée aux patients sous neuroleptiques détenus à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas en 2015, pour lesquels nous avons collecté les données issues des dossiers médicaux afin de trouver les dates de réalisation des examens paracliniques. Afin d'apprécier la qualité du suivi, nous avons mis en place un indicateur qualitatif : le pourcentage de conformité aux recommandations, correspondant au rapport de la fréquence de réalisation d'un examen sur la fréquence théorique à laquelle il aurait dû être réalisé.

Nous avons également voulu savoir si certains paramètres propres au détenu influençaient ce suivi. Des groupes de patients ont donc été mis en place en fonction de différents paramètres comme par exemple la durée d'incarcération du patient, la prise de neuroleptiques retard, ou encore l'hébergement au SMPR (unité sanitaire de niveau 2). Les pourcentages de conformité ont été analysés par examens paracliniques, par patient, et par groupe de patients. La variable qualitative utilisée et calculée était le pourcentage de conformité relativement aux recommandations.

Notre cohorte de 2015 a permis de démontrer que les axes d'amélioration définis en réunion de concertation médicopharmaceutique suite à la première étude d'Adeline Moser ont eu un impact effectif sur le suivi des patients sous neuroleptique. Ces axes d'amélioration ont été mis en place grâce à des interventions pharmaceutiques effectuées lors de la validation des ordonnances. Toutefois il reste à optimiser encore le suivi de certains examens comme l'ECG pour prévenir le risque cardiovasculaire lié au traitement par neuroleptiques.

**MOTS CLES**

Neuroleptiques, suivi thérapeutique, Prison, Intervention pharmaceutique

**JURY**

M. LAWTON Philippe, Docteur en pharmacie Professeur

Mme CABELGUENNE Delphine, Pharmacien PH PhD

M. GIRET Guillaume, Médecin psychiatre PH

M. OEHLER Julien, Docteur en pharmacie

Mme PICARD Camille, Pharmacien assistante spécialiste

**DATE DE SOUTENANCE**

29 Juin 2017

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

316 chemin du pré rond, 69700 Montagny