

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Association des médicaments correcteurs anticholinergiques aux  
antipsychotiques de seconde génération prescrits dans le cadre  
des troubles schizophréniques : une revue de la littérature.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2022 à 15h30

au Pôle Formation

**par Adrien SMOLNIK**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**

**Assesseur :**

**Madame la Docteure Déborah SEBBANE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Alexandre POUCHET**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	4
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	6
<b>TABLE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>MÉTHODE</b> .....	14
<b>CADRE THÉORIQUE</b> .....	17
I) <b>RAPPELS HISTORIQUES ET CLINIQUES</b> .....	18
1)  DE L'HISTOIRE À AUJOURD'HUI .....	18
2)  CLINIQUE DES SYNDROMES EXTRA-PYRAMIDAUX.....	25
II) <b>RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES</b> .....	31
1)  LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE .....	31
2)  MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES ASSOCIÉS AUX EFFETS INDÉSIRABLES EXTRA-PYRAMIDAUX.....	38
III) <b>CLASSES THÉRAPEUTIQUES CONCERNÉES</b> .....	42
1)  PHARMACOPÉE ANTIPSYCHOTIQUE ACTUELLE .....	42
2)  PHARMACOPÉE CORRECTRICE ACTUELLE .....	47
<b>RÉSULTATS</b> .....	51
I) <b>DONNÉES ISSUES DE LA LITTÉRATURE ÉTRANGÈRE</b> .....	53
II) <b>DONNÉES ISSUES DE LA LITTÉRATURE FRANÇAISE</b> .....	71

<b>DISCUSSION</b> .....	78
I) POINTS FORTS ET LIMITES DE NOTRE ÉTUDE .....	79
II) PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS .....	82
III) IMPACT COGNITIF DES MOLÉCULES ANTICHOLINERGIQUES .....	84
IV) AUTRES SYNDROMES MOTEURS SECONDAIRES.....	85
<b>CONCLUSION</b> .....	88
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	91
<b>ANNEXES</b> .....	95
ANNEXE 1 : Anatomie du système nerveux central .....	96
ANNEXE 2 : Critères diagnostiques de la schizophrénie (DSM-V).....	97
ANNEXE 3 : Médicaments antipsychotiques disponibles en France .....	98
ANNEXE 4 : Guide ALD 23 « Schizophrénies » (HAS) .....	101
ANNEXE 5 : Échelle d'évaluation des symptômes extra-pyramidaux .....	112

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Diagramme de flux illustrant la méthodologie de recherche.....	16
Figure 2 : Étoile de Liège de l'halopéridol (HALDOL®).....	20
Figure 3 : Classification clinique de DENIKER et GINESTET .....	21
Figure 4 : Classification chimique des molécules antipsychotiques.....	24
Figure 5 : Illustration de la chronologie d'apparition des effets indésirables extra-pyramidaux après instauration d'un traitement antipsychotique.....	26
Figure 6 : Structure chimique organique de la dopamine.....	31
Figure 7 : Répartition anatomique des récepteurs dopaminergiques .....	33
Figure 8 : Représentation des quatre voies dopaminergiques principales.....	35
Figure 9 : Degrés d'affinité des différents agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux, selon la constante de dissociation inhibitrice $K_i$ exprimée en nanomoles.....	45
Figure 10 : Blobbogramme relatif à l'usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon HUHN <i>et al.</i> .....	55
Figure 11 : Blobbogramme relatif à l'usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon LEUCHT <i>et al.</i> .....	57
Figure 12 : Blobbogramme relatif à l'usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon RUMMEL-KLUGE <i>et al.</i> .....	59
Figure 13 : Blobbogramme relatif au scorage de la Simpson-Angus Scale, selon RUMMEL-KLUGE <i>et al.</i> .....	61

**Figure 14 : Fréquence des monothérapies, des polythérapies et des co-prescriptions de médicaments correcteurs anticholinergiques en fonction du médicament antipsychotique atypique donné, selon BROEKEMA *et al.* ..... 66**

**Figure 15 : Illustration des disparités régionales danoises en termes de démographie médicale et de recours aux traitements correcteurs anticholinergiques, selon PRISTED *et al.*..... 69**

**Figure 16 : Comparaison des antipsychotiques en fonction des co-prescriptions psychotropes et correctrices, selon BRET *et al.* ..... 75**

# TABLE DES ABRÉVIATIONS

**AIS** : *Anticholinergic Impregnation Scale*

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ATUn** : Autorisation Temporaire d'Usage nominative

**BAS** : *Barnes' Akathisia Scale*

**BPRS** : *Brief Psychiatric Rating Scale*

**CIM-9** : Classification Internationale des Maladies - 9<sup>ème</sup> édition

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies - 10<sup>ème</sup> édition

**DSM-IV** : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Fourth edition*

**DSM-V** : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Fifth edition*

**EPP** : Évaluation des Pratiques Professionnelles

**ESRS** : *Extrapyramidal Symptom Rating Scale*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**MeSH** : *Medical Subject Headings*

**PANSS** : *Positive and Negative Syndrome Scale*

**SAS** : *Simpson-Angus Scale*

**SMR** : Service Médical Rendu

# **INTRODUCTION**

Dès 1952, la commercialisation de la chlorpromazine (Largactil®) et le développement des neuroleptiques ont bouleversé la prise en charge des patients souffrant de troubles psychotiques. Le rôle de ces neuroleptiques dans la désinstitutionalisation des « asiles d'aliénés » n'est plus à démontrer, et le pronostic évolutif de certains troubles psychotiques chroniques comme la schizophrénie s'est vu considérablement modifié **(1)**. Bénéficiant des travaux sur la dopamine du neurobiologiste suédois Arvid Emil CARLSSON en 1963, ils ont très largement constitué un instrument d'investigation privilégié de la physiopathologie de ces troubles. C'est en 1966 que le pharmacologue néerlandais Jacques VAN ROSSUM a formulé l'idée que les symptômes rencontrés dans la schizophrénie seraient causés par un dysfonctionnement de la neurotransmission dopaminergique cérébrale **(2)**. Une hyperdopaminergie dans certaines zones cérébrales serait responsable des hallucinations, des idées délirantes et plus généralement des symptômes dits « positifs » de la schizophrénie, alors qu'une hypodopaminergie dans d'autres zones occasionnerait les symptômes dits « négatifs » de la maladie, c'est-à-dire les altérations motivationnelles et exécutives. Cette explication neurobiochimique, ou hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, sera étayée par des observations empiriques et par l'établissement d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs à la dopamine des neurones centraux.

Cette action réductrice sur les hallucinations et le délire est une des cinq caractéristiques propres à la substance neuroleptique que les psychiatres Jean DELAY et Pierre DENIKER se sont proposés de définir en 1957 **(3)**. Selon eux, l'action sous-corticale dominante du neuroleptique doit permettre d'induire un état

d'indifférence psychomotrice et émotionnelle sans action hypnotique et de calmer les états d'agitation ou d'agressivité. La propriété du médicament neuroleptique à créer des effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs est également retenue dans cette définition initiale, laissant suggérer leur nécessité dans la cure chimique. L'ensemble des médicaments antipsychotiques de première génération, aussi appelés neuroleptiques typiques, répond à cette définition avec toutefois des effets latéraux neurologiques et neurovégétatifs variables en fonction des molécules.

L'avènement d'une autre catégorie de médicaments antipsychotiques dits « atypiques » – aussi improprement appelés neuroleptiques de seconde génération – et leur commercialisation dans les années 1990 ont constitué une source d'espoir tant pour les cliniciens que pour les patients. Ces médicaments sont réputés allier une efficacité équivalente sur les symptômes psychotiques et une meilleure tolérance neurologique (4), si bien qu'en proposant une molécule de seconde génération à son patient, le clinicien espère aujourd'hui une maîtrise efficace des symptômes schizophréniques avec une moindre occurrence d'évènements latéraux extra-pyramidaux, et par là une meilleure observance thérapeutique ainsi qu'une meilleure qualité de vie (5). Une modification dans le paradigme initiale s'opère et l'induction d'un syndrome extra-pyramidal par la molécule antipsychotique devient donc moins un critère thérapeutique qu'un effet indésirable qu'il convient de maîtriser.

Face au syndrome extra-pyramidal induit par les médicaments antipsychotiques, les psychiatres peuvent être amenés à proposer et prescrire des médicaments « correcteurs » : ceux-ci sont représentés par la classe des médicaments anticholinergiques dont l'action pharmacologique est à la fois centrale et périphérique. Le chlorhydrate de trihexiphéridyle (Artane®, Parkinane LP®) a été le

premier anticholinergique de synthèse commercialisé en France à partir d'Avril 1952 et deux autres molécules anticholinergiques bénéficient à ce jour d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication thérapeutique « syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques » : il s'agit du chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®) et du chlorhydrate de bipéridène (Akineton LP®). Le Service Médical Rendu (SMR) de ces trois médicaments est évalué comme important dans cette même indication. Il est aujourd'hui admis que ces molécules correctrices ne doivent jamais être prescrites d'emblée en association avec un médicament antipsychotique **(6)**. Elles ne sont pas non plus indiquées dans le traitement des dyskinésies tardives, et leur inefficacité sur certains symptômes extra-pyramidaux comme l'akathisie ou la tachykinésie est également bien établie **(4)**. Enfin, leur impact délétère sur les fonctions cognitives est connu et bien documenté **(7,8)**.

À l'heure des soins de réhabilitation psychosociale et des techniques de remédiation cognitive, la réévaluation fréquente de leur tolérance et de l'indication dans laquelle leur prescription se justifie devrait être systématique et régulière. D'autre part, la plus faible propension des médicaments antipsychotiques atypiques à induire des effets indésirables neurologiques supposerait une plus faible fréquence d'association à ces molécules anticholinergique de synthèse. Pourtant, dans la pratique clinique courante, il n'est pas rare de constater leur association aux médicaments antipsychotiques de seconde génération. Leur cible thérapeutique semble assez mal documentée dans les dossiers médicaux et leur administration, volontiers chronique. Des recommandations officielles actualisées de bonnes pratiques concernant la prescription des médicaments correcteurs anticholinergiques

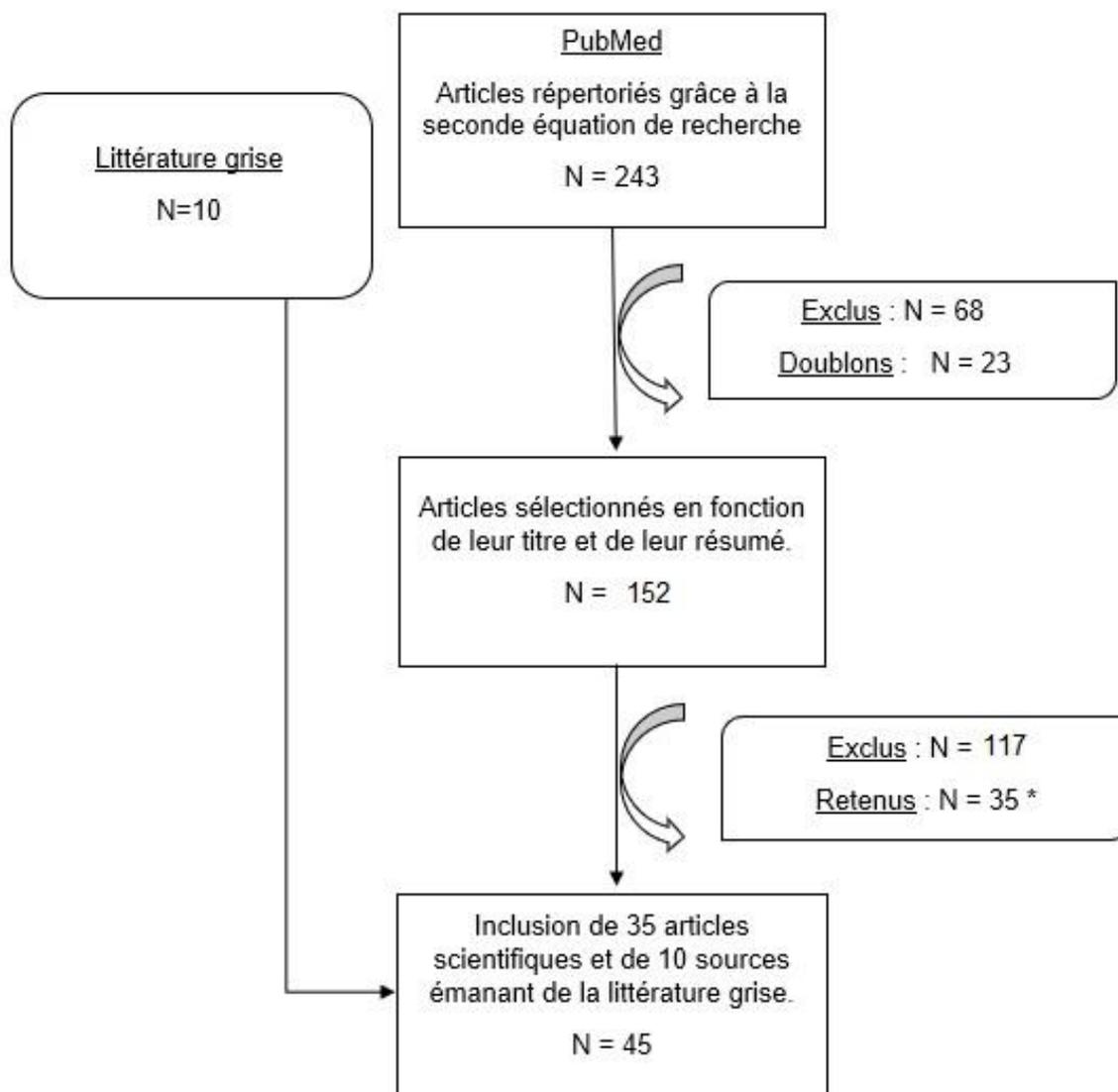
font défaut et les stratégies pharmacologiques alternatives de maîtrise des symptômes extra-pyramidaux iatrogènes semblent insuffisamment appliquées des praticiens.

Cette revue exhaustive se propose d'interroger la littérature scientifique traitant des aspects quantitatifs et qualitatifs du recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques dans le traitement des troubles extra-pyramidaux induits par les médicaments antipsychotiques de seconde génération, prescrits dans le cadre des troubles schizophréniques. Aussi, après avoir exposé notre méthodologie et rappelé le cadre théorique au sein duquel notre travail s'inscrit, nous présenterons l'état de l'art que nous discuterons ensuite dans une partie dédiée. Nos conclusions s'axeront enfin autour de propositions concrètes et officieuses en rapport avec la prise en charge thérapeutique des manifestations motrices iatrogènes dont il est question.

# MÉTHODE

Nous avons réalisé deux séquences de recherche successives sur PubMed en Juin 2022. Une première équation de recherche a utilisé les termes MeSH anglo-saxons [(antipsychotic agents) OU (dopaminergic antagonists)] ET [(cholinergic agents) OU (cholinergic antagonists)] : celle-ci a généré mille deux-cent trente références, et les premières pages de résultats concernaient presque exclusivement une littérature scientifique en rapport avec les processus neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson ou les troubles du comportement du sujet âgé et dément. Inspirée de la première, une seconde équation a inclus le terme MeSH (schizophrenia) et exclu les termes MeSH (dementia) et (Parkinsons disease) : deux-cent quarante-trois sources ont ainsi été évaluées selon leur titre et leur résumé. Soixante-huit autres références trop éloignées de la question d'étude ont été exclues sur la base de leur titre et de leur résumé, vingt-trois doublons également. Une lecture intégrale des cent cinquante-deux articles restants a permis d'en sélectionner trente-cinq afin de constituer la bibliographie de ce travail (**Figure 1**). À ces articles scientifiques s'ajoute une littérature grise composée de dix références : celle-ci a permis de recueillir et d'étayer les données théoriques historiques, physiopathologiques et pharmacologiques. Quarante-cinq références ont donc été incluses dans la bibliographie de cette revue de la littérature.

La base de données Thériaque ainsi que celle du Vidal® et du réseau PIC ont été utilisées, et certains aspects historiques ont pu être précisés grâce au moteur de recherche *Encyclopedia Universalis*. Les schématisations et illustrations proviennent autant d'articles que de banques d'images informatiques ; toutes sont libres de droit.



\* dont trois méta-analyses, trois études observationnelles descriptives transversales monocentriques, une étude observationnelle descriptive transversale multicentrique, deux études observationnelles analytiques dont une de type cas-témoins, deux évaluations des pratiques professionnelles.

**Figure 1 : Diagramme de flux illustrant la méthodologie de recherche**

## **CADRE THÉORIQUE**

## I) RAPPELS HISTORIQUES ET CLINIQUES :

### 1) DE L'HISTOIRE À AUJOURD'HUI

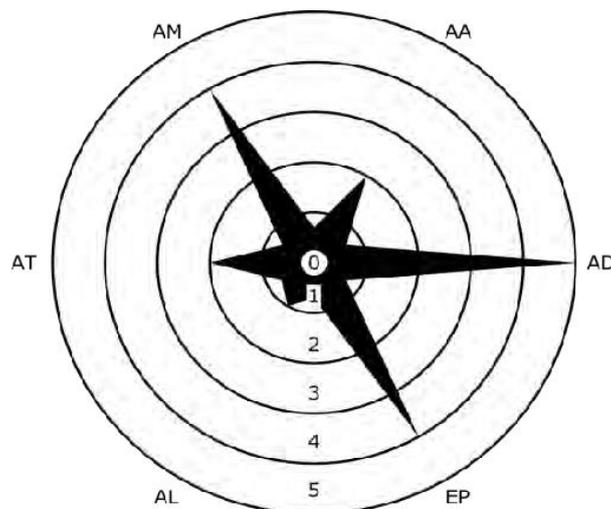
En 1950, Henri LABORIT, chirurgien de la Navale, recherche avec l'anesthésiste Pierre HUGUENARD la combinaison idéale de différents médicaments afin de mettre au point un « cocktail lytique » permettant de prévenir le choc opératoire en inhibant le système nerveux autonome. Ils ont obtenu des échantillons d'une molécule synthétisée par le groupe pharmaceutique français Rhône-Poulenc afin d'en évaluer l'intérêt lors d'une intervention chirurgicale. Constatant des patients « détendus » à leur réveil, il a évoqué la chlorpromazine à ses confrères psychiatres de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce : son efficacité sur l'état d'excitation maniaque dont souffrait un patient qui y était « interné » a marqué, dès janvier 1952, un tournant historique dans la maîtrise pharmacologique de l'agitation, puis dans la prise en charge thérapeutique des troubles psychotiques aigus et chroniques **(9)**. Sa commercialisation a d'ailleurs été effective en octobre de la même année sous le nom princeps Largactil®.

Certains auteurs comme l'universitaire Jean-Noël MISSA préfèrent insister sur l'année 1957 et les recherches du pharmacologue belge Paul JANSSEN comme point de départ de l'avènement de la psychopharmacologie **(1)**. Fils du fondateur de la firme pharmaceutique du même nom, il a synthétisé et testé sur des modèles animaux plus d'un millier de molécules neuroleptiques, toutes baptisées par le suffixe « Research » suivi d'un numéro à quatre chiffres. Le « R-1625 », mieux connu sous le nom d'halopéridol, a été administré expérimentalement à l'Homme en 1958, d'abord à

la clinique psychiatrique de l'université de Liège puis à l'asile de Dave près de Namur. Un premier symposium international lui a été consacré en septembre 1959 à Beerse en Belgique : les psychiatres y ont témoigné de son efficacité dans le traitement de l'agitation psychomotrice, des hallucinations, des symptômes maniaques et des tendances impulsives et agressives d'origine psychopathique **(1)**. Cette molécule a été commercialisée en France sous le nom princeps Haldol® dès le 19 janvier 1960.

À partir de 1963, les travaux sur la dopamine d'Arvid Emil CARLSSON ont ouvert la voie aux recherches du neuropharmacologue canadien Philip SEEMAN qui a mis en évidence, en 1974, l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour un certain type de récepteurs neuronaux à la dopamine **(10)** : les récepteurs dopaminergiques de type D2. Confrontées au corollaire empirique des états délirants aigus induits par les amphétamines, on peut très aisément imaginer que ces découvertes ont suscité l'enthousiasme des cliniciens et des chercheurs tant elles ont pu corroborer la théorie dopaminergique de la schizophrénie. Cet enthousiasme se devine au travers des différentes classifications cliniques des neuroleptiques qui se sont succédé à partir de 1960. Sur la base de l'observation des effets d'un des dérivés de la chlorpromazine – la prochlorpérazine – dans la schizophrénie catatonique, les neuropsychiatres Paul BROUSSOLE et Monique DUBOR ont rapporté pour la première fois en 1956 un effet excitomoteur des neuroleptiques qu'ils ont qualifié de « désinhibiteur ». En 1960, LAMBERT et REVOL ont proposé une première classification bi-axiale de ces médicaments, les répartissant d'un pôle « sédatif » à un pôle « incisif ». Le potentiel extra-pyramidal des neuroleptiques n'a été modélisé pour la première fois qu'en 1972 par le Professeur BOBON et son équipe qui ont classé chaque molécule disponible selon

cinq autres potentialités principales sur une étoile à six branches : « l'étoile de Liège » **(Figure 2)**. Quatre ans plus tard, en 1976, Pierre DENIKER et Daniel GINESTET ont repris la classification bi-axiale de leurs prédécesseurs qu'ils ont corrélée aux effets latéraux neurologiques et neurovégétatifs des neuroleptiques **(Figure 3)**. En 1978, la classification de COLONNA et PETIT, sans prendre en compte les effets extra-pyramidaux de ces substances, a opposé les « neuroleptiques monopolaires » responsables d'une sédation dose-dépendante, aux « neuroleptiques bipolaires » stimulants et désinhibiteurs à faible posologie, sédatifs et incisifs à des posologies plus élevées **(4)**.



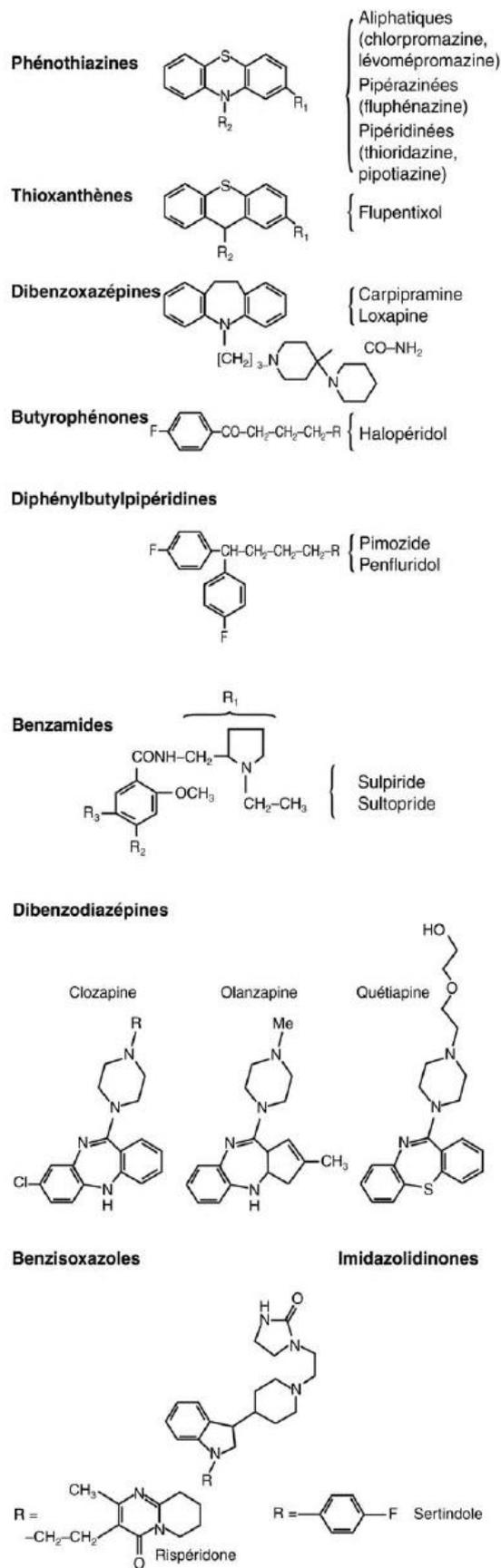
**Figure 2 : Étoile de Liège de l'halopéridol (HALDOL®) (4)**  
[AM, anti-maniaque ; AA, anti-autistique ; AD, anti-délirant ;  
EP, extra-pyramidal ; AL, adrénolytique ; AT, ataraxique]



alors en compétition avec la molécule antipsychotique au niveau de son site de liaison et « modulerait » son action de manière différente selon les régions cérébrales et les voies dopaminergiques impliquées. Outre cette activité anti-sérotoninergique discriminante, les médicaments antipsychotiques atypiques possèdent tous à des degrés divers – comme les neuroleptiques typiques – des propriétés « latérales » anticholinergiques, antihistaminiques et  $\alpha$ -adrénoLytiques responsables de certains effets indésirables de classe **(12)**. Dans le but de définir l'atypicité ou la typicité d'une molécule antipsychotique donnée, le psychiatre américain Donald MELTZER a proposé d'utiliser le rapport du taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> sur celui des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> : les neuroleptiques typiques qui combindraient un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec un fort taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> auraient un rapport inférieur à 1, alors que les antipsychotiques atypiques auraient un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques plus important que celui des récepteurs dopaminergiques **(10)**. Bien que marqué, l'antagonisme des récepteurs 5HT<sub>2</sub> – comme cette classification – ne permet pas à lui seul de définir le caractère atypique d'une molécule antipsychotique. L'exemple de l'amisulpride (Solian®) réputé pour sa bonne tolérance neurologique et qui ne dispose que d'une très faible activité antisérotoninergique **(4)**, sera repris dans le corps de ce travail.

La contribution des sciences fondamentales et de la chimie organique a permis de proposer une classification de l'ensemble de la pharmacopée antipsychotique, basée sur la structure chimique organique des molécules **(Figure 4)**. Dans la mesure où cette formule seule ne permet pas d'expliquer l'ensemble des propriétés de la molécule considérée, l'intérêt d'une telle classification réside dans sa

confrontation aux différentes classifications empiriques proposées au début de ce chapitre, chaque « famille chimique » individualisée possédant des propriétés clinico-neurobiochimiques communes dites « de classe » **(4)** qui permettent d'éclairer leurs propriétés cliniques et pharmacologiques. À titre d'exemple, nous pouvons évoquer les phénothiazines aliphatiques comme la lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>) ou la cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>) qui possèdent des potentialités anticholinergiques et  $\alpha$ -adrénergiques importantes et dose-dépendantes, leur conférant d'excellentes propriétés anxiolytiques et sédatives utiles dans les situations cliniques d'instabilité ou d'agitation psycho-motrice. Nous pouvons également citer le sulpiride (Dogmatil<sup>®</sup>) et l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>) composant la classe des benzamides, qui se caractérise par une activité antagoniste élective des récepteurs dopaminergiques de sous-type D2 et D3 – eux-mêmes préférentiellement localisés au niveau des structures limbiques – ainsi que par une activité dite « bipolaire » par COLONNA et PETIT, c'est-à-dire désinhibitrice à faible posologie.

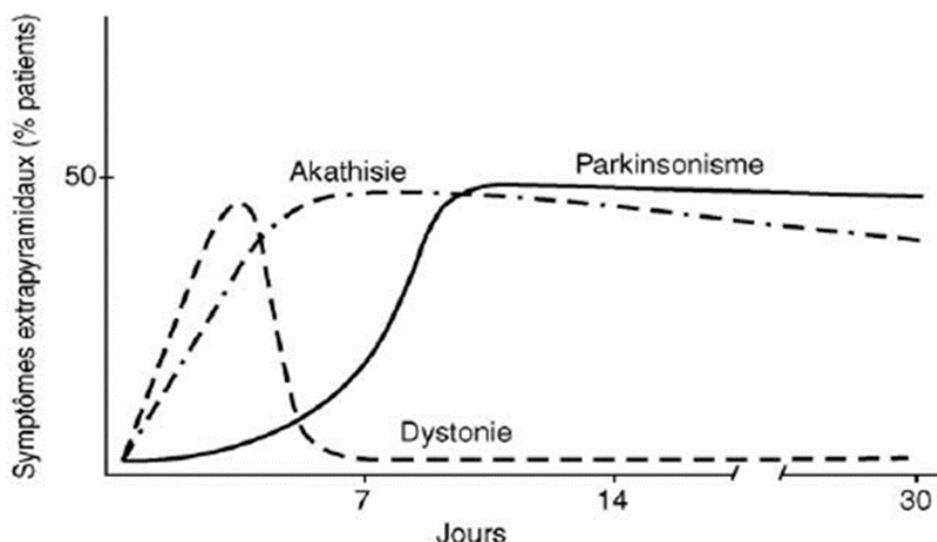


**Figure 4 : Classification chimique organique des molécules antipsychotiques (10)**

## 2) CLINIQUE DES SYNDROMES EXTRA-PYRAMIDAUX (4,13,14)

On parle de syndrome extra-pyramidal pour désigner l'ensemble des symptômes et signes résultants d'un dysfonctionnement du système du même nom : le système extra-pyramidal. En pratique, il constitue un ensemble de syndromes moteurs où l'on classe d'une part le syndrome parkinsonien, d'autre part les mouvements involontaires que sont la dyskinésie aiguë, l'akathisie et les dyskinésies tardives. Les symptômes extrapyramidaux incluant la dyskinésie aiguë, l'akathisie et le syndrome parkinsonien apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs de type D2 au niveau du striatum dépasse 80 % **(12)**. Les dyskinésies tardives répondent à un autre mécanisme physiopathologique que nous détaillerons plus loin.

Tous les médicaments antipsychotiques sont susceptibles d'induire ces effets indésirables extra-pyramidaux. D'autres molécules psychotropes ainsi que certains médicaments inhibiteurs calciques, anti-arythmiques, anti-infectieux ou anti-cancéreux sont pourvoyeurs de syndromes extrapyramidaux iatrogènes **(16)**. Très schématiquement, la temporalité de leur survenue en fonction du moment de l'instauration du traitement antipsychotique peut orienter sur leur nature. Ainsi, « à l'effet sédatif initial s'associe parfois les dyskinésies aiguës et l'akathisie, à l'effet antipsychotique peut s'associer le syndrome parkinsonien et l'akathisie, à un effet désinhibiteur éventuel s'associent parfois les dyskinésies tardives *[sic]* ». **(10)** **(Figure 8)**.



**Figure 5** : Illustration de la chronologie d'apparition des effets indésirables après instauration d'un traitement antipsychotique (10)

#### a. LE SYNDROME PARKINSONIEN (13)

Le syndrome parkinsonien, parfois appelé parkinsonisme, se définit par une triade clinique qui associe l'akinésie, la rigidité et le tremblement.

- L'akinésie définit la réduction d'amplitude et surtout la lenteur d'initiation des gestes. Elle se manifeste surtout pour les mouvements automatiques, comme la mimique faciale ou le clignement palpébral par exemple. Pour le dire autrement, les mouvements sont plus rares mais aussi plus lents, le faciès moins expressif et parfois figé. Cette lenteur du mouvement peut affecter les actes de la vie quotidienne.
- La rigidité s'objective par la résistance aux mouvements passifs imposés aux membres du patient par le clinicien. La meilleure illustration sémiologique de cette rigidité réside dans le « phénomène de la roue dentée » : il caractérise une rigidité plastique, en tuyau de plomb, qui cède par à coup. Cette rigidité prédomine généralement sur les muscles fléchisseurs et peut donner au sujet une attitude

camptocormique, c'est-à-dire une posture axiale fléchie et penchée vers l'avant. Elle peut être douloureuse.

- Le tremblement d'origine extra-pyramidal est typiquement un tremblement de repos, de basse fréquence c'est-à-dire assez lent. Inconstant, il mime un mouvement d'émiettement aux membres supérieurs sur lesquels il siège préférentiellement. D'autres signes cliniques peuvent s'y associer, mais leur valeur diagnostique est moindre. On peut par exemple citer la dysarthrie ou encore l'hypercrinie sébacée qui caractérise un aspect luisant et cireux de la peau du visage.

Le syndrome parkinsonien induit par les traitements antipsychotiques est à prédominance akinéto-rigide, c'est-à-dire avec une akinésie et une rigidité plus marquée. Bien qu'inconstant, le tremblement de repos peut être bilatéral quand il est présent. Il peut aussi s'accompagner d'autres mouvements involontaires comme les tremblements posturaux ou d'attitude qui ne seront pas détaillés ici. La littérature décrit des facteurs de risque individuels à son apparition : l'âge avancé, le sexe féminin, la carence en fer et les troubles cognitifs pré-existants **(13)**.

## b. LA DYSKINÉSIE AIGUË

La dyskésie aiguë représente un tableau de contracture musculaire, le plus souvent au niveau de l'extrémité céphalique avec un trismus, des contractures oro-mandibulaires, un blépharospasme ou des crises oculogyres. Plus rarement, il s'agit d'un tableau de contracture musculaire axial : l'opisthotonos. Elle s'observe généralement à l'initiation d'un traitement médicamenteux antipsychotique ou lors d'une augmentation de sa posologie. Leur traitement repose sur l'administration d'une

molécule anticholinergique par voie intra-musculaire – le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®) et l'ajustement posologique du traitement pharmacologique antipsychotique **(4)**.

### c. L'AKATHISIE

Le terme « akathisie » dérive du verbe grec *khatizô* qui signifie « faire asseoir ». Le préfixe -a privatif confère ainsi l'idée de « ne pas pouvoir faire asseoir », ce qui implique la notion d'un mouvement perpétuel et incessant. En effet, elle désigne l'incapacité de garder une position avec une sensation angoissante d'impatience. Associée à la tachykinésie qui désigne une déambulation anxieuse avec besoin incoercible de mouvement, elle forme ce que l'on appelle le syndrome hyperkinétique. Dans la plupart des cas, l'akathisie est connue – et se retrouve – sous sa forme aiguë, mais des formes chroniques et tardives ont été décrites : la caractéristique chronique de l'akathisie est définie par la persistance de celle-ci plus de trois mois après la dernière modification posologique du médicament antipsychotique incriminé, et la caractéristique tardive par un début trois mois ou plus après l'instauration d'un médicament antipsychotique et/ou sa majoration posologique **(17)**. Potentiellement confondue avec une anxiété ou une agitation psycho-motrice, son diagnostic peut être difficile dans la mesure où il fait aussi intervenir la subjectivité et le vécu du patient en rapport avec une sensation désagréable d'agitation intérieure. La définition du syndrome des jambes sans repos se base sur des critères temporels de rythmicité circadienne et constitue un autre diagnostic différentiel **(17)**. Les facteurs précipitants qui lui sont associés sont en rapport avec des posologies élevées de médicaments antipsychotiques et/ou une augmentation trop rapide de leurs posologies et les

facteurs de risque individuels cités dans la littérature seraient les mêmes que ceux que nous avons évoqués pour le syndrome parkinsonien **(13)**. Son traitement repose sur l'administration *per os* de benzodiazépines ou de  $\beta$ -bloquants non cardio-sélectifs, et les anticholinergiques de synthèse ne sont pas indiqués **(4)**.

#### d. LES DYSKINÉSIES TARDIVES

Les dyskinésies tardives sont des mouvements anormaux, répétitifs, involontaires et incontrôlables touchant la face avec des mouvements de mastication et parfois de protrusion de la langue, et de façon beaucoup plus rare le tronc et les membres avec des mouvements choréo-athétosiques ou de balancement : dans ce dernier cas, on parle volontiers de « dystonie tardive » mais le langage médical courant tend à regrouper ce terme dans l'expression plus générique de « dyskinésie tardive » **(18)**. La physiopathologie de ces mouvements involontaires répond volontiers à un mécanisme d'hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques de la voie nigro-striatale **(10)**. Leur survenue est imprévisible et fait généralement suite à une période de traitement prolongée au moins supérieure à trois mois. Parfois, elle peut faire suite à un arrêt brutal de la molécule antipsychotique. La symptomatologie, très invalidante, est souvent irréversible : elle est associée à un impact négatif significatif sur le fonctionnement et la qualité de vie **(10,18,19)**, et on peut très bien imaginer qu'elle puisse contribuer à aggraver des symptômes comorbides tels qu'une thymie dépressive ou une symptomatologie anxieuse. L'anxiété est d'ailleurs reconnue pour en majorer son expression **(18)**. Les facteurs de risque à leur apparition sont identiques à ceux décrits précédemment. Il n'y a pas de traitement curatif et ces dyskinésies peuvent être aggravées par l'administration d'anti-cholinergiques de

synthèse **(6)**. La conduite à tenir thérapeutique consiste à switcher le traitement pharmacologique par une molécule antipsychotique de seconde génération **(4,15)**. La clozapine (Leponex<sup>®</sup>) est le traitement de choix en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante au switch médicamenteux qui aurait été effectué auparavant **(12)**.

## II) RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES :

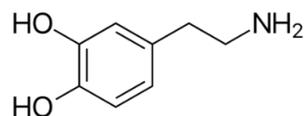
### 1) LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

Les propriétés antidopaminergiques des médicaments antipsychotiques reposent sur un système physiologique qui intéresse des voies biochimiques mais également des voies micro- et macro-anatomiques. Pour une meilleure lecture des schémas proposés dans cette partie, le lecteur peut se référer aux planches anatomiques introduites en annexe de ce travail (**Annexe 1**).

#### a. LA SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

##### i) LA DOPAMINE (20)

La dopamine est une monoamine, autrement dit un neurotransmetteur synthétisé à partir d'un acide aminé. Produite dans les terminaisons axonales des neurones, elle est synthétisée à partir de la tyrosine circulante par une double action enzymatique de la tyrosine hydroxylase puis de la DOPA-décarboxylase. Son stockage s'opère dans des vésicules pré-synaptiques intra-cellulaires grâce à une protéine de transport nommée VMAT2, et sa libération vers la fente synaptique extra-cellulaire grâce à un phénomène d'exocytose.



**Figure 6** : Structure chimique organique de la dopamine

Son catabolisme s'opère soit dans le milieu intra-cellulaire des neurones par les enzymes mitochondriales monoamine-oxydase de type A et de type B (MAO A et MAO B), soit dans le milieu extra-cellulaire par une enzyme appelée catécholamine-O-méthyltransférase (COMT). Ces voies de dégradation aboutissent majoritairement à la production d'acide homovanillique dont le dosage urinaire peut présenter un intérêt dans le diagnostic de tumeurs neuro-sécrétantes comme le rétinoblastome de l'enfant. Elles constituent également des cibles thérapeutiques dans la maladie de Parkinson.

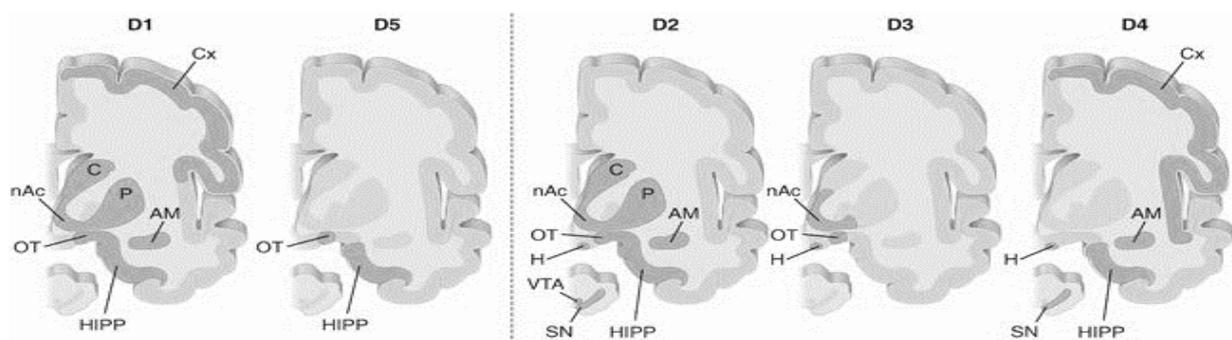
## ii) LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES (4,10,12)

La dopamine se fixe sur des récepteurs spécifiques qui appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Au total, cinq différents sous-types de récepteurs dopaminergiques ont été identifiés : ces derniers sont codés par des gènes différents et leur configuration structurale permet d'en distinguer deux familles :

- La famille D1 des récepteurs membranaires à la dopamine comprend les sous-types *D1* et *D5*. Elle est couplée à l'activation de l'adénylate cyclase. La liaison d'une molécule de dopamine sur l'un de ces récepteurs induit la formation d'un second messenger, l'AMP cyclique, via l'intermédiaire d'une protéine G<sub>s</sub> dite stimulatrice ;
- La famille D2 des récepteurs dopaminergiques comprend les sous-types *D2*, *D3* et *D4*. Elle est couplée à l'inhibition de l'adénylate cyclase. La liaison d'une molécule de dopamine sur l'un de ces récepteurs inhibe la formation d'AMP cyclique par l'intermédiaire d'une protéine G<sub>i</sub> inhibitrice. Les sous-types D2 comprennent un isoforme long D2L et un isoforme court D2S : ils sont le produit du même gène mais le D2S est généré par épissage alternatif à partir de l'ARN messenger du D2L.

L'isoforme D2L est essentiellement post-synaptique alors que le D2S est présynaptique (10).

Chacun de ces sous-types présente une répartition spécifique dans le cerveau (Figure 7). Les récepteurs D1 et D2 sont tous les deux présents au niveau du striatum dorsal qui comprend pour sa partie médiale le noyau caudé, et pour sa partie latérale le putamen. Ils sont également présents dans le nucleus accumbens, l'amygdale, le tubercule olfactif et l'hippocampe. Contrairement aux récepteurs D2, des récepteurs D1 sont présents dans le cortex cérébral préfrontal. Les récepteurs D2 sont également présents dans la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et l'hypothalamus. Les récepteurs D3 sont fortement exprimés dans le nucleus accumbens et les îlots de Calleja : ces îlots sont situés dans la région à proximité du striatum ventral, de l'amygdale et du tubercule olfactif, et leur rôle précis n'est pas connu à l'heure actuelle. Les récepteurs D4 sont peu abondants dans le striatum et sont préférentiellement exprimés dans le système limbique qui comprend le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe. Les sous-types D5 des récepteurs dopaminergiques sont eux essentiellement localisés à l'hippocampe (10).



**Figure 7 : Répartition anatomique des récepteurs dopaminergiques (zones grisées)**

[AM, amygdale ; C, noyau caudé ; Cx, cortex cérébral ; H, hypothalamus ; HIPP, hippocampe ; nAc, nucleus accumbens ; OT, tubercule olfactif ; P, putamen ; SN, substantia nigra ; ATV, aire tegmentale ventrale]

À l'échelle cellulaire, ils sont localisés sur le neurone cible post-synaptique mais il existe également des récepteurs pré-synaptiques dont l'activation par une molécule de dopamine exerce une rétroaction négative à la fois sur l'activité électrique du neurone pré-synaptique mais aussi sur la synthèse et la libération de dopamine à partir des terminaisons axonales : ils sont appelés « autorécepteurs » à la dopamine. Lorsque leur site de liaison est occupé par une molécule de dopamine, l'activité de l'adénylate cyclase est inhibée et la production d'AMPc diminuée, ce qui aboutit à une inhibition de la tyrosine hydroxylase et à une diminution de la synthèse de dopamine.

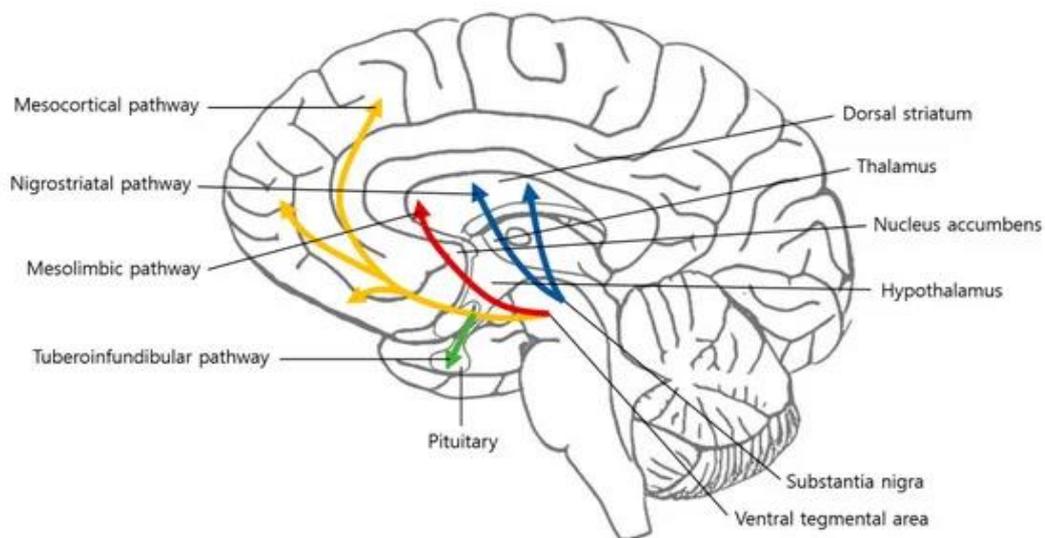
### ***iii) LA FENTE SYNAPTIQUE (12)***

La fente synaptique définit l'espace extra-cellulaire où la « communication chimique » entre deux neurones s'exerce. L'arrivée d'un potentiel d'action électrique au niveau de la terminaison axonale du neurone pré-synaptique induit un phénomène d'exocytose des vésicules pré-synaptiques : ce phénomène est médié par les canaux  $K^+$  (potassiques) et les canaux  $Ca^{2+}$  (calciques) voltages dépendants, et induit une libération de la dopamine dans le milieu extracellulaire. Une partie de la dopamine ainsi libérée dans la fente synaptique est recapturée par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques via le transporteur membranaire sélectif de la dopamine DAT. Au niveau du cortex préfrontal, et compte tenu de l'expression membranaire de DAT qui y est plus faible, sa recapture est assurée par le transporteur de la noradrénaline NET. Une partie de la dopamine présente dans la fente synaptique

est également capturée par les cellules gliales péri-synaptiques qui en assurent la dégradation.

## b. LES VOIES DOPAMINERGIQUES PRINCIPALES (4,10,12)

Le système dopaminergique se compose de quatre voies dopaminergiques principales représentées par le schéma qui suit (**Figure 7**). L'action antagoniste des médicaments antipsychotiques s'exerce par leur intermédiaire avec pour conséquence certains effets thérapeutiques attendus mais également des effets indésirables éventuels.



**Figure 8 : Représentation des quatre voies dopaminergiques principales**  
[Mesocortical pathway, voie méso-corticale ; Mesolimbic pathway, voie méso-limbique ; Nigrostriatal pathway, voie nigro-striée ; Tuberoinfundibular pathway, voie tubéro-infundibulaire]

### i) VOIE MÉSO-LIMBIQUE

La voie méso-limbique s'établit entre l'aire tegmentaire ventrale située dans le tronc cérébral, et le nucleus accumbens, les noyaux du septum latéral,

le cortex piriforme et l'amygdale. Elle joue un rôle dans la mémoire, la régulation émotionnelle, les apprentissages et la motivation. Elle intervient également dans le renforcement positif des comportements et est impliquée dans les mécanismes d'addiction. Selon l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie évoquée dans l'introduction, le fonctionnement excessif de cette voie chez l'Homme – l'hyperdopaminergie – pourrait entraîner des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs conduisant à des erreurs interprétatives, terrain du délire et des perceptions sans objet. L'action antidopaminergique des médicaments antipsychotiques sur cette voie, en s'opposant à l'hyperdopaminergie supposée, sous-tendrait leurs effets thérapeutiques anti-délirants et anti-hallucinatoires.

## *ii) VOIE MÉSO-CORTICALE*

La voie méso-corticale s'établit entre l'aire tegmentale ventrale et les cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Elle favorise le fonctionnement du lobe préfrontal qui est impliqué dans la planification et le déclenchement des actions volontaires. Son activité serait également nécessaire à certains processus mnésiques ainsi qu'aux fonctions attentionnelles. L'hypoactivité dopaminergique de cette voie sous-tendrait les symptômes négatifs ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez les patients souffrant de troubles schizophréniques. Les neuroleptiques typiques pourraient aggraver cet hypofonctionnement en aggravant les symptômes négatifs et/ou en induisant des déficits attentionnels et exécutifs secondaires. Par leur action antagoniste sérotoninergique plus marquée, les antipsychotiques de seconde génération

atténueraient le déficit en dopamine suspecté et serait à l'origine d'une activité anti-déficitaire et pro-cognitive.

### *iii) VOIE NIGRO-STRIÉE*

La voie nigro-striée implique des neurones de la substance noire, également appelée substantia nigra, qui se projettent vers les structures striatales : le noyau caudé et le putamen. Elle est impliquée dans le contrôle et la coordination de la motricité. En physiopathologie, un mécanisme de perte neuronale sur cette voie est constaté dans la maladie de Parkinson. Le « blocage dopaminergique » induit par action des médicaments antipsychotiques sur cette voie est susceptible d'induire des syndromes extrapyramidaux **(6)** qui peuvent se manifester par des dyskinésies aiguës, une akathisie ou un syndrome parkinsonien. De plus, la diminution chronique de l'activité dopaminergique nigro-striée par un traitement antipsychotique, notamment de première génération, peut se traduire par une augmentation du nombre des récepteurs D2 striataux : il s'agit d'un phénomène d'hypersensibilisation qui intervient dans la genèse des dyskinésies tardives. Ces effets indésirables neurologiques sont des manifestations fréquentes et potentiellement gênantes des neuroleptiques typiques. L'action des antipsychotiques de seconde génération sur d'autres voies monoaminergiques – et en particulier sur le système sérotoninergique – préviendrait de l'apparition d'effets indésirables neurologiques de type extra-pyramidal.

#### *iv) VOIE TUBÉRO-INFUNDIBULAIRE*

La voie tubéro-infundibulaire implique des neurones provenant du noyau arqué de l'hypothalamus qui se projettent vers l'infundibulum (éminence médiane) et la pars intermedia de l'hypophyse. La particularité de cette voie réside dans sa caractéristique endocrinienne puisqu'elle intervient dans la régulation de la sécrétion de la prolactine. Synthétisée par les cellules de l'antéhypophyse, la prolactine est une hormone impliquée dans le phénomène de lactation : sa sécrétion basale et sa libération sont modulées par un contrôle hypothalamique majoritairement inhibiteur exercé par la dopamine. L'effet antidopaminergique des médicaments antipsychotiques sur cette voie entraînerait donc une diminution de l'effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion et la libération de prolactine, et par conséquent une augmentation de la prolactine circulante. Cette hyperprolactinémie secondaire peut se traduire par une aménorrhée-galactorrhée chez la femme, une gynécomastie et une impuissance chez l'homme. Les effets antagonistes 5-HT<sub>2a</sub> des antipsychotiques atypiques s'opposeraient en partie à leurs effets antagonistes D<sub>2</sub>.

## **2) MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES ASSOCIÉS AUX EFFETS INDÉSIRABLES EXTRA-PYRAMIDAUX**

### **a. L'ANTAGONISME SÉROTONINERGIQUE**

L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> est une particularité marquée de la plupart des médicaments antipsychotiques atypiques qui contribuerait à expliquer la moindre occurrence des effets indésirables sur le plan

moteur. En effet, l'activation du système sérotoninergique exerce un contrôle inhibiteur sur le système dopaminergique, et l'apathie qui peut être induite par les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constitue peut-être la meilleure illustration de cette inhibition dopaminergique **(12)**. De façon corollaire, l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques exercé par la plupart des médicaments antipsychotiques atypiques induirait une libération de dopamine par les terminaisons axonales avec *in fine* un phénomène pharmacologique synaptique « de compétition », entre d'une part un agoniste endogène – la dopamine – et d'autre part un antagoniste exogène représenté par la molécule antipsychotique **(12)**. La plus forte affinité de l'agoniste endogène pour son récepteur transmembranaire participerait à « tamponner » l'hypodopaminergie nigrostriatale iatrogène, ce qui expliquerait une meilleure tolérance neurologique extra-pyramidale. Comme nous l'avons évoqué plus tôt, certains auteurs ont proposé de définir l'atypicité d'une molécule antipsychotique par le rapport supérieur à 1 du taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques sur celui des récepteurs dopaminergiques. Toutefois, cette caractérisation est mise en défaut par l'amisulpride (Solian®) qui présente une affinité importante pour les sous-types D2 et D3 des récepteurs dopaminergiques et une affinité bien plus faible pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 **(10)**, en dépit d'une « réputation » plutôt favorable en termes de tolérance extra-pyramidale. Par ailleurs, et bien qu'elle soit la cheffe de file des neuroleptiques typiques, la chlorpromazine (Largactil®) possède une activité antagoniste sérotoninergique **(4)**. Le « blocage sérotoninergique » n'est donc pas un critère suffisant pour définir l'atypicité d'un antipsychotique **(4,10,12)**.

## b. LES PROPRIÉTÉS ANTI-CHOLINERGIQUES INTRINSÈQUES

En psychiatrie, les propriétés anti-cholinergiques d'une substance peuvent être envisagées tout à la fois comme des effets secondaires indésirables et potentiellement délétères ou comme une stratégie correctrice des syndromes extra-pyramidaux **(21)**. Ces propriétés caractérisent aussi bien certains neuroleptiques typiques que les médicaments antipsychotiques de seconde génération : elles sont de nature inhibitrice et concernent à la fois les récepteurs muscariniques périphériques et les récepteurs muscariniques centraux. Ils induisent alors respectivement une xérostomie, une constipation, des troubles de l'accommodation ou des troubles de l'attention voire une sédation **(10)**. Comme l'illustrent certaines classifications historiques des neuroleptiques **(Figure 3)**, une distinction est parfois faite entre ceux présentant des effets anticholinergiques significatifs comme les phénothiazines aliphatiques et ceux pour lesquels ces effets sont peu exprimés voire absents comme les butyrophénones et ses dérivés. L'antagonisme dopaminergique D2 conséquent de ces derniers générant une hyperactivité cholinergique d'origine striatale favorisant l'apparition de signes et de symptômes moteurs, l'activité anticholinergique des médicaments antipsychotiques pourrait dès lors être perçue comme un élément de modération du risque de syndrome extra-pyramidal **(21)**. Parmi les médicaments antipsychotiques atypiques, la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et dans une moindre mesure la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>) induisent des effets anticholinergiques conséquents **(22)** et sont, de façon empirique, associées à une tolérance neurologique plutôt favorable. La rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) n'ont en revanche pas d'interaction significative avec les récepteurs cholinergiques et sont généralement associés à une tolérance neurologique plus capricieuse, volontiers dose-dépendante **(10,12)**.

### c. LA CONSTANTE DE DISSOCIATION INHIBITRICE

Le faible taux d'occupation des récepteurs D2 lors d'un traitement par la clozapine ou la brièveté de l'occupation de ceux-ci par la quétiapine ont conduit certains auteurs à penser que des molécules dont l'affinité pour les récepteurs D2 est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient présenter une bonne efficacité antipsychotique au prix d'une meilleure tolérance neurologique **(10)**. On accorde ainsi actuellement une plus grande importance aux caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison de la molécule antipsychotique aux récepteurs dopaminergiques, car les neuroleptiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur **(4,10)**. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les neuroleptiques classiques dont l'affinité est plus élevée et la constante de dissociation plus importante au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux **(4,12) (Figure 9)**.

Composés	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	α1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	> 5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
Rispéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1 600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2,8	3,2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	> 10 000	510

**Figure 9 : Degrés d'affinité des différents agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux, selon la constante de dissociation inhibitrice Ki exprimée en nanomoles (10) [L'affinité est d'autant plus forte que la constante de dissociation Ki est faible.]**

### III) CLASSES THÉRAPEUTIQUES CONCERNÉES

#### 1) PHARMACOPÉE ANTIPSYCHOTIQUE ACTUELLE

En France et à l'heure actuelle, si l'on confronte les informations fournies par la base informatique de données sur les médicaments « Thériaque » et celles fournies par le VIDAL<sup>®</sup>, dix-neuf molécules bénéficient d'une AMM dans le traitement des troubles psychotiques aigus ou chroniques, dont le trouble schizophrénique pour lequel nous exposons en annexe les critères diagnostiques établis selon le DSM-V (**Annexe 2**). Trois autres spécialités disposent d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) dans cette indication, qui impose leur rétrocession hospitalière : il s'agit de la trifluoropérazine (Modalina<sup>®</sup>), la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) et l'asénapine (Saphris<sup>®</sup>).

##### a. SPÉCIALITÉS CONCERNÉES

Un tableau récapitulatif des molécules antipsychotiques actuellement commercialisée sur le territoire national est proposé en annexe (**Annexe 2**) et reprend l'ensemble des spécialités en précisant leur « génération », leur classe chimique, leurs indications thérapeutiques selon l'AMM en vigueur, leurs demi-vies respectives et leur potentiel anticholinergique évalué par le score AIS défini selon JAVELOT *et al.* (**21**). Les neuroleptiques typiques pipampérone (Dipipéron<sup>®</sup>) et tiapride (Tiapridal<sup>®</sup>) disposant d'une AMM unique dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques, ne sont pas repris dans l'annexe suscitée.

## b. PRINCIPALES INDICATIONS

Les indications précises et propres à chaque molécule sont reprises dans le tableau mentionné ci-dessus. La plus classique est celle des troubles psychotiques aigus et chroniques et notamment schizophréniques, mais certaines disposent d'une AMM dans le traitement curatif et/ou prophylactique des troubles bipolaires de l'humeur. Les phénothiazines aliphatiques comme la cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>) ou la lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>) disposent d'une AMM dans le traitement de seconde intention de l'anxiété, mais également dans le traitement des états d'agitation comme bien d'autres molécules. De façon plus rare, certaines molécules comme l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) peuvent être indiqués dans la prise en charge thérapeutique des tics du syndrome de Gilles de la Tourette et de la maladie de Huntington. La clozapine (Leponex<sup>®</sup>) est la seule molécule indiquée à la fois dans les schizophrénies résistantes aux traitements et dans les troubles psychotiques évoluant dans le cadre d'une maladie de Parkinson. Enfin, sept spécialités actuellement disponibles en France disposent d'une indication thérapeutique dans le champ de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent : il s'agit des phénothiazines aliphatiques (Nozinan<sup>®</sup>, Tercian<sup>®</sup>), de la loxapine (Loxapac<sup>®</sup>), du sulpiride (Dogmatil<sup>®</sup>), du pimozide (Orap<sup>®</sup>), de l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>), de la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et de l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>).

## c. CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pas de contre-indication absolue commune aux médicaments antipsychotiques mais il existe des contre-indications spécifiques à chaque molécule.

Ainsi, l'antécédent d'agranulocytose est une contre-indication commune à la clozapine (Leponex®) ainsi qu'à la pipotiazine (Piportil®, Piportil L4®). L'augmentation de la pression intra-oculaire, l'antécédent de glaucome par fermeture de l'angle et les troubles uréthro-prostatiques constituent des contre-indications des phénothiazines aliphatiques, et plus généralement des molécules les plus anticholinergiques. L'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 est contre-indiquée avec la quétiapine (Xeroquel®). Les benzamides comme le sulpiride (Dogmatil®) ou l'amisulpride (Solian®) sont contre-indiqués en cas d'antécédent de porphyrie aiguë, de phéochromocytome ou de tumeurs prolactino-dépendantes comme l'adénome hypophysaire ou le cancer du sein. L'hypokaliémie non corrigée, l'infarctus du myocarde récent, l'insuffisance cardiaque non compensée et l'antécédent d'arythmie ventriculaire ou de torsade de pointe constituent des contre-indications communes à l'halopéridol (Haldol®), au pimozide (Orap®) et au penfluridol (Semap®). Ces deux dernières molécules sont également contre-indiquées, pour la première en cas de bloc auriculo-ventriculaire de second et du troisième degré, pour la seconde en cas de trouble dépressif. Le syndrome du QT long congénital, l'allongement connu de l'intervalle QT ou encore l'association avec d'autres molécules connues pour allonger l'espace QT sont trois contre-indications partagées par les butyrophénones et les diphénylbutylpipéridines : ces trois cas de figure constituent volontiers des mises en garde valables pour l'ensemble des médicaments antipsychotiques, qui impliquent des précautions d'emploi justifiant la réalisation d'un électrocardiogramme avant leur instauration et dans les suites de chaque majoration posologique.

#### d. CARACTÉRISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES

Les médicaments antipsychotiques – qu'ils soient de première ou de seconde génération – se caractérisent par des propriétés antidopaminergiques : celles-ci reposent sur un mécanisme d'antagonisme des récepteurs neuronaux post-synaptiques D2. Ils possèdent également des potentialités anti-cholinergiques, anti-histaminiques et  $\alpha$ -adrénergiques à l'origine d'effets latéraux indésirables comme la sédation, la constipation, la prise de poids ou l'hypotension orthostatique. Enfin ils possèdent des potentialités anti-sérotoninergiques, plus marquées pour les molécules de seconde génération. Comme nous l'avons déjà évoqué, celles-ci joueraient un rôle dans leur meilleure tolérance neurologique. La pharmacodynamie n'est toutefois qu'insuffisamment connue à l'heure actuelle **(4)**.

#### e. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES

L'absorption des molécules antipsychotiques est conditionnée par leur forme galénique. Dans le cas d'une administration intra-musculaire, le pic plasmatique est précoce, la résorption rapide et la biodisponibilité estimée aux alentours de 90% en moyenne. Plus fréquente dans la pratique courante, l'administration *per os* se caractérise par un pic plasmatique plus tardif et moins élevé. Les formes injectables retard ont quant à elle une biodisponibilité importante, atteignent leur concentration plasmatique maximale en plusieurs jours et permettent une action thérapeutique durant plusieurs semaines. Le caractère lipophile commun aux molécules antipsychotiques leur confère un volume de distribution important et une bonne diffusion vers les tissus à forte teneur lipidique, comme le système nerveux central.

Leur liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante : l'amisulpride (Solian®) semble être l'exception avec une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 17%. Elles passent la barrière placentaire et diffusent dans le lait maternel. Un mécanisme d'accumulation est possible. Leur catabolisme est hépatique et l'effet de premier passage est important pour les galéniques orales. Ils subissent l'action des isoenzymes 1A2, 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 et aboutissent à la formation de métabolites actifs ou inactifs, différents en fonction de chaque molécule. L'élimination est essentiellement rénale et urinaire et plus accessoirement biliaire. Leur demi-vie est variable et propre à chaque molécule considérée également.

#### f. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Nombreuses, elles peuvent induire une diminution de l'absorption de la molécule antipsychotique. Les inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine (Tégrétol®) induisent une augmentation du catabolisme du médicament, alors que les inhibiteurs enzymatiques comme la paroxétine (Deroxat®) ou la fluoxétine (Prozac®) diminuent son métabolisme. Sur le plan pharmacodynamique, leurs propriétés anti-cholinergiques, anti-histaminergiques et  $\alpha$ -adrénergiques peuvent être potentialisées par la co-administration de molécules anti-cholinergiques de synthèse, de molécules sédatives et de molécules anti-hypertensives en cas de comorbidité somatique associée. La prudence est de mise avec la L-Dopa et les agonistes dopaminergiques.

## g. EFFETS INDÉSIRABLES

Outre les effets indésirables neurologiques de type extra-pyramidal décrits plus avant, les médicaments antipsychotiques peuvent induire des effets indésirables endocrino-métaboliques et ceux-ci sont plus fréquents avec les médicaments antipsychotiques atypiques : on peut citer l'hyperprolactinémie, les dyslipidémies ainsi que la prise de poids souvent multifactorielle. Des effets indésirables neurovégétatifs et cardiovasculaires sont possibles et induits par les effets anticholinergiques : ils comprennent la xérostomie, la constipation, la rétention urinaire, la tachycardie, les troubles de l'accommodation visuelle. Enfin, les effets  $\alpha$ -adrénergiques peuvent être responsables d'hypotension orthostatique. Il convient de rappeler le risque possible d'allongement du QT ainsi que le risque hématologique et neutropénique théorique, présents pour toutes les molécules antipsychotiques. Le risque d'agranulocytose est le plus élevé pour la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) dont la prescription impose une surveillance particulière et rapprochée.

## 2) PHARMACOPÉE CORRECTRICE ACTUELLE

### a. SPÉCIALITÉS CONCERNÉES

Trois médicaments anticholinergiques de synthèse sont actuellement commercialisés en France. Il s'agit du chlorhydrate de trihexipénidyle (Artane<sup>®</sup>, Parkinane L.P.<sup>®</sup>), du chlorhydrate de tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>) et du chlorhydrate de

bipéridène (Akineton L.P.<sup>®</sup>). L'amantadine (Mantadix<sup>®</sup>) dispose également d'une AMM dans le traitement du « syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques » : son SMR est évalué modéré dans cette même indication. Il s'agit d'un agoniste dopaminergique dont l'emploi se justifierait volontiers chez les personnes intolérantes aux effets indésirables des médicaments correcteurs anticholinergiques **(23)**. Ses particularités et son intérêt ne seront pas discutés dans ce travail.

## b. PRINCIPALES INDICATIONS

Le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>) sous sa forme injectable est la seule molécule à disposer d'une AMM dans la « correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extra-pyramidal induites par les neuroleptiques [*sic*] ». Sa forme *per os* dispose d'une AMM dans le traitement des « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques [*sic*] » au même titre que les deux autres molécules évoquées. Le chlorhydrate de bipéridène (Akineton L.P.<sup>®</sup>) et le chlorhydrate de trihexiphénidyle (Artane<sup>®</sup>, Parkinane L.P.<sup>®</sup>) sont encore indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson, bien que leur SMR soit évalué comme faible dans cette indication précise.

## c. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont similaires pour les trois molécules dont il est question. Elles comprennent les antécédents d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie décompensées, de troubles uréthro-prostatiques et d'adénome

prostatique, d'augmentation de la pression intra-oculaire et de glaucome par fermeture de l'angle.

#### d. PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

L'action des molécules anticholinergiques de synthèse est à la fois centrale et périphérique. La biodisponibilité orale de ces molécules est faible, et leur élimination est urinaire. Deux spécialités sont à libération prolongée. Malheureusement, la connaissance des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments correcteurs anticholinergiques semblent faire défaut, tant dans le Vidal<sup>®</sup> que dans la base informatique de données sur les médicaments « Thériaque ».

#### e. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association de ces molécules aux alcaloïdes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) doit faire l'objet de précautions d'emploi en raison du risque de confusion mentale et d'aggravation des troubles psychiatriques sous-jacents. De même, l'association à l'atropine et à d'autres médicaments à potentiel anticholinergique (antidépresseurs tricycliques, anti-histaminiques centraux, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques atropiniques) potentialise les effets indésirables anticholinergiques de ces substances.

## f. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont communs à chaque molécule et incluent la xérostomie, l'augmentation de la pression intra-oculaire, les troubles de l'accommodation visuelle, les troubles mictionnels et la constipation. Ont été signalés de rares cas d'iléus paralytique, de dilatation colique et de parotidites suppuratives secondaires à la xérostomie. Quoi qu'il en soit, seules les monographies des molécules correctrices à libération prolongée font mention des fréquences d'apparition de leurs effets indésirables, et ceux-ci seraient rares, très rares voire indéterminés pour la plupart.

# RÉSULTATS

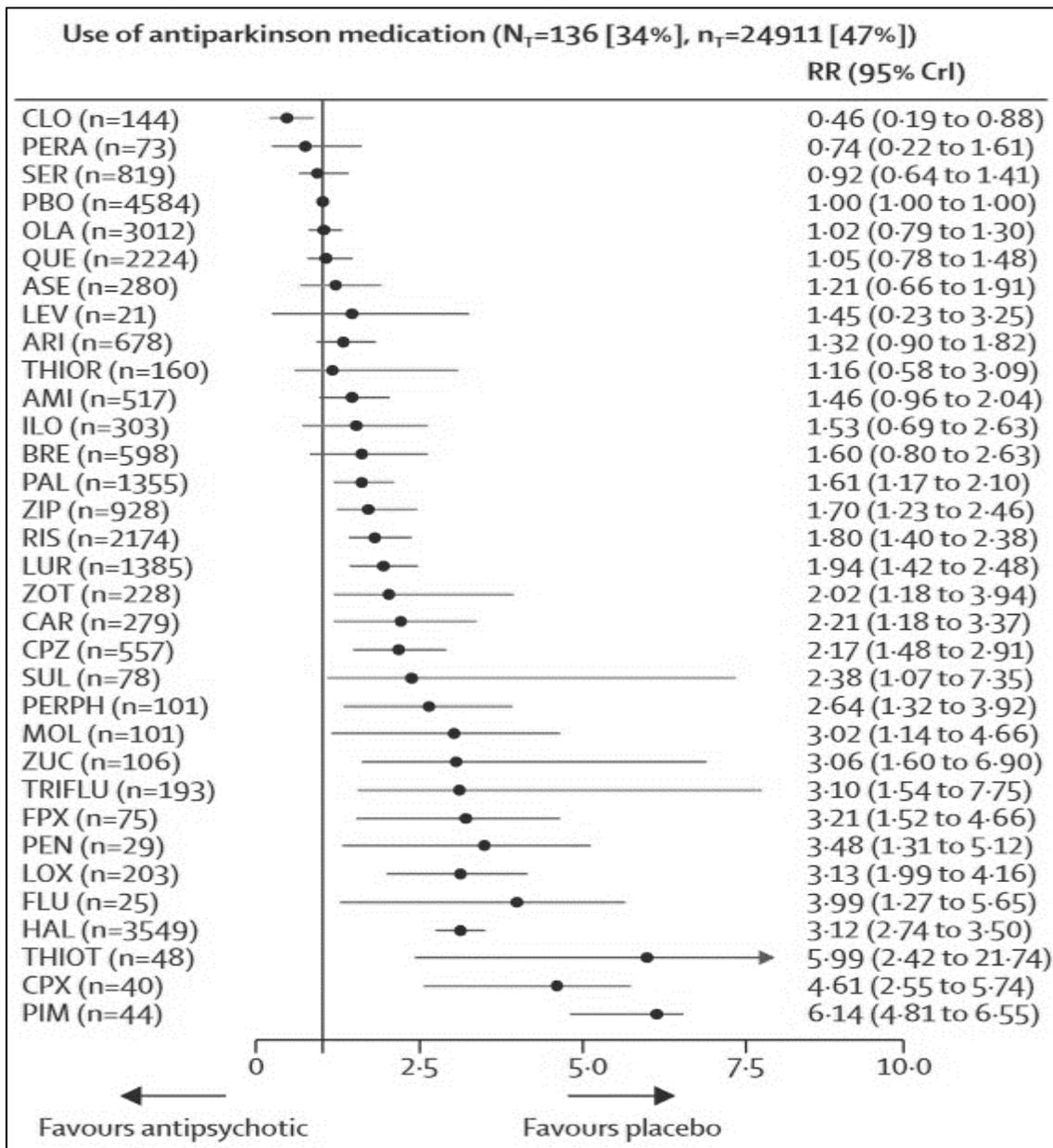
Les classifications historiques présentées dans le cadre théorique de ce travail ne sont pas soutenues par des données scientifiques valides **(4)** et illustrent volontiers l'empirisme qui caractérise l'essor de notre belle spécialité. De plus, et par simple voie de fait chronologique, elles n'intègrent pas les molécules antipsychotiques atypiques. Aussi, dans une logique d'Evidence-Based-Medicine, des revues de la littérature et des méta-analyses récentes incluant ces dernières ont permis de comparer les médicaments antipsychotiques dans leur ensemble. À l'heure actuelle, et en termes d'efficacité globale dans le traitement des troubles schizophréniques, aucune supériorité des médicaments antipsychotiques de seconde génération par rapport à leurs prédécesseurs typiques n'est clairement démontrée **(24)**, sauf si l'on s'en tient au traitement des symptômes négatifs – cognitifs et affectifs – qui caractérisent ces troubles **(10,12,25)**. En tout cas, leur profil de tolérance neurologique est admis comme plus favorable par rapport aux médicaments de première génération. S'interroger sur l'association des médicaments correcteurs anticholinergiques aux antipsychotiques atypiques pourrait donc implicitement conduire à questionner de nouveau ce postulat : cela n'est pas l'objectif poursuivi par notre travail, d'autant plus que les recommandations actuelles sur le traitement des troubles schizophréniques sont unanimes et conseillent la prescription d'une molécule atypique en première intention **(4,26) (Annexe 3)**. Malgré cet avantage thérapeutique, notre pratique clinique quotidienne et les observations qui en découlent peuvent conduire à questionner l'homogénéité de cette classe médicamenteuse « atypique », tant leur plus ou moins grande potentialité à induire une prise de poids, des effets muscariniques ou encore des symptômes moteurs semble propre et relative à chaque molécule considérée. Aussi, avant de s'intéresser spécifiquement aux résultats propres à l'état quantitatif et qualitatif du recours aux thérapeutiques correctrices, il nous apparaît légitime de

présenter différentes méta-analyses qui, outre le fait de confirmer l'hétérogénéité des antipsychotiques de seconde génération, présentent une bonne validité méthodologique et un haut niveau de preuve scientifique.

## **I) DONNÉES ISSUES DE LA LITTÉRATURE ÉTRANGÈRE :**

La littérature scientifique traitant de l'efficacité et de la tolérance des médicaments antipsychotiques est en effet assez riche de revues systématiques et de méta-analyses, et la plus récente d'entre elles est américaine et a été publiée en 2019 par HUHN *et al.* (27). Elle s'est proposée de comparer l'efficacité et la tolérance de trente-deux médicaments antipsychotiques utilisés dans le traitement des décompensations psychotiques aiguës en population adulte souffrant de troubles schizophréniques, et a inclus quatre-cent deux études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo, soit un total de 53463 participants traités par placebo ou par un des trente-deux médicaments antipsychotiques de première ou de seconde génération commercialisés en Europe et Outre-Atlantique. Les études incluant des patients présentant des symptômes négatifs et/ou dépressifs prédominants ont été exclues, tout comme celles portant sur des patients présentant un premier épisode psychotique, des comorbidités somatiques sévères ou une chimio-résistance. Le critère de jugement principal était la réduction des symptômes schizophréniques que les auteurs ont proposé d'objectiver grâce à l'utilisation d'échelles standardisées comme la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) et la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Plusieurs critères de jugement secondaires en rapport avec la

tolérance ont été étudiés et parmi eux, le recours à une molécule correctrice anticholinergique a été choisi comme marqueur de symptômes extrapyramidaux iatrogènes (**Figure 10**). Parmi ces 402 études, cent trente-six (34 %) mentionnaient des données concernant l'utilisation de médicaments correcteurs anticholinergiques : l'effectif représenté par ces études comptait 24911 participants (47 %). Vingt-et-un médicaments antipsychotiques ont ainsi été associés à un risque significatif de recours aux médicaments correcteurs en comparaison avec le placebo. De plus, en comparaison avec l'halopéridol (Haldol®) et selon un ordre décroissant, la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®), la quétiapine (Xeroquel®), l'asénapine (Saphris®), l'aripiprazole (Abilify®), l'amisulpride (Solian®), la palipéridone (Xeplion®), la ziprasidone (Zeldox®), la rispéridone (Risperdal®) et la chlorpromazine (Largactil®) induiraient significativement moins d'effets extra-pyramidaux. L'hétérogénéité statistique entre les cent trente-six études concernées a été évaluée par les auteurs comme modérée à élevée pour ce critère précis. De plus, l'utilisation du test SIDE – de l'anglais, *Separating Indirect from Direct Evidence* – a montré que le pourcentage des comparaisons indiquant une non-concordance était de 2 à 26 % pour la majeure partie des critères de jugement secondaires étudiés dont celui-ci.

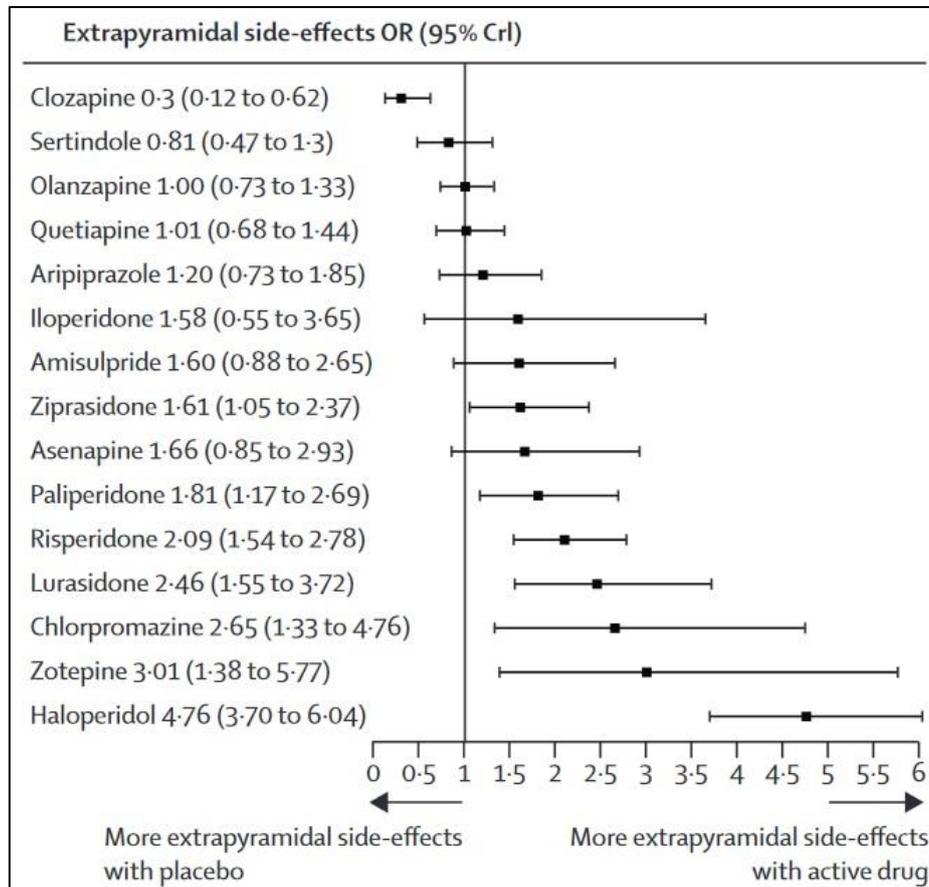


**Figure 10 : Blobbogramme relatif à l'usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon HUHN et al. (2019) (27)**

[ARI, aripiprazole ; ASE, asénapine ; BRE, brexpiprazole ; CAR, cariprazine ; CLO, clozapine ; CLO, clopenthixol ; CPZ, chlorpromazine ; FLU, fluphénazine ; FPX, flupentixol ; HAL, halopéridol ; ILO, ilopéridone ; LEV, lévomépromazine ; LOX, loxapine ; LUR, lurasidone ; MOL, molindone ; OLA, olanzapine ; PAL, palipéridone ; PBO, placebo ; PEN, penfluridol ; PERA, pérazine ; PERPH, perphénazine ; PIM, pimozide ; QUE, quétiapine ; RIS, rispéridone ; SER, sertindole ; SUL, sulpiride ; THIOR, thioridazine ; THIOT, thiotixène ; TRIFLU, trifluopérazine ; ZIP, ziprasidone ; ZOT, zotépine ; ZUC, zuclopenthixol]

Une précédente méta-analyse en réseau publiée en 2013 (28) a inclus deux-cent douze études randomisées contrôlées en double aveugle publiées entre octobre 1955 et septembre 2012. Afin de renforcer l'homogénéité statistique, les études

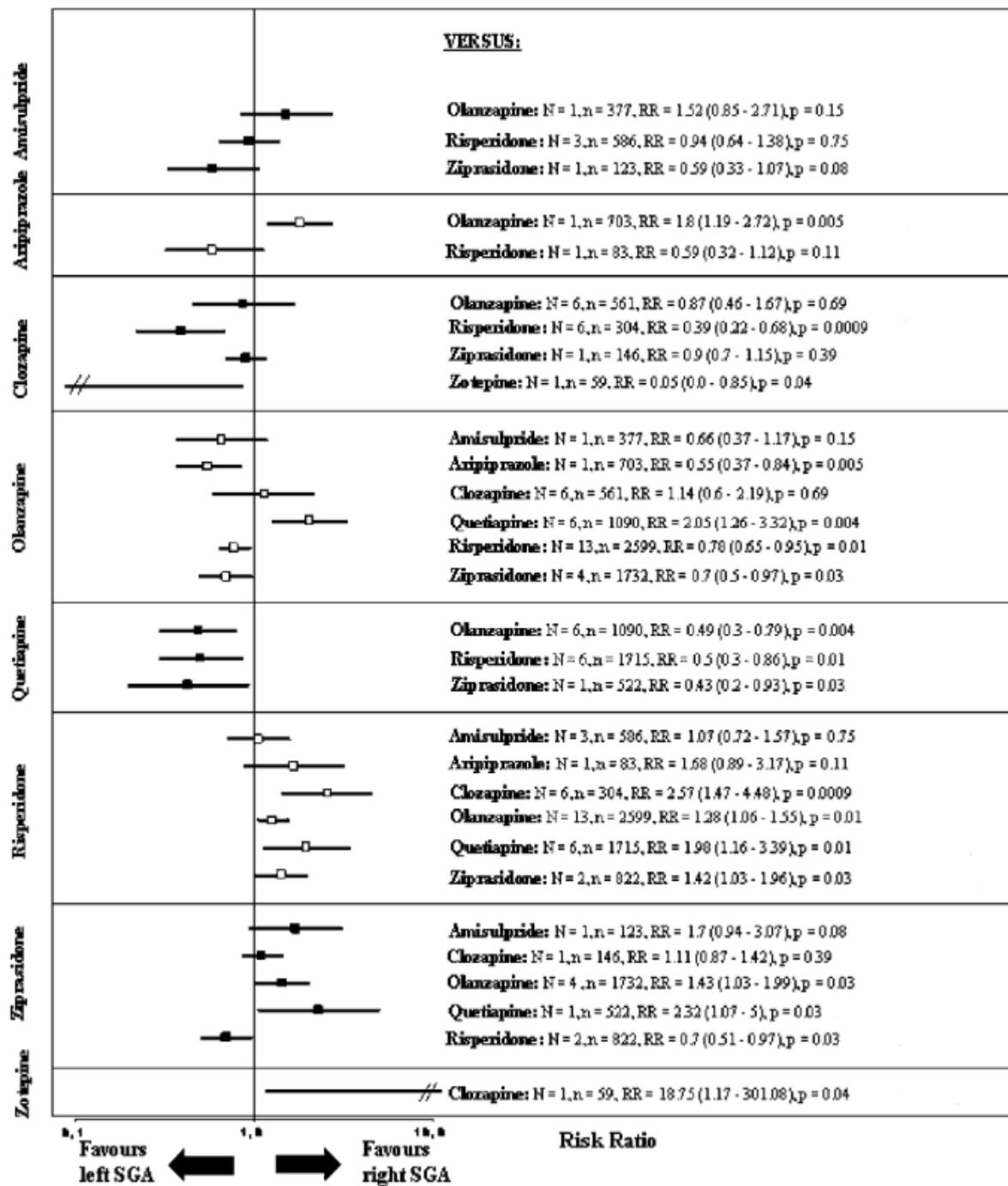
concernant des patients stables, des patients présentant des symptômes négatifs prédominants, des comorbidités somatiques sévères ou encore une chimio-résistance avaient été préalablement exclues. Avec un total de 43049 participants âgés en moyenne de 38.4 ans, l'objectif de LEUCHT *et al.* était de comparer l'efficacité et la tolérance de quinze médicaments antipsychotiques dans le traitement des décompensations schizophréniques. L'évaluation du critère de jugement principal, identique à la précédente méta-analyse citée, a nécessité le recours à la PANSS et à la BPRS, et divers critères de jugement secondaire ont été étudiés. Le recours à un médicament correcteur anticholinergique a de nouveau été utilisé comme étant le reflet des effets indésirables extra-pyramidaux (**Figure 11**). En comparaison avec le placebo, la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>), l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>) et l'asénapine (Saphris<sup>®</sup>) n'étaient pas significativement associées à plus d'effets indésirables extra-pyramidaux. Selon les auteurs de cette méta-analyse, les posologies quotidiennes inférieures à 7.5 mg d'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) causeraient significativement moins d'effets indésirables moteurs, bien que cette molécule soit une nouvelle fois significativement associée à plus d'effets secondaires neurologiques que la majeure partie de celles étudiées, à l'exception de la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) avec qui la différence ne semble pas significative. Cette dernière n'induirait d'ailleurs significativement pas plus d'effets indésirables extra-pyramidaux que la plupart des médicaments de seconde génération. La part belle est de nouveau faite à la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) qui engendrerait le moins d'effets secondaires neurologiques par rapport aux autres molécules étudiées : qui plus est, elle est curieusement associée à un moindre recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques que le placebo !



**Figure 11** : Blobbogramme relatif à l'usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon LEUCHT *et al.* (2013) (28)

Soumise en 2010 et publiée dans le *Schizophrenia Bulletin* en 2012, une dernière méta-analyse se doit d'être citée (11). RUMMEL-KLUGE *et al.* ne se sont pas intéressés à l'efficacité des médicaments qu'ils ont étudiés, mais volontiers aux effets indésirables extra-pyramidaux que ces derniers peuvent potentiellement induire. Contrairement aux deux précédentes méta-analyses, seuls les médicaments antipsychotiques de seconde génération ont été considérés. Cinquante-quatre études randomisées contrôlées en double aveugle, qui proposaient une comparaison directe de ces médicaments antipsychotiques oraux en « face à face », ont été incluses :

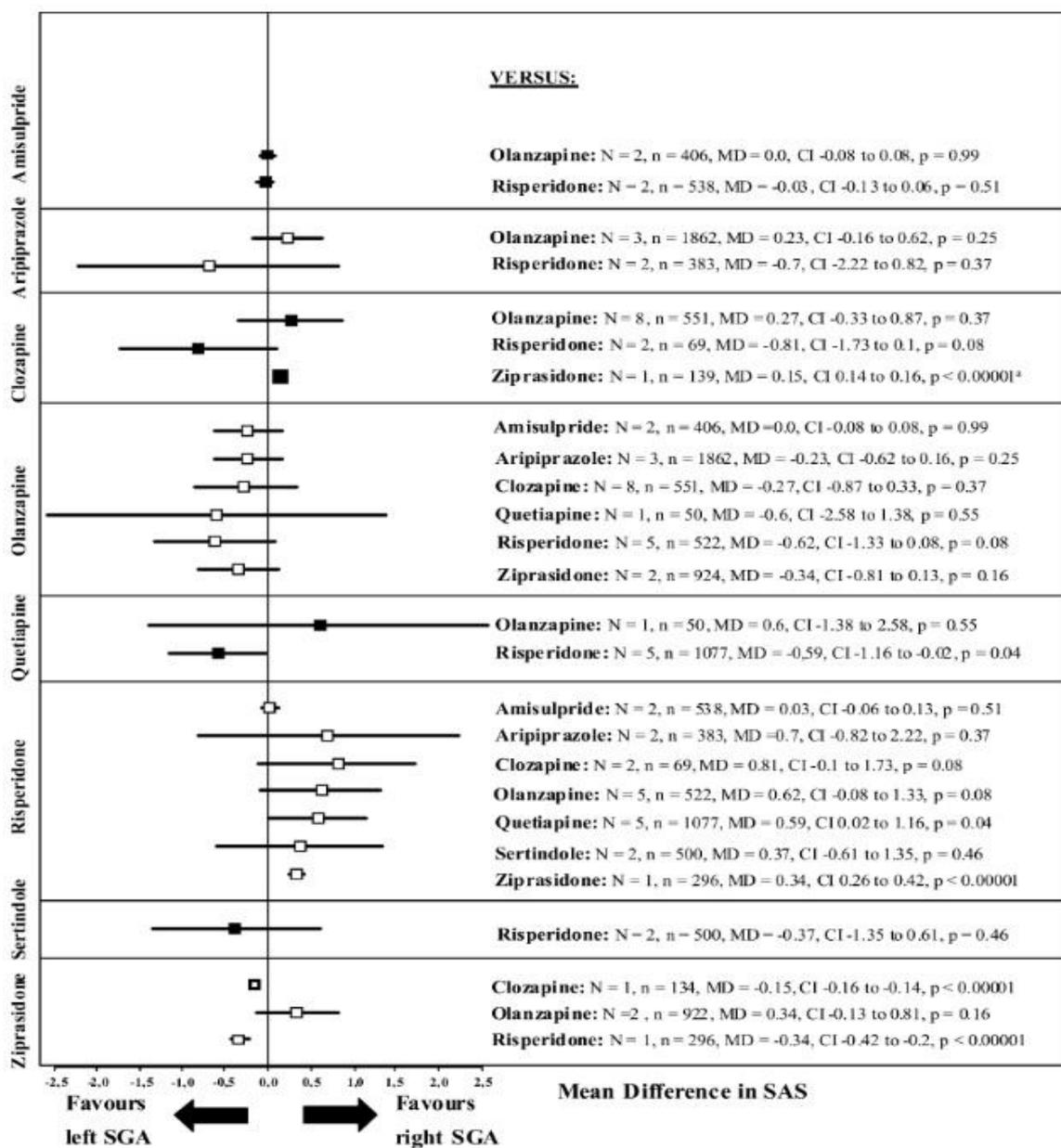
parmi elles, six incluait l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), six l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), quinze la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), trente-quatre l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), onze la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>), trente-deux la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et huit la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>). Trois autres études concernaient la sertindole et la zotépine, molécules ni autorisées ni commercialisées en France actuellement. La population concernée souffrait de troubles chroniques schizophréniques ou apparentés et l'âge moyen des participants était d'environ 35 ans. De nouveau, le critère de jugement principal fixé par les auteurs était le recours à un médicament correcteur anticholinergique et d'après eux, une hétérogénéité significative concernant ce critère principal avait été éliminée. La variation des scorages de la *Simpson-Angus Scale* (SAS) et de la *Barnes' Akathisia Scale* (BAS) constituait deux critères de jugement secondaires. Les analyses de sensibilité ont amené à exclure les études pour lesquelles les posologies étaient moindres ou plus importantes que les intervalles suivants : 400 à 800 mg par jour pour l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), 10 à 30 mg par jour pour l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), 300 à 800 mg par jour pour la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), 10 à 20 mg par jour pour l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), 250 à 750 mg par jour pour la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>), 4 à 6 mg par jour pour la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>), 120 à 160 mg par jour pour la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>). Finalement, seules quelques études concernant l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) ont été concernées. Aucune hétérogénéité significative n'a été retrouvée pour le critère de jugement principal, même si treize études ne le renseignaient pas. Cela a amené les auteurs à utiliser des méthodes statistiques afin de minimiser le biais d'attrition. Les résultats pour le critère de jugement principal sont représentés par le *forest-plot* ci-dessous (**Figure 12**).



**Figure 12 :** Blobbogramme relatif à l’usage des médicaments correcteurs anticholinergiques, selon RUMMEL-KLUGE *et al.* (2010) (11)  
 [N représente le nombre d’études concernées, n le nombre de participants, RR ou Odds Ratio le risque relatif suivi de son intervalle de confiance entre parenthèses, p la valeur de la probabilité]

La rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) a été significativement associée à un recours plus important aux médicaments correcteurs anticholinergiques que la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), que l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), que la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>) et que la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>). De façon significative également, la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) a été associée à davantage de molécules correctrices que l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>). L'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>) a été significativement associée à plus de prescription correctrice que l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et inversement, les participants traités avec l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) ont reçu significativement moins de médicaments correcteurs anticholinergiques que ceux traités avec l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>). Quant à ceux traités par la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>), un moindre recours aux correcteurs a été significativement établi en comparaison à l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>). Enfin, le profil de la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) semble plus favorable à celui de la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) eu égard au critère de jugement principal. Exclure les études pour lesquelles les posologies de rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) étaient supérieures à 6 mg par jour n'a pas impacté les résultats issus des comparaisons avec l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) et la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>), mais celles avec l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) n'étaient plus statistiquement significatives. Par ailleurs, l'exclusion des études pour lesquelles les posologies d'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) étaient supérieures à 20 mg par jour a impacté la significativité statistique de sa comparaison avec la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>). De même, les comparaisons entre d'une part la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>) et d'autre part la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) et l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) n'étaient statistiquement plus significatives, après exclusion des études pour lesquelles les posologies de rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) et de ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) étaient respectivement inférieures à 4 mg par jour et 120 mg par jour.

L'amisulpride (Solian®) n'a quant à elle montré aucune différence significative avec ses trois comparateurs. Enfin, l'un des deux critères de jugement secondaires – le syndrome parkinsonien – a été évalué grâce à la SAS, échelle spécifique à cette entité clinique (**Figure 12**) : des résultats significatifs ont été retrouvés pour la rispéridone (Risperdal®) et celle-ci induirait plus de manifestations pseudo-parkinsoniennes que la quétiapine (Xeroquel®) et la ziprasidone (Zeldox®).



**Figure 13** : Blobbogramme relatif au score de la Simpson-Angus Scale, selon RUMMEL-KLUGE *et al.* (11)

Il convient de rappeler que la pharmacodynamie des médicaments antipsychotiques n'est que partiellement élucidée à l'heure actuelle (4,10,12). Les trois méta-analyses évoquées ici diffèrent à la fois dans leur approche et leur objectif principal mais semblent s'accorder sur des différences plus ou moins significatives entre les différentes molécules antipsychotiques, en faveur de leur hétérogénéité d'action. Si l'on se réfère aux travaux de RUMMEL-KLUGE *et al.* – électifs des molécules atypiques – l'antipsychotique de seconde génération le plus pourvoyeur d'effets secondaires extrapyramidaux serait la rispéridone (Risperdal®) tandis que la quétiapine (Xeroquel®) se révélerait être la molécule la plus épargnante à ce niveau. L'olanzapine (Zyprexa®) représenterait un profil intermédiaire qui permettrait de départager des médicaments atypiques plutôt pourvoyeurs comme l'aripiprazole (Abilify®) et les molécules plutôt épargnantes comme la clozapine (Leponex®). Il ne semble pas que les auteurs soient parvenus à situer l'amisulpride (Solian®) sur ce continuum, probablement car cette spécialité – française – n'est pas souvent prise en compte dans les études internationales. La ziprasidone (Zeldox®) induirait sensiblement moins d'effets indésirables extra-pyramidaux que la rispéridone (Risperdal®) mais serait significativement moins avantageuse par rapport aux dibenzo-diazépines représentées par l'olanzapine (Zyprexa®) et la quétiapine (Xeroquel®). Devant l'absence de données la concernant, il n'est pas possible de se prononcer quant au profil de tolérance neurologique de l'asénapine (Saphris®), deuxième molécule atypique bénéficiant actuellement d'une ATUn en France.

Les conclusions d'une étude belge tendent à confirmer le recours plus fréquent aux médicaments correcteurs anticholinergiques en cas de traitement par rispéridone (Risperdal®). À partir des 1463 patients inclus dans une étude de cohorte à propos des

troubles psychotiques qui a été menée dans treize hôpitaux belges à partir de l'année 1999, DE HERT *et al.* ont souhaité évaluer l'influence des médicaments antipsychotiques sur le recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques **(25)**. Pour ce faire, ces derniers se sont basés sur les données transversales recueillies lors de la passation standardisée du premier entretien réalisé lors de l'inclusion des patients dans l'étude prospective suscitée, de laquelle ils ont exclu les patients qui ne souffraient pas d'une schizophrénie au sens du DSM-IV et les patients traités dans le cadre d'essais cliniques thérapeutiques. Mille deux-cent quinze patients d'âge moyen égal à 35.5 ans ont ainsi été classés en trois groupes sur la base de la durée d'évolution de leurs troubles : un premier groupe a concerné les patients souffrant d'un premier épisode psychotique (24.1 %), un deuxième les patients résistants aux traitements (8.7 %), et les patients qui ne souffraient ni d'un premier épisode psychotique ni d'une chimio-résistance ont été considérés dans un troisième et dernier groupes de patient dits « chroniques » (67 %). De façon logique, les auteurs ont précisé que ces trois groupes différaient significativement en termes d'âge et de durée d'évolution de la maladie. Quatre sous-groupes de patients ont ensuite été définis selon le « type » de traitement reçu : un premier où les patient bénéficiaient d'une monothérapie ou d'une association de neuroleptiques typiques, un deuxième où ils étaient traités par l'association d'une molécule atypique à une molécule typique à « fort potentiel antipsychotique », un troisième où cette combinaison concernait un neuroleptique typique à « faible potentiel antipsychotique » et enfin un quatrième et dernier sous-groupe où les patients recevaient une monothérapie ou une polythérapie composée de médicaments antipsychotiques de seconde génération. Les auteurs ont précisé que la monothérapie antipsychotique était le plus souvent observée avec les médicaments antipsychotiques atypiques chez des patients présentant un premier

épisode psychotique. De cette manière, DE HERT *et al.* ont conclu à une influence significative du traitement sur l'utilisation des médicaments correcteurs anticholinergiques qu'ils ont proposé d'illustrer par le tableau qui suit (**Figure 14**). En outre, l'association d'une molécule antipsychotique typique à une molécule de seconde génération augmenterait significativement le risque de recourir à une prescription correctrice anticholinergique. Dans le cas de la monothérapie, cette étude n'a en revanche pas conclu à une influence significative de la posologie du traitement antipsychotique atypique sur le recours aux médicaments « antiparkinsoniens », y compris avec la rispéridone (Risperdal®).

Antipsychotic treatment	% of patients using anticholinergics			
	First episode	Chronic	Treatment-resistant	Total population
Only FGA	51.7	55.3	69.6	55.6
Combination SGA with high potency FGA	52.8	47.1	56.5	49.2
Combination SGA with sedative FGA	25	29	28.6	28.0
Only SGA	21.9	20.6	11.3	20.0

**Figure 14** : Recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques en fonction du type de traitement antipsychotique et de l'évolution de la maladie, selon De Hert *et al.* (25)

Une étude européenne observationnelle descriptive, rétrospective et multicentrique a été menée en 2004 afin de déterminer dans quelle mesure les médicaments neuroleptiques, antipsychotiques atypiques et correcteurs anticholinergiques étaient simultanément prescrits dans la pratique psychiatrique quotidienne (29). Réalisée par des pharmaciens hospitaliers exerçant dans quarante-cinq hôpitaux psychiatriques répartis dans six pays européens (Belgique, Pays-Bas,

Danemark, France, Allemagne, Écosse), les données de prescription ont été recueillies « un jour donné » grâce aux logiciels informatiques de prescription, entre le mois de novembre 1998 et celui d'octobre 1999. Ce recueil a abouti à un premier effectif de 2765 patients duquel quarante patients ont été exclus pour diverses raisons mentionnées par les auteurs : parmi elles, la durée minimale de six semaines de traitement par un antipsychotique atypique avait été retenue afin d'exclure un biais de sélection lié à de potentiels contextes de switch thérapeutique. Les prescriptions « si besoin » de médicaments correcteurs anticholinergiques ont été considérées comme effectives. Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion en rapport avec l'âge ou le diagnostic n'avait été déterminé. L'effectif final était donc composé de 2725 patients, pour la plupart hospitalisés, recevant un médicament antipsychotique atypique depuis au moins six semaines. Les nationalités belge (40.9%), néerlandaise (26.2%) et française (16.5%) étaient les plus représentées, devançant les nationalités danoise (8%), écossaise (6.7%) et enfin allemande (1.7%). L'effectif était en tout cas homogène en termes d'âge et de sex-ratio avec une discrète prédominance masculine. Sur ces 2725 patients traités par un médicament antipsychotique atypique, 42.1% se sont vu prescrire un autre médicament antipsychotique, le plus souvent typique, mais ce chiffre a été ajusté à 24.4% après exclusion des neuroleptiques dits « à faible potentiel antipsychotique » comme les phénothiazines aliphatiques. Par ailleurs, huit-cent vingt patients (30.1% de l'effectif total) bénéficiaient d'une prescription correctrice anticholinergique (**Figure 15**) : BROEKEMA *et al.* précisent que 10.8% de cette co-prescription correctrice était associée à une monothérapie antipsychotique atypique, et 19.3% à une bithérapie antipsychotique *a minima*. Dans un ordre décroissant, les médicaments correcteurs anticholinergiques les plus prescrits étaient le chlorhydrate de biperidène (Akineton L.P. ®) (28.3%), le chlorhydrate de procyclidine (19.9%) qui

n'est pas commercialisé en France, le chlorhydrate de trihexiphénidyle (Artane<sup>®</sup>, Parkinane L.P.<sup>®</sup>) (16.7%) et le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>) (13.4%).

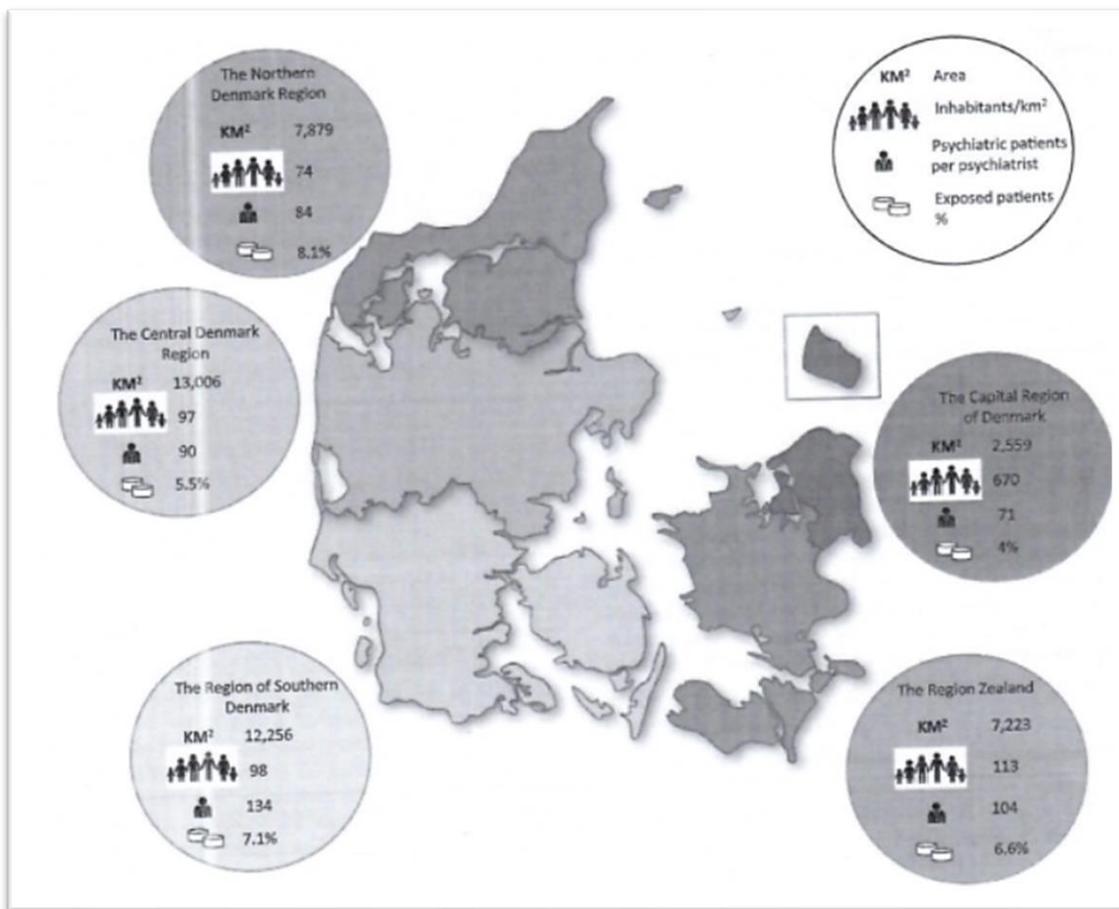
Atypical antipsychotic	Number of patients (%)	Median dose (mg)	Antipsychotic polypharmacy (%) (including low-potent antipsychotics)	Antipsychotic polypharmacy (%) (excluding low-potent antipsychotics)	Anticholinergic prescription (%)	No co-prescription of antipsychotics or anticholinergics (%)
Risperidone	1095 (40.2%)	4.0	45.1	24.7	36.5	42.0
Clozapine	683 (25.1%)	400.0	31.2	18.9	24.5	57.7
Olanzapine	562 (20.6%)	15.0	37.0	22.1	20.3	56.2
Sulpiride	133 (4.9%)	300.0	49.2	25.8	31.1	41.7
Amisulpride	132 (4.8%)	600.0	54.1	23.3	45.9	28.6
Sertindole	37 (1.4%)	16.0	62.2	24.3	27.0	29.7
Quetiapine	16 (0.6%)	550.0	50.0	12.5	12.5	43.8
Zotepine	2 (0.1%)	225.0	0	0	0	100
Two atypicals	65 (2.4%)	**	***	***	40.0	****
Total	2725 (100%)	–	42.1%	24.4%	30.1%	47.1%

**Figure 15 : Fréquence des monothérapies, des polythérapies et des co-prescriptions de médicaments correcteurs anticholinergiques en fonction du médicament antipsychotique atypique donné, selon BROEKEMA *et al.* (2004) (29)**  
 [\*\* Dose médiane totale non calculée ; \*\*\* Par définition, 100% ; \*\*\*\* Par définition 0%]

Sur la base de cette étude européenne qu'ils mentionnent dans l'introduction de leur article, PRISTED *et al.* ont souhaité étudier l'état des prescriptions correctrices anticholinergiques chez les patients danois souffrant de troubles schizophréniques, tout en essayant d'identifier de potentiels « facteurs de risque » – il serait préférable de parler de corrélat – à leur recours (6). Ils ont également souhaité tester l'hypothèse d'une disparité géographique concernant l'instauration et la prise de ces traitements. En outre, cette étude observationnelle analytique rétrospective de type cas-témoins a inclus, pour chaque année civile entre 1996 et 2012, des patients âgés de 18 à 65 ans, toujours en vie à la fin de la période d'étude, et pour lesquels un diagnostic de trouble schizophrénique avait été posé selon la Classification Internationale des Maladies dans sa 10<sup>ème</sup> édition (CIM-10). Le recrutement et le recueil des données ont été opérés grâce à six registres nationaux tous « liés » entre eux par un matricule propre

à chaque assuré social danois. Contrairement à la précédente étude évoquée (29), l'exposition aux médicaments correcteurs anticholinergiques a été définie par son administration *per os* ainsi que par une posologie minimale équivalente à deux comprimés par jour, ce afin d'éviter un potentiel biais de sélection lié aux prescriptions « si besoin » d'après les auteurs. Le recueil des informations liées aux traitements a été permis grâce à un autre registre national relatif à la vente officinale des produits pharmaceutiques : compte tenu de l'absence d'informations relatives aux traitements dispensés lors d'une hospitalisation, les auteurs ont ajusté les données par un nombre de « jours-lit en psychiatrie ». Parmi les variables étudiées, la polythérapie antipsychotique a été définie par l'association d'au moins deux médicaments antipsychotiques sur une période de quatre mois afin d'éviter un biais de classement différentiel lié à des contextes potentiels de switch thérapeutique. Les comorbidités somatiques ont été prises en compte et classées selon l'indice de comorbidité de CHARLSON. La forme du trouble schizophrénique a également été prise en compte, tout comme la « pension de retraite anticipée [*sic*]» qui a été définie par le fait de percevoir une pension d'invalidité avant l'âge légal danois d'attribution d'une pension de retraite (65 ans). L'effectif total étudié comprenait alors 26 000 patients parmi lesquels mille quatre-cent soixante-dix-sept (5.7 %) ont été traités par des médicaments correcteurs anticholinergiques. Le nombre moyen de comprimés correcteurs administrés par jour était de 3.3 comprimés mais il n'a pas été fait mention des molécules concernées, ni de la durée moyenne de traitement. Les auteurs ont signalé d'emblée une diminution de la prévalence de l'utilisation des médicaments correcteurs anticholinergiques au Danemark et ont émis l'hypothèse explicative d'un moindre recours aux médicaments neuroleptiques typiques : en effet, celle-ci était de 11.7 % en 1996. Outre des corrélations significatives avec l'âge avancé (et avec la

pension de retraite anticipée), le recours aux médicaments neuroleptiques typiques, des posologies importantes de médicaments antipsychotiques atypiques et le recours à la polymédication antipsychotique, l'originalité de cette étude réside dans le fait qu'elle dresse un lien qui apparaît significatif entre le recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques et la région de résidence des patients, avec une utilisation plus élevée de ces traitements dans les zones rurales par rapport aux zones urbaines et à la région de la capitale (**Figure 16**). Les auteurs ont étayé ce lien avec deux hypothèses : la localisation rurale des plus grandes institutions psychiatriques au Danemark et des « sous-cultures et préférences locales [*sic*] ». Par ailleurs, une patientèle psychiatrique conséquente est également significativement associée à un risque accru d'être exposé à ces mêmes médicaments : pour ce résultat, ils ont supposé qu'une charge de travail importante laisserait peut-être moins de temps au médecin prescripteur d'envisager d'autres interventions. Cette corrélation pourrait également expliquer certaines des disparités régionales dont nous avons parlé plus haut, puisque d'après eux les régions périphériques et plus rurales du Danemark souffriraient de pénurie médicale et particulièrement de pénurie psychiatrique. Enfin, l'article précise que cent vingt-neuf patients (0.9 %) ont reçu plus de 5 comprimés de traitement correcteur par jour, et vingt patients plus de 10 comprimés par jour : cela semble illustrer le potentiel de mésusage et d'abus de ces molécules décrit dans la littérature (**21,30**).

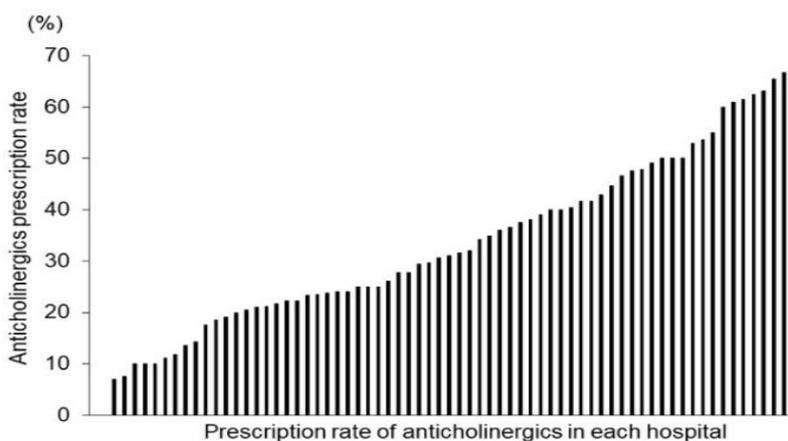


**Figure 16** : Illustration des disparités régionales danoises de démographie médicale et de recours aux traitements correcteurs anticholinergiques, selon PRISTED *et al.* (2012) (6)

[Area, superficie ; Inhabitants/km<sup>2</sup>, habitants/km<sup>2</sup> ; Psychiatric patients per psychiatrist, nombre de patients par psychiatre ; Exposed patients (%), patients exposés aux traitements correcteurs anticholinergiques exprimés en pourcentage]

Les disparités régionales de prescription des médicaments correcteurs anticholinergiques sont également illustrées par une étude observationnelle analytique, rétrospective et transversale menée par HORI *et al.*, qui a d'ailleurs été publiée très récemment en Mai 2022 (31). Elle a inclus 2027 patients souffrant de troubles schizophréniques, traités par médicaments antipsychotiques et répartis dans soixante-neuf hôpitaux japonais, parmi lesquels six-cents dix-huit (30.5 %) bénéficiaient d'un médicament correcteur anticholinergique. La molécule correctrice la plus représentée à 79.8 % était le chlorhydrate de bipéridène (Akineton LP®), suivie par le chlorhydrate de trihexiphénidyle (Artane®, Parkinane®) mais également la

prométhazine, une phénothiazine aliphatique dont les propriétés anti-cholinergiques semblent être utilisées à des fins correctrices au Japon. Outre un lien significatif entre la prescription des traitements correcteurs anticholinergiques d'une part et les posologies élevées des monothérapies antipsychotiques atypiques – sans distinction faite entre les molécules atypiques – et la polythérapie antipsychotique d'autre part, ces derniers ont également mis en évidence un lien significatif entre la prescription de ces médicaments et le lieu d'hospitalisation des patients. Ainsi ils évoquent des proportions de patients traités par médicaments correcteurs variant entre 0 % et 66.7 % selon l'hôpital où ils sont pris en charge, ce qu'ils tentent d'expliquer par l'hypothèse de prescriptions prophylactiques moins controversées dans certaines régions du pays (**Figure 17**). Enfin, HORI *et al.* mentionnent des résultats significatifs concernant le moindre recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques si le traitement antipsychotique – atypique ou typique – est administré par voie intramusculaire retard par rapport à la voie orale, ce qui semble aller dans le sens des résultats de la méta-analyse de HUHN *et al.* (27).



**Figure 17** : Illustration de la disparité des prescriptions correctrices anticholinergiques au Japon, selon HORI *et al.* (31)

## II) DONNÉES ISSUES DE LA LITTÉRATURE FRANÇAISE :

En 2011, dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) intra-hospitalières sur l'établissement Sainte-Anne à Paris, BENICHOU *et al.* ont mené une étude en trois phases dont le but était d'étudier l'évolution de la co-prescription correctrice anticholinergique aux médicaments antipsychotiques chez des patients souffrant de troubles schizophréniques, en se basant sur les résultats d'une précédente EPP en lien avec la même thématique réalisée quatre ans auparavant au sein du même établissement (32). Un recueil des prescriptions informatisées a d'abord été réalisé un jour donné en Janvier 2011 : le jour de l'enquête, 244 patients bénéficiaient d'un traitement antipsychotique sans prescription correctrice associée, et 138 d'une association de médicament antipsychotique avec un médicament correcteur anticholinergique. Vingt patients ont été exclus de ce second groupe pour diverses raisons : certains étaient par exemple hospitalisés en foyers extra-hospitaliers. L'âge moyen des 118 patients concernés par une co-prescription correctrice était de 42.2 ans et les hommes étaient davantage représentés (sex-ratio 1.32). Sur ces 118 patients mentionnés, quarante-six (39 %) bénéficiait d'une monothérapie antipsychotique dont vingt-quatre par médicament de seconde génération : le médicament atypique le plus représenté était la rispéridone (Risperdal®) (52.6 %) avec des posologies conformes à celles recommandées par l'AMM et pour la plupart inférieures ou égales à 6 mg par jour. Les médicaments correcteurs anticholinergiques étaient prescrits en administration systématique pour soixante-huit de ces prescriptions, en administration conditionnelle pour quarante, et en administration systématique associée à une administration conditionnelle pour dix d'entre elles. Par ailleurs, trois ordonnances associaient une bithérapie correctrice avec deux

médicaments anticholinergiques différents mais les auteurs précisent que ces associations étaient temporaires. Un audit des dossiers cliniques concernés par ces vingt-quatre prescriptions a ensuite été réalisé par un psychiatre et un interne en pharmacie grâce à un questionnaire établi par le groupe d'étude et seules les prescriptions en rapport avec un diagnostic de trouble schizophrénique ont été incluses : les posologies des médicaments antipsychotiques atypiques administrés chez les dix-neuf patients concernés étaient telles que recommandées par leurs AMM respectives et sur seize des dix-neuf dossiers étudiés, les médicaments correcteurs anticholinergiques étaient prescrits de façon systématique. Par ailleurs, la documentation des signes cliniques justifiant leur prescription était absente dans onze dossiers sur les dix-neuf suscités (57.9 %) : parmi les huit documentations effectives, deux mentionnaient une utilisation à visée prophylactique uniquement. Enfin, la dernière phase de cette EPP a interrogé les connaissances des soignants en rapport avec les médicaments correcteurs anticholinergiques, les médicaments antipsychotiques et les stratégies de prise en charge des troubles neurologiques iatrogènes. Celles-ci ont été évaluées grâce à deux questionnaires distincts : 166 « quiz [sic] » étaient destinés aux prescripteurs, 400 aux équipes paramédicales. Les auteurs ont regretté un faible taux de réponses avec respectivement 38.6 % et 50 % de retour mais ont statué sur des lacunes concernant la connaissance du mode d'action de ces molécules pour les prescripteurs et la connaissance des indications et des effets cibles et indésirables de ces traitements pour les équipes paramédicales. En outre, cette EPP statue sur 36.1 % de co-prescription correctrice anticholinergique aux traitements antipsychotiques et donc à une absence significative d'évolution des pratiques depuis 2007, année lors de laquelle une EPP avec le même sujet d'intérêt, la même méthodologie et quasiment le même effectif (117 patients) retrouvait 39.4 %

de co-prescription antipsychotique et correctrice. Selon les auteurs, le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>) était la molécule correctrice la plus prescrite mais ceux-ci n'ont pas communiqué les chiffres qui lui sont relatifs.

Une autre évaluation des pratiques professionnelles réalisée en 2014 avec un objet d'étude similaire **(33)** a statué sur 33 % de prescriptions correctrices justifiées au regard de l'AMM. Selon ses auteurs, l'akathisie était mentionnée à tort comme indication possible des médicaments correcteurs anticholinergiques par 75 % des médecins qui avaient répondu au questionnaire diffusé par l'équipe enquêtrice pluridisciplinaire. Le taux de bonnes réponses à ce questionnaire était de 71 % concernant leurs effets indésirables potentiels et de 50 % s'agissant de leurs contre-indications. DUBOIS *et al.* ajoutaient que 29 % des prescriptions correctrices n'avaient pas été réévaluées depuis plus d'un an et que 44 % d'entre elles n'étaient pas non plus réévaluées en cas de changement thérapeutique – switch – antipsychotique. En outre, les médicaments correcteurs anticholinergiques figuraient sur soixante-dix-neuf (41 %) des 192 prescriptions étudiées un jour donné et comportant pour 62 % d'entre elles une bithérapie antipsychotique *a minima*. Toutefois, la méthodologie utilisée n'a pas permis de renseigner des chiffres relatifs et propres aux médicaments antipsychotiques atypiques.

Les données avancées dans les enquêtes précédemment citées rejoignent peu ou prou celles d'une étude observationnelle descriptive transversale menée en Juin 2004 sur treize établissements publics de santé mentale appartenant au réseau PIC, qui a traité des co-prescriptions de médicaments psychotropes et correcteurs aux médicaments antipsychotiques **(34)**. BRET *et al.* ont étudié 2192 ordonnances relevées un jour donné et contenant au moins un médicament antipsychotique. Dans

cette étude, la monothérapie antipsychotique concernait 1111 ordonnances (50.7 %). Les auteurs ont utilisé une convention adoptée par l'association du réseau PIC afin de départager un antipsychotique principal et un(des) antipsychotique(s) associé(s) en cas de polythérapie antipsychotique qui, dans le cas présent, concernait 1081 prescriptions (49.3 %) dont cent cinquante-cinq (7.1 %) comportaient une association de trois à quatre médicaments antipsychotiques. Mille cent soixante-trois prescriptions (53.1 %) étaient reliées à un diagnostic de « trouble schizophrénique, trouble schizotypique ou trouble délirant [sic] », parmi lesquelles sept-cent quatorze (61.9 %) comprenaient une molécule atypique comme médication antipsychotique principale. Les molécules de seconde génération étudiées – seules quatre bénéficiaient d'une AMM dans le traitement de la schizophrénie en Juin 2004 – étaient la rispéridone (Risperdal®), l'olanzapine (Zyprexa®), l'amisulpride (Solian®) et la clozapine (Leponex®) à des posologies moyennes respectives de 8.2 ( $\pm$  3.9) mg par jour, 17.1 ( $\pm$  6.8) mg par jour, 828 ( $\pm$  357) mg par jour et 406 ( $\pm$  178) mg par jour. Les fréquences d'association des médicaments correcteurs anticholinergiques aux différents antipsychotiques de seconde génération sont significatives sur le plan statistique : elles sont encadrées dans le tableau qui figure ci-après (**Figure 18**). Toutefois, on peut regretter que ces chiffres n'aient pas été stratifiés sur les différentes catégories diagnostiques évoquées dans l'article. Les auteurs spécifient que la fréquence de cette co-prescription est significativement plus importante en cas de polythérapie antipsychotique avec 51.6 % pour la bithérapie antipsychotique et 63.2 % à partir de trois molécules antipsychotiques associées. Par ailleurs, le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®) et le chlorhydrate de trihexiphénidyle (Artane®, Parkinane L.P.®) étaient les molécules les plus représentées dans cette enquête, avec respectivement 49.1 % et 38.7 % des co-prescriptions correctrices anticholinergiques.

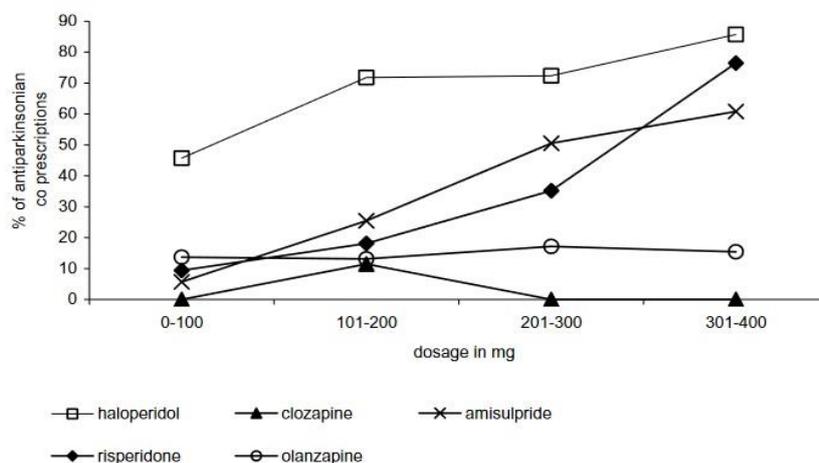
Caractéristiques	Tous les AP (APPG + APSG) n = 2192	AP			APSG				
		NLC (APPG) n = 1038	APA (APSG) n = 1154	P Value NLC / APA	clozapine (n = 135)	amisulpride (n = 229)	olanzapine (n = 388)	rispéridone (n = 402)	P Value /APSG
Association (%)	49,3	45,3	52,9	0,0004	39,3	52,8	55,7	55,0	0,008
À au moins un autre neuroleptique									
À au moins un normothymique	37,0	37,8	36,2	0,45	36,3	35,8	39,2	33,6	0,44
À au moins un antidépresseur	30,5	29,9	31,1	0,52	18,5	32,8	33,0	32,6	0,02
À au moins un anxiolytique	65,1	63,3	66,7	0,09	71,9	72,5	63,4	64,9	0,056
À au moins un hypnotique	41,6	43,5	39,9	0,08	36,3	39,7	42,5	38,6	0,54
À un correcteur des effets extrapyramidaux	40,9	48,8	33,7	< 10 <sup>-4</sup>	31,9	38,0	25,0	40,3	< 10 <sup>-4</sup>
À au moins un correcteur des effets anticholinergiques ou adrénolytiques	39,6	40,2	39,0	0,57	59,3	34,9	36,9	36,6	< 10 <sup>-4</sup>
Nombre total de médicaments psychotropes associés, moyenne (D.S.)	2,48 (1,33)	2,44 (1,33)	2,52 (1,32)	NS	2,22 (1,31)	2,62 (1,28)	2,60 (1,39)	2,5 (1,26)	NS
Nombre total de médicaments psychotropes associés et de médicaments adjuvants pour contrer les effets indésirables, moyenne (D.S.)	3,38 (1,73)	3,43 (1,75)	3,34 (1,72)	NS	3,24 (1,72)	3,42 (1,72)	3,32 (1,78)	3,34 (1,67)	NS

**Figure 18 : Comparaison des antipsychotiques en fonction des co-prescriptions psychotropes et correctrices, selon BRET *et al.* (2004) (34)**

[AP, médicament antipsychotique ; NLC ou APPG, médicament neuroleptique typique ; APA ou APSG, médicament antipsychotique atypique]

Publiée en septembre 2007, une étude observationnelle descriptive, rétrospective s'est intéressée aux données de prescriptions issues de la pratique psychiatrique libérale lors de l'année civile 2002 (35). Sur un panel de cent psychiatres libéraux qu'ils ont estimés représentatif de la démographie psychiatrique libérale française, ACQUAVIVA *et al.* ont souhaité étudier le lien entre les posologies antipsychotiques et la prescription des médicaments correcteurs anticholinergiques. Les critères d'inclusion définis étaient un âge supérieur ou égal à 18 ans ainsi qu'un diagnostic de trouble schizophrénique ou de trouble schizoaffectif établis par le psychiatre traitant sans outil standardisé. Sur l'année civile 2002, deux-mille cinq-cents vingt-trois patients avaient consulté un psychiatre issu du panel, parmi lesquels 922 répondaient aux critères d'inclusion : l'âge moyen de cet effectif était de 39.7 ans, le sex-ratio en faveur d'une discrète surreprésentation masculine. Par ailleurs, chaque

patient avait bénéficié d'au moins une ordonnance sur l'année étudiée et les auteurs ont précisé que le nombre moyen d'ordonnances par patient était de six pour l'année concernée. 5712 ordonnances ont été incluses et une prescription correctrice anticholinergique intéressait un peu moins d'un tiers d'entre elles (27.3 %). Des données en rapport avec quatre médicaments antipsychotiques atypiques disposant d'une AMM dans le traitement des troubles psychotiques en 2002 ont pu être obtenues : afin de faciliter leur investigation, les auteurs ont fait le choix de convertir les posologies en équivalent-chlorpromazine (**Figure 19**) selon l'équation suivante « 100mg de chlorpromazine (Largactil®) = 10 mg d'olanzapine (Zyprexa®) = 50 mg de clozapine (Leponex®) = 5 mg d'halopéridol (Haldol®) = 3 mg de rispéridone (Risperdal®) ». Curieusement – peut-être par oubli – l'équivalent-chlorpromazine concernant l'amisulpride (Solian®) n'a pas été communiqué.



**Figure 19** : Corrélation entre la posologie du médicament antipsychotique et l'association d'un médicament correcteur anticholinergique, selon ACQUAVIVA *et al.* (35)

Les auteurs concluent à un effet-dose significatif concernant la rispéridone (Risperdal®) et l'amisulpride (Solian®) qu'ils fixent à 300mg d'équivalent-

chlorpromazine. Cette particularité a largement été décrite dans la littérature **(10–13,15,36)** et un article de synthèse émet l'hypothèse d'un rapport de METLZER supérieur à 1 moins significatif pour cette molécule que les autres médicaments antipsychotiques atypiques **(36)**. Ce même article de synthèse évoque également le rôle potentiel des co-médications par des molécules fortement inhibitrices du CYP2D6 comme le bupropion (Zyban®), la fluoxétine (Prozac®) ou la paroxétine (Deroxat®), à l'origine de concentrations plasmatiques plus importantes en rispéridone et en 9-hydroxy-rispéridone.

## **DISCUSSION**

## **I) POINTS FORTS ET LIMITES DE NOTRE ÉTUDE :**

Notre recherche nous a permis de mettre en évidence des liens significatifs entre le recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques et les posologies importantes de médicaments antipsychotiques atypiques auxquelles les prescripteurs peuvent parfois recourir, particulièrement quand ils font le choix de la rispéridone (Risperdal®) et de l'amisulpride (Solian®) **(11,25,32,34,35)**. Cette constatation s'accorde avec plusieurs références de synthèse qui nous ont été utiles pour compléter la partie dédiée aux rappels théoriques et confronter les résultats de notre recherche **(10,12)**. Un autre lien significatif peut être établi avec la polymédication antipsychotique qui consiste le plus souvent en l'association d'un neuroleptique conventionnel dit « à fort potentiel antipsychotique » – l'halopéridol (Haldol®) et le zuclopentixol (Clopixol®) par exemple – à une molécule de seconde génération. Bien qu'elle soit scientifiquement controversée **(10)**, les chiffres que nous avons trouvés concernant la polythérapie antipsychotique sont plutôt homogènes : celle-ci concernerait environ un quart à un tiers des prescriptions à destination des patients souffrant de troubles schizophréniques. La monothérapie antipsychotique atypique concernerait quant à elle davantage des populations jeunes dans les premières années d'évolution de la maladie. Cependant, nous ne pouvons précisément statuer sur l'aspect quantitatif de leur association à la monothérapie par antipsychotiques de seconde génération. Par ailleurs, les différentes évaluations des pratiques professionnelles françaises tendent à corroborer le fait que la documentation des prescriptions correctrices anticholinergiques fait souvent défaut dans les dossiers médicaux. Leurs indications semblent être parfois source de confusion tant chez les prescripteurs que chez les équipes paramédicales **(32,33)**. La réévaluation de leur

nécessité ne semble pas non plus régulière et aboutirait dans certains cas à des prescriptions au long cours **(33)**. Le recours au chlorhydrate de tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>) était à chaque fois le plus représenté dans les études nationales. Nous n'avons pas été surpris par les disparités géographiques significatives qui semblent caractériser nos pratiques **(6,31)**. D'autres études asiatiques semblent être en faveur de ces disparités locales. Toutefois, nous avons fait le choix de ne pas les intégrer aux résultats de notre travail en raison des multiples biais qu'elles peuvent présenter **(37–39)**. À l'inverse, nous avons été étonnés du lien significatif qui semble exister entre les formes intra-musculaires retards des médicaments antipsychotiques – atypiques ou typiques – et un moindre recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques, par rapport à leurs formes orales respectives **(6,27,31)**. À ce titre, l'hypothèse de l'absence de premier passage hépatique et donc de concentrations plasmatiques plus stables au cours du temps semble la plus plausible, à moins qu'il ne s'agisse d'un biais lié aux difficultés d'observance des médicaments *per os* associés qui peuvent se rencontrer chez les patients souffrant de troubles psychotiques chroniques.

Notre travail présente également des limites qu'il convient de souligner. D'une part, nous pouvons regretter la faible abondance de la littérature scientifique en rapport avec notre sujet d'étude. En effet, sur les quarante-cinq références insérées dans la bibliographie de ce travail, seules onze études ont pu être intégrées aux résultats en raison de leur validité méthodologique satisfaisante et de la bonne anticipation des biais potentiels par leurs auteurs. D'autre part, ces articles sont essentiellement le fruit d'études observationnelles, transversales et monocentriques qui – par essence – ne peuvent constituer une preuve scientifique valable aux hypothèses que nous avons émises dans l'introduction de ce travail. En effet, de telles études représentent un faible

niveau de preuve scientifique et constituent le grade C des recommandations pour la pratique clinique établies par la HAS **(40)**. Par ailleurs, même si les effectifs importants inclus dans la majorité de ces études impliquent que nos observations soient peu susceptibles d'être liées au hasard, nous ne pouvons parler que de liens significatifs ou de corrélats et aucunement de relation de causalité au sens du critère de Bradford-Hill. Seule une étude présentée était multicentrique **(6)** : cette caractéristique permet généralement une meilleure représentativité ainsi que des inclusions plus conséquentes. Néanmoins, dans le cas présent, l'absence d'effectifs comparables d'un point de vue quantitatif entre les différents centres a pu en affecter sa puissance. Nous pouvons aussi regretter l'utilisation fréquente des unités posologiques standardisées essentiellement représentées par l'équivalent-chlorpromazine. Potentielle source de biais supplémentaire, ces dernières ne prennent pas en compte l'hétérogénéité pharmacodynamique des molécules antipsychotiques de seconde génération qui a largement été illustrée par les méta-analyses présentées **(11,27,28)**. Par ailleurs, notre travail s'est limité à l'étude des prescriptions correctrices associées aux médicaments antipsychotiques de seconde génération relatives au cadre nosographique de la schizophrénie, mais il convient de garder à l'esprit que les médecins psychiatres ont de plus en plus recours à ces derniers dans le cadre d'autres champs de la pathologie – hors AMM – parmi lesquels nous pouvons citer les troubles graves de la personnalité émotionnellement labile borderline ou impulsive ou encore les troubles dépressifs résistants. Notre étude a enfin exclu *de facto* l'analyse des données concernant l'akathisie et les dyskinésies tardives qui sont pourtant associées à un impact négatif significatif sur le fonctionnement et la qualité de vie **(10,18,19)**, en aggravant par exemple des symptômes comorbides tels qu'une thymie dépressive ou une symptomatologie anxieuse **(18)**. De plus, et même si l'effectif médical interrogé

était assez réduit, l'étude de DUBOIS *et al.* indique que l'akathisie était mentionnée à tort comme indication possible des médicaments correcteurs anticholinergiques par 75 % des prescripteurs **(33)**. Aussi, il nous semble important de leur consacrer la dernière sous-partie de cette discussion.

## **II) PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS :**

À ce jour, la littérature scientifique est homogène et plutôt claire concernant la **non-indication** des médicaments correcteurs anticholinergiques dans le traitement prophylactique des syndromes extra-pyramidaux induits par les médicaments antipsychotiques, ainsi que dans le traitement symptomatique des dyskinésies tardives. Eu égard à l'hétérogénéité pharmacodynamique des médicaments antipsychotiques atypiques et compte tenu de la iatrogénie neurologique dose-dépendante de certains d'entre eux, toute instauration de prescription correctrice anticholinergique *per os* devrait être secondaire à des mesures systématiques de réduction posologique. Compte tenu de la variation interindividuelle, des paramètres pharmacocinétiques propres à chaque molécule antipsychotique atypique et des interactions médicamenteuses potentielles, les stratégies de monitoring plasmatique à concentration d'équilibre pourraient également présenter un intérêt **(15)**. Si la symptomatologie extra-pyramidale n'était pas significativement améliorée voire amendée par cet aménagement, le médicament antipsychotique atypique incriminé devrait être – autant que faire se peut – reconsidéré en établissant la balance entre d'une part ses bénéfices cliniques avérés et d'autre part ses inconvénients : la prise en compte du vécu et des attentes du patient devrait alors tenir une place essentielle dans cette réévaluation. D'après les données des méta-analyses les plus récentes, le

switch thérapeutique vers une molécule atypique de la famille des dibenzo-diazépines s'avèrerait être une bonne alternative **(11,27,28)**.

La galénique injectable du chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®) reste un médicament de première intention indiqué dans la « correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extra-pyramidal induites par les neuroleptiques [sic] ». Si le recours à un traitement correcteur anticholinergique *per os* était incontournable, alors celui-ci ne devrait s'envisager que dans le cadre d'un syndrome parkinsonien iatrogène cliniquement avéré. En ce sens, toute prescription correctrice conditionnelle, c'est-à-dire « si besoin », devrait être évitée. Le cas échéant, une réévaluation de l'indication dans laquelle se justifie la prescription correctrice devrait être régulière et systématique à trois mois de son instauration **(21)**. L'amendement de la symptomatologie extra-pyramidale en contexte de stabilité psychiatrique permettrait d'envisager son arrêt définitif par paliers progressifs de décroissance posologique sur au moins quatre semaines **(41)**, afin de limiter le risque de rebond cholinergique et/ou de résurgence des signes et des symptômes moteurs.

À l'image de l'échelle de BUSH et FRANCIS relative à l'évaluation du syndrome catatonique, la vulgarisation et la diffusion dans les unités de soins d'échelles de cotation standardisées relatives aux syndromes extra-pyramidaux pourraient peut-être aider les cliniciens à discriminer plus finement et facilement les syndromes moteurs auxquels ils font parfois face. Une version francophone validée de l'ESRS – *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* – est insérée en annexe de ce travail **(Annexe 5)**.

### III) IMPACT COGNITIF DES MOLÉCULES ANTI-CHOLINERGIQUES :

Nonobstant le fait qu'ils soient pourvoyeurs d'effets indésirables propres qui peuvent compromettre l'observance médicamenteuse, l'utilisation à long terme des médicaments correcteurs anticholinergiques soulève la problématique de leur impact cognitif dans une population qui souffre classiquement – avec une variabilité inter-individuelle – de troubles attentionnels et des fonctions exécutives, de déficit en termes de mémoire verbale de travail et d'altérations de la vitesse de traitement de l'information (41). Ces déficiences altèrent le fonctionnement socio-professionnel et la qualité de vie des individus à tel point que certains auteurs utilisent le mot d'« alzheimerisme médicamenteux [sic] ». Une revue systématique de la littérature bien menée proposée par OGINO *et al.* a conclu à une amélioration significative des capacités attentionnelles, de la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie des patients après arrêt brutal ou progressif des molécules correctrices anticholinergiques qui leur étaient dispensées (41). Ils précisent que des symptômes de sevrage pourraient survenir et atteindre leur acmé dans les deux semaines suivant un arrêt brutal. MORI *et al.* ont quant à eux conclu à « des améliorations significatives de la mémoire immédiate et de la mémoire verbale de travail après le retrait du chlorhydrate de bipéridène et du chlorhydrate de trihexiphéridyle » (42). De façon corollaire, nous pouvons légitimement supposer que l'avantage présenté par les molécules antipsychotiques atypiques dans le traitement des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie pourrait se voir amoindri par le recours à long terme des médicaments correcteurs anticholinergiques. Par ailleurs,

un article évoque les récepteurs cholinergiques muscariniques comme cible thérapeutique potentielle dans la schizophrénie **(43)**.

Nous n'oublions pas que les mécanismes anticholinergiques sont également le fait de certaines autres molécules psychotropes comme les phénothiazines aliphatiques ou les antidépresseurs tricycliques. Aussi, certains auteurs pharmaciens de profession ont proposé une échelle d'imprégnation anticholinergique via un score qu'ils ont appelé « score AIS » pour *Anticholinergic Impregnation Scale*. Ce score se veut le reflet du potentiel anti-cholinergique des molécules concernées, qu'elles soient d'ailleurs psychotropes ou non **(21)**. Il varie de 1 à 3 et exprime respectivement un faible ou un fort potentiel anticholinergique. Cet outil peut s'avérer particulièrement utile dans les décisions thérapeutiques en psychiatrie, en psychogériatrie et en gériatrie. C'est pourquoi nous avons fait le choix de l'intégrer au tableau récapitulatif des molécules antipsychotiques atypiques disponibles en France qui se trouve en annexe **(Annexe 2)**.

#### **IV) AUTRES SYNDROMES MOTEURS SECONDAIRES :**

Compte tenu des chiffres avancés par les différentes EPP que nous avons déjà exposés plus haut, il nous paraît important de rappeler que les médicaments correcteurs anti-cholinergiques ne sont pas indiqués dans le traitement de l'akathisie et des dyskinésies tardives induites par les médicaments antipsychotiques **(4)**. La littérature précise que la survenue d'une akathisie impliquerait davantage les voies GABAergiques et adrénergiques que les voies nigro-striatales **(17)**, ce qui pourrait

expliquer l'efficacité empirique des benzodiazépines et des  $\beta$ bloquants non-cardiosélectifs de type propranolol actuellement recommandés dans son traitement de première ligne. Une des méta-analyses que nous avons présentée plus tôt s'est intéressée à ce syndrome extra-pyramidal en tant que critère de jugement secondaire de la tolérance des molécules antipsychotiques atypiques : l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>) y avait été citée comme significativement plus pourvoyeuse de manifestations akathitiques en comparaison à l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), tout comme la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) en comparaison à la ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) **(11)**. En tout cas, elle serait corrélée à une plus mauvaise observance thérapeutique, à une aggravation des symptômes psychotiques et à la suicidalité **(17)**. Dans sa forme tardive, sa distinction avec la dyskinésie tardive est mal établie ; cela semble d'ailleurs si vrai que le DSM-V en propose une définition commune **(44)**. Leurs incidences annuelles s'élèveraient de 1 % à 3.9 % avec les médicaments antipsychotiques de seconde génération **(10,18)**. Aussi, une surveillance régulière et semestrielle de l'apparition de ces mouvements involontaires devrait être la règle pour tous les patients exposés aux médicaments antipsychotiques **(45)**, ce d'autant plus que cette exposition est longue et que l'âge du patient est avancé.

Outre-Atlantique, deux molécules inhibitrices réversibles de la protéine de transport vésiculaire de la dopamine VMAT2 sont commercialisées dans le cadre du traitement de ces manifestations dyskinétiques tardives : il s'agit de la valbénazine et de la deutétrabénazine. La preuve de leur efficacité s'appuierait sur « des résultats d'essais cliniques bien contrôlés [*sic*] » qui auraient été menés en comparaison à un placebo. Elles seraient ainsi associées à un meilleur fonctionnement psychosocial et une meilleure qualité de vie, et WARREN *et al.* avancent même qu'environ 70 % à 75

% des patients auraient vu leur(s) trouble(s) psychiatrique(s) sous-jacent(s) s'améliorer **(19)** : leurs effets secondaires les plus fréquents seraient pourtant les céphalées, la somnolence, la fatigue et l'insomnie. Il est à noter que deux des trois co-auteurs à l'origine de cet article sont employés à temps plein par le laboratoire américain qui commercialise ces molécules.

## **CONCLUSION**

En dépit des convictions personnelles qui ont animé cette recherche, notre travail ne peut aboutir à des conclusions fermes et significatives concernant l'état quantitatif et qualitatif des prescriptions correctrices anticholinergiques associées aux médicaments antipsychotiques de seconde génération. D'une part, notre question se heurte au faible volume des recommandations disponibles sur le sujet ainsi qu'à une littérature scientifique qui apparaît très limitée. D'autre part, l'élucidation des mécanismes physiopathologiques et pharmacodynamiques impliqués dans les troubles schizophréniques et leur traitement n'est pour l'heure que partielle et supposée.

En ce sens, notre problématique confronte une des limites de la médecine fondée sur les preuves que le collège national de Santé publique dans sa 3<sup>ème</sup> édition propose de définir comme « l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données scientifiques actuelles afin de tendre vers une prise en charge personnalisée et individualisée du patient » **(40)**. La dimension empirique qui caractérise l'essor historique de la discipline psychiatrique a été soulignée à plusieurs reprises dans ce travail : elle constitue encore aujourd'hui une caractéristique particulière de notre spécialité, et c'est d'ailleurs peut-être ce qui lui confère toute sa singularité et sa richesse. Nier ou minimiser les connaissances issues de l'expérience reviendrait à faire fi des « vérités de fait » fortes de soixante-dix années d'Histoire et d'observation clinique. Somme toute, nier ou minimiser ces vérités expérientielles impacterait la prise de décision médicale qui, outre les données épidémiologiques cliniques et thérapeutiques les plus récentes, doit intégrer le vécu et les choix du patient ainsi que l'expérience du psychiatre.

Qu'elle soit initiale ou continue, la formation médicale pourrait porter davantage l'accent sur le maniement des molécules correctrices des syndromes extrapyramidaux induits par les médicaments antipsychotiques. Par ailleurs, dans le contexte actuel de vieillissement de la population, le risque anticholinergique apparaît de plus en plus comme un enjeu de santé individuelle mais également comme un enjeu de santé publique. Une sensibilisation accrue des prescripteurs à ce risque semble nécessaire, et la multiplication d'audits cliniques ciblés au sein des établissements de santé pourrait peut-être y contribuer. Enfin, la réalisation d'autres études épidémiologiques, descriptives et analytiques, longitudinales et transversales, multicentriques apparaissent fondamentales afin d'étayer la littérature scientifique au sujet des médicaments correcteurs anticholinergiques.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Missa JN. *Peut-on parler de militantisme psychopharmacologique chez les pionniers de la psychiatrie biologique (1952-1960) ?* Sud/Nord. 2010 ; 25(1):105-20.
2. Seeman P. *Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia.* Synapse N Y N. 1987 ; 1(2):133-52.
3. Flahaut J. *Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences.* Rev Hist Pharm. 1993 ; 81(296):85-8.
4. Collège nationale des universitaires en psychiatrie. *Référentiel de Psychiatrie. Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie.* 1ère édition. Presses Universitaires François-Rabelais ; 2014.
5. Fujimaki K, Morinobu S, Yamashita H, Takahashi T, Yamawaki S. *Predictors of quality of life in inpatients with schizophrenia.* Psychiatry Research. 2012 ; 197(3):199-205.
6. Pristed SG, Correll CU, Nielsen J. *Frequency and correlates of anticholinergic use among patients with schizophrenia in Denmark: A Nation-wide pharmacoepidemiological study.* Psychiatry Research. 2017 ; 255:198-203.
7. Kim SJ, Jung D, Shim JC, Moon JJ, Jeon DW, Kim YN, et al. *The effect of anticholinergic burden on cognitive and daily living functions in patients with schizophrenia.* Asian Journal of Psychiatry. 2019 ;46:111-7.
8. Lieberman JA. *Managing Anticholinergic Side Effects.* Primary Care Companion, Psychiatry.
9. Chast F. *Neurosédation : la chlorpromazine.* Encyclopedia Universalis.
10. Franck N, Thibaut F. *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques.*
11. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. *Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons.* Schizophrenia Bulletin. 2012 ; 38(1):167-77.
12. Stahl S, Muntner N, Lemoine P. *Psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques.* 4ème édition. Paris. Médecine & Sciences Publications ; 2015.
13. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. *Managing antipsychotic-induced parkinsonism.* Drug Safety. 1999 ; 20(3):269-75.

14. Collège des Enseignants de Neurologie. Disponible sur Internet à l'adresse <https://www.cen-neurologie.fr/fr>
15. Schoretsanitis G, Haen E, Hiemke C, Gründer G, Stegmann B, Schruers KRJ, et al. *Risperidone-induced extrapyramidal side effects: is the need for anticholinergics the consequence of high plasma concentrations?* Psychopharm. 2016 ; 31(5):259-64.
16. Maeker É, Maeker-Poquet B. *Syndromes extrapyramidaux induits par les médicaments*. 2021.
17. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. *Chronic Restlessness with Antipsychotics*. Am J Psychiatry. 2007 ; 164(11):1648-54.
18. Seigneurie AS, Sauvanaud F, Limosin F. *Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge*. L'Encéphale. 2016 ; 42(3):248-54.
19. Warren B, Vanderhoef D, Johnson J. *VMAT2 Inhibitors for the Treatment of Tardive Dyskinesia*. Issues Mental Health Nurses. 2022 ; 43(1):22-31.
20. *Chimie, Biochimie et Biologie moléculaire* - [Internet]. Sauramps Medical. Disponible sur: <https://www.livres-medicaux.com/etudiants-medecine/4165-chimie-biochimie-et-biologie-moleculaire-ue1-2eme-edition.html>
21. Javelot H, Meyer G, Becker G, Post G, Runge V, Pospieszynski P, et al. *Les échelles anticholinergiques : usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique*. L'Encéphale. 2022 ; 48(3):313-24.
22. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, et al. *A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications*. Schizophrenia Research. 2006 ; 88(1):63-72.
23. Ananth J, Sangani H, Noonan JP. *Amantadine in drug-induced extrapyramidal signs: a comparative study*. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1975 ; 11(4):323-6.
24. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. *Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects*. BioMed Res Int. 2014 ; 2014 : 656370.
25. De Hert M, Wampers M, van Winkel R, Peuskens J. *Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium*. Psychiatry Research. 2007 ; 152(2-3):165-72.
26. Vaxelaire L, Gouvernet B, Palazzolo J. *Le vécu des effets indésirables d'un traitement antipsychotique : facteurs influençant l'observance médicamenteuse*. 2014
27. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute*

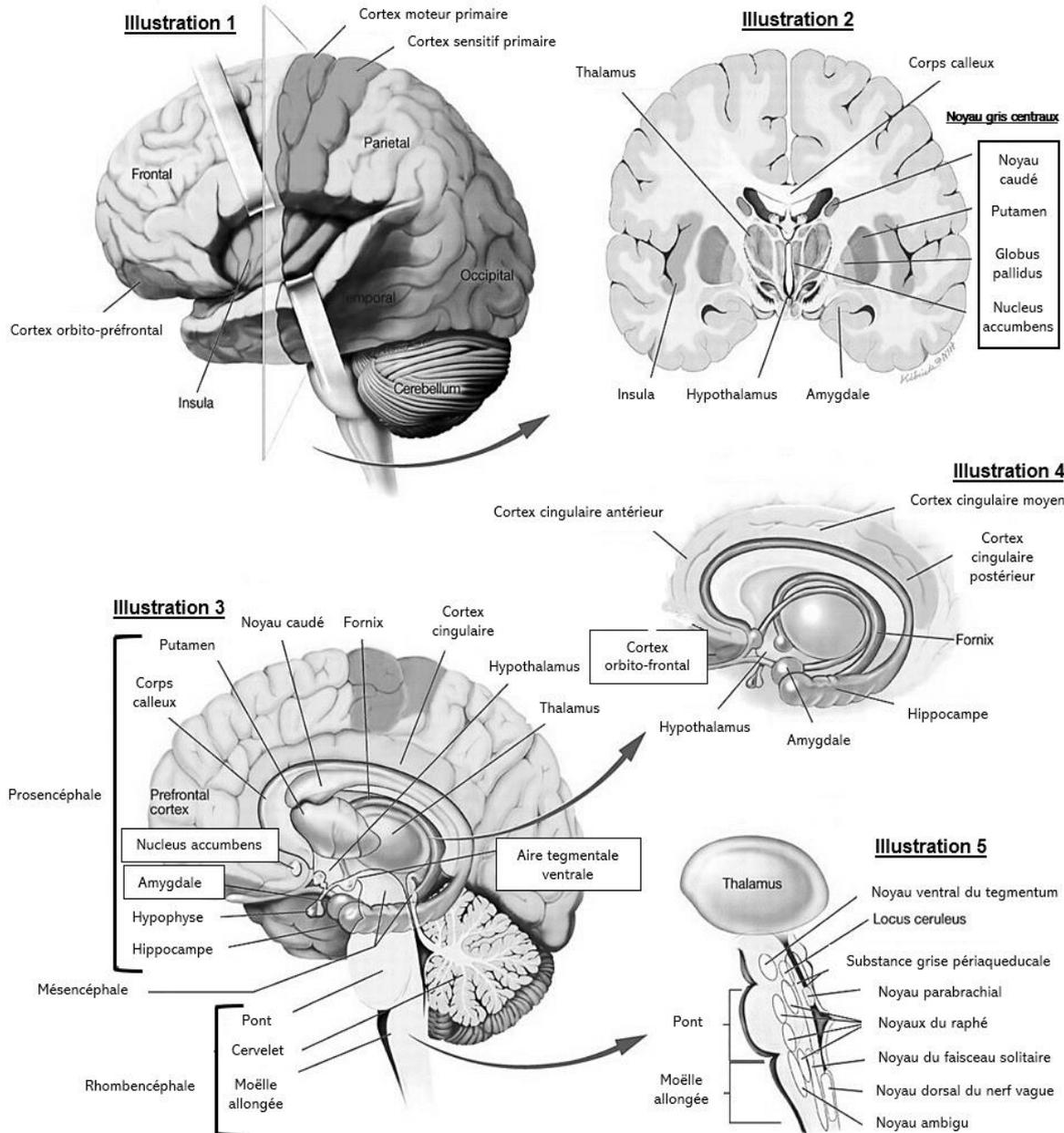
*treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Lond Engl. 2019 ; (10202):939-51.

28. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.* Lancet Lond Engl. 2013 ; 382(9896):951-62.
29. Broekema WJ, Groot IW, Harten PN. *Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics—a European study.* Pharm World Sci. 2007 ; 29(3):126-30.
30. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. *The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study.* Br J Clin Pharmacol. 2009 ; 67(2):228-33.
31. Hori H, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Iga JI, Ochi S, Ichihashi K, et al. *Prescription of Anticholinergic Drugs in Patients with Schizophrenia: Analysis of Antipsychotic Prescription Patterns and Hospital Characteristics.* Front Psychiatry. 2022 ; 13:823826.
32. Bénichou AS, Rieu C, Chenailler C, Boiteux C, Paubel P. *Évaluation de la pertinence de la prescription des antiparkinsoniens chez l'adulte schizophrène, quelle évolution depuis 2007 ?* Pharm Hosp Clin. 2014 ; 49(4):286-92.
33. Dubois S, Fiedler A, Le Dinh M, Ruesche L, Crenn G, Le Corvec D, et al. *Enquête de bon usage des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques.* Pharm Hosp Clin. 2014 ; 49(2):e84.
34. Bret P, Bret MC, Queuille E. *Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC.* L'Encéphale. 2009 ; 35(2):129-38.
35. Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. *Antipsychotics dosage and antiparkinsonian prescriptions.* Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2007 ; 3:14.
36. *The Roadmap for Antipsychotic Psychopharmacology: An Overview: (Academic Highlights).* J Clin Psychiatry. 2007 ; 68(11):1799-806.
37. Dong M, Zeng LN, Zhang Q, Yang SY, Chen LY, Najooan E, et al. *Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey.* Asian J Psychiatry. 2019 ; 45:74-80.
38. Yu-Tao X, Yong-Zhen W, Chi-Ming L, Wai-Kwong T, Ungavri GS. *Exploring the clinical and social determinants of prescribing anticholinergic medication for Chinese patients with schizophrenia.* Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007 ; 22(3):173-80.

39. Su YA, Yan F, Li Q, Xiang YT, Shu L, Yu X, et al. *Anticholinergic use trends in 14,013 patients with schizophrenia from three national surveys on the use of psychotropic medications in China (2002–2012)*. *Psychiatry Research* 2017 ; 257:132-6.
40. *Collège universitaire des enseignants de santé publique*, édition publique. 3ème édition. Elsevier Masson ; 2015.
41. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. *Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 ; 68(1):37-49.
42. Mori K, Yamashita H, Nagao M, Horiguchi J, Yamawaki S. *Effects of Anticholinergic Drug Withdrawal on Memory, Regional Cerebral Blood Flow and Extrapyramidal Side Effects in Schizophrenic Patients*. *Pharmacopsychiatry*. 2002 ; 35(1):6-11.
43. Langmead CJ, Watson J, Reavill C. *Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets*. *Pharmacol Ther*. 2008 ; 117(2):232-43.
44. Crocq MA, Guelf JD, Boyer P, Pull CB, Pull-Erpelding MC, Mini DSM-5®. Elsevier Masson; 2016.
45. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, et al. *The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of Schizophrenia*. *Schizophrenia Bull*. 2002 ; 28(1):5-16.

# **ANNEXES**

# ANNEXE 1 : Anatomie du système nerveux central



## ANNOTATIONS :

L'**illustration 1** représente une vue latérale gauche de l'encéphale où sont précisées les différents lobes cérébraux : frontal, pariétal, occipital et temporal. Un plan de coupe coronale centré sur le thalamus et les troisièmes ventricules est représenté par l'**illustration 2**, qui laisse découvrir les ganglions de la base dont il faut souligner le rôle dans le contrôle de la motricité : ils comprennent le noyau caudé, le *putamen*, le *nucleus accumbens* et le *globus pallidus*. L'**illustration 3** représente une coupe cérébrale sagittale centrée sur le corps calleux. Elle laisse apercevoir l'air tegmentale ventrale. Le système limbique est représenté par l'**illustration 4**, le tronc cérébral par l'**illustration 5**.

## ANNEXE 2 : Critères diagnostiques de la schizophrénie (DSM-V)

SCHIZOPHRENIE 295.90 (F20.9)
<p>« A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idées délirantes.</li> <li>2. Hallucinations.</li> <li>3. Discours désorganisé (par exemple, incohérences ou déraillements fréquents).</li> <li>4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.</li> <li>5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).</li> </ol> <p>B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).</p> <p>C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c'est-à-dire les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (au moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A. Présents sous une forme atténuée (par exemple, croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).</p> <p>D. Un trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes. 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.</p> <p>E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.</p> <p>F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénies nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).</p>

<p><b>Spécifier si :</b></p> <p>Les spécifications de l'évolution qui suivent ne doivent être utilisées qu'après une durée d'un an du trouble et si elles ne sont pas en contradiction avec les critères évolutifs propres au diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Premier épisode, actuellement en épisode aigu :</b> Première manifestation du trouble remplissant les critères diagnostiques de définition et les critères de durée. Les symptômes sont remplis.</li> <li>• <b>Premier épisode, actuellement en rémission partielle :</b> Une <i>rémission partielle</i> après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle se maintient une amélioration et où les critères diagnostiques du trouble ne sont que partiellement remplis.</li> <li>• <b>Premier épisode, actuellement en rémission complète :</b> Une <i>rémission complète</i> après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle aucun symptôme spécifique de la maladie n'est présent.</li> <li>• <b>Épisodes multiples, actuellement épisode aigu :</b> Des épisodes multiples ne peuvent être établis qu'après un minimum de deux épisodes (un épisode, une rémission, et un minimum d'une rechute).</li> <li>• <b>Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle</b></li> <li>• <b>Épisodes multiples, actuellement en rémission complète</b></li> <li>• <b>Continu :</b> Les symptômes remplissant les critères symptomatiques diagnostiques du trouble sont présents la majorité du temps de la maladie, les périodes de symptômes subliminaux étant très brèves au regard de l'ensemble de l'évolution.</li> <li>• <b>Non spécifié</b></li> </ul> <p><b>Spécifier si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avec catatonie</b> (pour la définition, se référer aux critères de catatonie associée à un autre trouble mental).</li> </ul> <p><b>Note de codage :</b> Utiliser le code additionnel 293.89 (F06.1) catatonie associée à la schizophrénie pour indiquer la présence d'une catatonie comorbide.</p> <p><b>Spécifier la sévérité actuelle :</b></p> <p>La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être coté pour sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle de 5 points, allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave) (cf. dans le chapitre « Mesures d'évaluation » de la section III du DSM-5, l'évaluation dimensionnelle de la sévérité des symptômes psychotiques par le clinicien).</p> <p><b>N.B. :</b> Un diagnostic de schizophrénie peut être posé sans utiliser la spécification de sévérité. »</p>
---

### ANNOTATIONS :

Cette annexe reprend les critères diagnostiques de la schizophrénie tels que ceux-ci sont décrits aux pages 46, 47 et 48 du DSM-V dans sa version poche (34). Les références 295.9 et F20.9 correspondent respectivement au code de la CIM-9 et à celui de la CIM-10.

## ANNEXE 3 : Médicaments antipsychotiques disponibles en France

Classe chimique	Molécules disposant d'une AMM dans l'indication des troubles psychotiques aigus et/ou chroniques	Autres indications selon l'AMM							Existence d'une forme retard injectable	Demi-vie d'élimination finale de la molécule mère <sup>f</sup>	Score AIS <sup>g</sup>
		Trouble bipolaire <sup>a</sup>	Trouble dépressif <sup>b</sup>	Anxiété <sup>c</sup>	Agitation	Tics et chorées	Indications <sup>d</sup> pédiatriques	Indications chez le sujet dément <sup>e</sup>			
Neuroleptiques	Phénothiazines aliphatiques	<b>Chlorpromazine</b> (Lergactil <sup>®</sup> )			X			X	Non	30 heures	3
		<b>Lévomépromazine</b> (Nozinan <sup>®</sup> )			X			X	Non	15 à 80 heures	2
		<b>Ciamémazine</b> (Tercian <sup>®</sup> )			X			X	Non	10 heures	3
	Phénothiazines pipéridinées	<b>Propéricazine</b> (Neuleptil <sup>®</sup> )						X	Non	Non renseignée	3
		<b>Pipotiazine</b> (Piportil <sup>®</sup> )							Oui	7 à 8 heures	2
		<b>Flupentixol</b> (Fluanxol <sup>®</sup> )			X				Oui	24 heures	1
	Thioxanthènes	<b>Zuclopentixol</b> (Clopixol <sup>®</sup> )			X				Oui	20 heures	1
	Butyrophénones	<b>Halopéridol</b> (Haldol <sup>®</sup> )	X			X		X	Oui	24 heures	1
	Diphénylbutylpipéridines	<b>Penfluridol</b> (Semap <sup>®</sup> )							Non	4 à 10 jours	2
		<b>Pimozide</b> (Orap <sup>®</sup> )				X			Non	55 heures	2
<b>Loxapine</b> (Loxapac <sup>®</sup> )				X				Non	8 heures	2	
Dibenzo-oxazépines	<b>Sulpiride</b> (Dogmatil <sup>®</sup> )			X				Non	7 heures	1	
	<b>Amisulpride</b> (Solian <sup>®</sup> )							Non	12 heures	1	
Benzamides	<b>Clozapine</b> (Leponex <sup>®</sup> )						X	Non	12 heures	3	
	<b>Olanzapine</b> (Zyprexa <sup>®</sup> )	X			X			Oui	34 heures	2	
	<b>Quétiapine</b> (Xeroquel L.P. <sup>®</sup> )	X	X					Non	7 heures	2	
Benzisoxazoles	<b>Risperidone</b> (Risperdal <sup>®</sup> )	X					X	Oui	3 heures (24 heures pour le métabolite actif)	1	
	<b>Palipéridone</b> (Xepilon L.P. <sup>®</sup> ) (Trevicta L.P. <sup>®</sup> )								Xepilon L.P. <sup>®</sup> : 25 à 49 jours Trevicta L.P. <sup>®</sup> : 84 à 139 jours	1	
Quinolones	<b>Aripiprazole</b> (Abilify <sup>®</sup> )	X						Oui	75 à 146 heures	1	
Antipsychotiques de 2 <sup>nd</sup> e génération											

## ANNOTATIONS :

- a** Sur les quatre molécules antipsychotiques indiquées dans le traitement de l'épisode maniaque modéré à sévère associé au trouble bipolaire, seule l'halopéridol (Haldol®) ne bénéficie pas d'une AMM dans le traitement prophylactique des récurrences. La quétiapine (Xeroquel L.P.®) est la seule molécule à être autorisée dans le traitement de l'épisode dépressif majeur associé au trouble bipolaire de l'humeur.
- b** Seule la quétiapine (Xeroquel L.P.®) dispose d'une AMM dans le « traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs associés au trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie ».
- c** Dans l'indication du traitement de courte durée de l'anxiété de l'adulte, le recours à un neuroleptique ne s'envisage qu'en cas d'échec des thérapeutiques habituellement prescrites dans ce cas de figure.
- d** **L'halopéridol (Haldol®) et l'aripiprazole (Abilify®) bénéficient d'une AMM dans l'indication du traitement des troubles schizophréniques de l'adolescent, respectivement à partir de 13 et 15 ans. La loxapine (Loxapac®) dispose également d'une indication dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques dès l'âge de 15 ans :** elle présente l'intérêt de pouvoir être utilisée à partir du même âge dans le cadre d'états d'agitation, d'agressivité et d'anxiété associés aux troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité. Pour le traitement de l'épisode maniaque modéré à sévère associé au trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent, seule l'aripiprazole (Abilify®) dispose d'une AMM qui permet son usage en pédopsychiatrie à partir de 13 ans. Toutes les phénothiazines aliphatiques ainsi que la propériciazine (Neuleptil®) – sous leurs galéniques buvables – sont indiquées à partir de l'âge de 3 ans dans le « traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité ». Le pimozide (Orap®), le sulpiride (Dogmatil®) et l'halopéridol (Haldol®) sont indiqués chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement des troubles graves du comportement comorbides d'un syndrome autistique ou de troubles envahissants du développement. La rispéridone (Risperdal®) est indiquée dans le « traitement de courte durée de l'agressivité persistante associée au trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans, ainsi que chez les adolescents souffrant de déficience intellectuelle et chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou perturbateurs nécessite un traitement pharmacologique ». Le pimozide (Orap®) et l'halopéridol (Haldol®) sont tous les deux autorisés dans l'indication du traitement des tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette respectivement à partir de l'âge de 6 et 10 ans, mais seul le pimozide (Orap®) peut être utilisé dans le traitement des mouvements choréiques de l'enfant à partir de 6 ans.
- e** La rispéridone (Risperdal®) dispose d'une AMM dans l'indication du « traitement de courte durée c'est-à-dire jusqu'à six semaines de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le

patient lui-même ou pour autrui ». L'AMM de l'halopéridol (Haldol®) élargit cette indication au cadre de la démence vasculaire. Quant à la clozapine (Leponex®), elle est indiquée dans le « traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution d'une maladie de Parkinson en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

<sup>f</sup> **La notice d'AMM de l'halopéridol (Haldol®) et celle de la clozapine (Leponex®) précisent des demi-vies d'élimination pouvant respectivement varier entre 15 et 37 heures et entre 6 et 26 heures.** La demi-vie d'élimination très longue du penfluridol (Semap®) indique son administration hebdomadaire. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone, métabolite actif de la rispéridone, est d'environ 24h ce qui permet une prise quotidienne unique du traitement. **Concernant la palipéridone sous sa forme retard trimestrielle (Trevicta L.P.®), le VIDAL® évoque une demi-vie apparente médiane située entre 84 jours et 95 jours en cas d'injection deltoïdienne, et entre 118 et 139 jours en cas d'administration intra-musculaire fessière.** La demi-vie d'élimination de l'olanzapine (Zyprexa®) est prolongée chez le sujet sain âgé de 65 ans et plus chez qui elle serait d'environ 52h. Enfin, la demi-vie d'élimination de l'aripiprazole (Abilify®) semble conditionnée à des facteurs individuels intrinsèques : le VIDAL® mentionne une demi-vie de l'ordre de 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents.

<sup>9</sup> Le score AIS représente la potentialité anti-cholinergique d'une molécule, selon l'échelle d'imprégnation anticholinergique ou *Anticholinergic Impregnation Scale* (AIS) proposée par JAVELOT et al. (21).

Ce guide médecin est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service communication  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en Juin 2007.  
© Haute Autorité de santé - 2007

## Sommaire

1. Introduction .....	4
2. Bilan initial (diagnostic et évaluation).....	5
3. Prise en charge thérapeutique.....	7
4. Suivi.....	13
<b>Annexe 1. Principaux médicaments utilisés en thérapeutique .....</b>	<b>15</b>
<b>Annexe 2. Ont participé à l'élaboration de ce guide.....</b>	<b>18</b>
<b>Annexe 3. Références.....</b>	<b>19</b>

### Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecins élaborés par la Haute Autorité de santé sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la liste des actes et prestations (LAP) est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 1. Introduction

### 1.1 Objectif

L'objectif de ce guide médecin est d'expliquer pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD n°23 « Affections psychiatriques de longue durée ». Ce guide médecin est limité à la prise en charge du patient atteint de trouble schizophrénique.

L'incidence annuelle du trouble schizophrénique est de l'ordre de 0,1 pour 1000 habitants. La prévalence est d'environ 1 % dans la population générale. Ce qui représente, compte tenu de la classe d'âge concernée par cette pathologie, environ 400 000 sujets malades en France et 10 000 nouveaux cas par an. Le sexe ratio est égal à 1 ; cependant les premières manifestations du trouble sont observées plus précocement chez l'homme (entre 15 et 25 ans) que chez la femme. Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des patients traités ont entre 15 et 55 ans.

L'objectif de ce guide est d'être un outil pragmatique auquel le médecin puisse se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient. Le contenu du guide a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il présente la déclinaison pratique des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et/ou des conférences de consensus (CDC) disponibles, secondairement complétée par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. L'avis des experts est en effet indispensable pour certains champs, tels que le suivi des patients, où le rythme de surveillance du patient, par exemple, dépend plus d'un consensus de professionnels que de données comparatives obtenues dans le cadre d'études cliniques. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Un guide médecin ALD ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce guide reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient présentant un trouble schizophrénique, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

## 2. Bilan initial (diagnostic et évaluation)

### 2.1 Objectifs principaux

- Établir un diagnostic précoce, avec le concours d'un spécialiste.
- Identifier les comorbidités somatiques et psychiatriques, les conduites addictives.
- Évaluer les risques d'autoagressivité, notamment le risque suicidaire, ou éventuellement d'hétéroagressivité.
- Évaluer les possibilités de soutien de l'entourage.
- Planifier la prise en charge et les modalités thérapeutiques.
- Délivrer une information thérapeutique adaptée au patient et à son entourage, établir une relation de confiance (alliance thérapeutique).

### 2.2 Professionnels impliqués

- La détection de la maladie est du domaine de tout médecin, qui devrait en particulier être alerté par les symptômes constituant la phase prodromique ou les rechercher, notamment à l'adolescence et chez l'adulte jeune.
- L'évaluation nécessite un recours précoce aux médecins spécialistes : psychiatre, pédopsychiatre (formes infantiles et précoces), neuropsychiatre, neurologue (difficultés diagnostiques).
- La prise en charge globale nécessite une coopération :
  - entre les différents soignants : psychiatre, pédopsychiatre, médecin traitant, médecin scolaire, médecin du travail, psychothérapeute, infirmier(ère), infirmier(ère) scolaire, psychologue ;
  - avec les différents travailleurs sociaux : assistant de service social, éducateur, aides à domicile, etc.
 Une équipe pluridisciplinaire est ainsi constituée, coordonnée par un soignant référent.

### 2.3 Contenu du bilan initial

- Il s'agit d'établir le diagnostic, de repérer la présence de comorbidités et de disposer des éléments biologiques, psychologiques et sociaux permettant d'orienter la prise en charge. L'établissement du diagnostic nécessite le plus souvent plusieurs évaluations du fait du polymorphisme et de l'aspect

potentiellement trompeur des manifestations inaugurales. Il est important de tenir compte des informations de l'entourage.

- L'entretien permet de préciser en particulier les symptômes présents et passés (idées délirantes, hallucinations, désorganisation de la pensée et du comportement, bizarreries, isolement social, modification de la personnalité), l'influence de traitements antérieurs éventuels, l'existence de comorbidités, de prises médicamenteuses, de conduites addictives, et plus généralement de repérer les facteurs de risque de mauvaise observance. Il comporte une évaluation du risque suicidaire. Il évalue également les possibilités de soutien social et relationnel.

Au moment de l'instauration du traitement médicamenteux, on réalisera un bilan qui comporte :

- des données cliniques : poids, taille, IMC [poids (kg)/taille (m<sup>2</sup>)], périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle, état général et antécédents somatiques ;
- des examens complémentaires : glycémie, bilan lipidique, hémogramme y compris plaquettes, transaminases, créatinine, ionogramme sanguin, électrocardiogramme, test de grossesse.

D'autres examens biologiques (dosage de prolactine, recherche de toxiques), d'imagerie (TDM, IRM), de neurophysiologie (EEG) ainsi que des bilans psychométrique ou cognitif peuvent être envisagés à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Le recueil des éléments nécessaires à l'établissement du diagnostic ne doit pas faire différer la prise en charge thérapeutique.

La nécessité d'une hospitalisation doit être évaluée notamment en cas d'auto ou d'hétéroagressivité, de situation de crise, de troubles du comportement majeurs ou de situation d'isolement ou de soutien insuffisant, et en concertation avec le soignant référent.

Une information adaptée est systématiquement proposée au patient et à son entourage.

### 3. Prise en charge thérapeutique

*La prise en charge se fait principalement dans le cadre du secteur<sup>1</sup>, qui dispose de plusieurs lieux de soins et structures dédiées à ce type de patients. La psychiatrie libérale participe à cette prise en charge. La conduite de la thérapeutique est adaptée pour chaque patient en fonction du contexte clinique biologique et social de celui-ci, par le médecin spécialiste. Elle varie selon la phase d'évolution de la maladie. L'alliance thérapeutique entre le patient, son entourage et l'équipe soignante est fondamentale.*

#### 3.1 Objectifs

- Réduire ou éliminer les symptômes.
- Aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et à accepter son traitement.
- Préserver les capacités cognitives et les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie.
- Prévenir les rechutes.
- Assurer une prise en charge globale du patient et un soutien de l'entourage.
- Assurer et engager des mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.

#### 3.2 Professionnels impliqués

- Psychiatre (soignant référent)
- Pédiopsychiatre (formes infantiles et précoces)
- Médecin traitant
- Psychothérapeute (en cas de psychothérapie)
- Psychologue
- Infirmier(ère)
- Aide-soignant(e)
- Psychomotricien(ne)
- Ergothérapeute
- Assistants sociaux et autres travailleurs sociaux
- Diététicien(ne)

La prise en charge du patient atteint d'un trouble schizophrénique est globale : elle peut associer plusieurs professionnels, coordonnés par un soignant référent.

Le patient peut également être pris en charge dans le cadre de réseaux associant ces différents professionnels.

1. Secteur : service public de psychiatrie

L'équipe soignante travaille si nécessaire avec les services sociaux, médico-sociaux, éducatifs et judiciaires, les services de médecine scolaire et médecine du travail, ainsi qu'avec des structures telles que les GEM (groupe d'entraide mutuelle), SAVS (service d'aide à la vie sociale), SAMSAH (service d'aide médico-social pour adultes handicapés).

### 3.3 Relation thérapeutique et aménagement du mode de vie

#### ► Approche psychothérapeutique

L'approche psychothérapeutique est fondée sur une relation de confiance et nécessite continuité, écoute, disponibilité et empathie. Elle vise à restaurer les capacités de fonctionnement mental du patient et à rétablir le contact avec la réalité. Elle favorise les processus de pensée et d'expression verbale des émotions, en réduisant les réactions de rupture. Elle constitue souvent une étape initiale et peut être complétée par une psychothérapie codifiée. Elle se poursuit tout au long du suivi.

#### ► Psycho-éducation

Les mesures psycho-éducatives sont initiées dès les premiers contacts et renforcées à chaque consultation. Elles comportent la transmission de connaissances au patient et à sa famille ou son entourage : informations sur la maladie et les symptômes, information sur l'évolution des thérapeutiques pharmacologiques et leurs effets secondaires, information sur les autres interventions, information sur la stratégie de prévention des rechutes le cas échéant et leur dépistage. Elles doivent évaluer l'assimilation de ces connaissances. La continuité des soins doit en constituer l'un des points essentiels.

#### ► Aménagement du mode de vie

- Activer les ressources disponibles pour éviter la désocialisation, l'exclusion, la stigmatisation (logement, revenus, occupation, mesures de protection) en utilisant les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).
- Informer des risques liés à l'usage du cannabis et autres substances psychoactives vis-à-vis des symptômes, des rechutes et particulièrement de la continuité des soins. Inciter à l'arrêt de leur consommation et accompagner le patient dans cette démarche.
- Fournir des conseils hygiéno-diététiques (lutte contre l'excès de poids, activité physique, marche, quantité de sommeil, réduction ou arrêt du tabagisme) pour lutter contre les effets indésirables des traitements pharmacologiques proposés (notamment syndrome métabolique).

- Être attentif à la vie sexuelle (troubles de la libido, contraception, prévention des infections sexuellement transmissibles).

Les associations de patients, les associations de familles, peuvent contribuer à l'éducation thérapeutique et à l'aménagement du mode de vie. Leur expérience doit aussi être sollicitée en matière d'entraide ou de défense des droits.

### 3.4 Moyens thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique du trouble schizophrénique se réfère au modèle bio-psychosocial.

#### Traitements pharmacologiques (cf. Annexe 1)

*Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*

- Les antipsychotiques : ils constituent le traitement pharmacologique de référence ; leurs effets indésirables doivent être prévenus et recherchés. Le choix de la molécule doit notamment tenir compte du bilan clinique et biologique initial.
  - ▶ Les antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention notamment chez l'adolescent, en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable.
  - ▶ Les antipsychotiques conventionnels ne devraient être utilisés qu'en deuxième intention pour l'épisode, sauf si notion d'une cure antérieure efficace et bien tolérée.
  - ▶ La posologie minimale efficace est recherchée.
  - ▶ Une monothérapie est privilégiée, si possible sous forme orale.
  - ▶ Une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance ; sa tolérance et sa pertinence doivent être très régulièrement réévaluées.
  - ▶ La voie injectable (produit à longue durée d'action) est envisagée pour la prévention des rechutes chez un patient non observant.

Les produits à longue durée d'action peuvent être préférés pour certains patients.

- Les antiparkinsoniens anticholinergiques (utilisés pour corriger les éventuels effets extrapyramidaux en particulier en cas d'utilisation d'antipsychotiques conventionnels) : leur prescription ne doit pas être systématique, d'autant qu'il existe un risque de mésusage.
- Le propranolol peut être utilisé dans l'akathisie (utilisation hors AMM).
- Autres psychotropes : les antidépresseurs, les anxiolytiques, les thymorégulateurs :
  - ▶ indication en cas de trouble de l'humeur ou trouble anxieux associé ;
  - ▶ parfois indiqués lors de certaines présentations symptomatiques, comme les troubles du comportement (agressivité, impulsivité), l'anxiété ou l'insomnie.

#### Autres traitements

- ▶ **Électroconvulsivothérapie (sismothérapie)**
  - La sismothérapie peut être utilisée en cas d'intolérance aux antipsychotiques ou de contre-indication de ceux-ci.
  - Utilisation en association avec les antipsychotiques de première ou seconde génération si :
    - ▶ persistance des symptômes psychotiques sévères ;
    - ▶ catatonie ;
    - ▶ comorbidité dépressive résistante au traitement.
- ▶ **Interventions psychothérapeutiques et psychosociales**
  - ▶ **Interventions cognitives et/ou comportementales**
    - Elles s'adressent au patient en complément des autres moyens thérapeutiques mis en œuvre. Leur mise en place peut débuter dès la phase initiale de la maladie. On distingue d'une part les interventions cognitivo-comportementales à visée de réadaptation (entraînement aux habiletés sociales, remédiation cognitive) et d'autre part les thérapies cognitives indiquées dans les symptômes psychotiques persistants, notamment hallucinatoires. Elles concernent aussi l'acceptation de la maladie par le patient et la préservation de l'intégration et de l'adaptation sociales.
    - Les interventions au long cours sont plus efficaces sur les symptômes psychotiques que les interventions brèves. Les séances, individuelles ou en groupe, ont lieu une à deux fois par mois, pendant plusieurs mois.

### Autres interventions psychothérapeutiques

Psychothérapie d'inspiration psychanalytique, individuelle ou de groupe.

- ▶ **Interventions familiales**
  - Les entretiens familiaux doivent être proposés de façon systématique aux familles des patients, fratrie comprise, particulièrement en cas de rechute récente ou si le patient est à risque de rechute, ou encore en cas de symptômes psychotiques persistants.
  - Des psychothérapies familiales codifiées peuvent également être proposées.
- ▶ **Interventions médico-pédagogiques et aide à la réinsertion professionnelle**
  - Elles permettent chaque fois que possible de préserver une scolarité ou une scolarisation pour les patients les plus jeunes. L'intégration en milieu scolaire ordinaire est une possibilité (moyennant un projet d'accueil individualisé, PAI) à côté d'autres dispositifs intervenant à domicile ou à l'hôpital.
  - Elles visent le maintien en milieu professionnel (coordination avec le médecin du travail) ou l'orientation vers des structures de réadaptation et/ou de travail protégé (établissement et service d'aide par le travail, ESAT, entreprise adaptée, EA).

### 3.5 Stratégie thérapeutique

Quelles que soient la modalité choisie ou la phase évolutive de la maladie, l'alliance thérapeutique est essentielle. Une information claire et compréhensible est régulièrement délivrée au patient et à son entourage. La prise en charge est personnalisée et requiert autant que faire se peut le consentement du patient ; elle est coordonnée par un soignant référent.

#### ▶ Modalités

La prise en charge ambulatoire est préférée chaque fois que possible ; l'hospitalisation, si elle est nécessaire, s'effectue dans des unités spécialisées. Elle s'appuie sur l'ensemble du dispositif extrahospitalier du service concerné et des structures disponibles (centre médico-psychologique, CMP, centre d'accueil thérapeutique à temps partiel, CATTP, hôpital de jour, unités de post-cure, hébergements thérapeutiques). Elle peut s'articuler avec les possibilités d'accompagnement social.

L'hospitalisation (au besoin sans consentement)<sup>2</sup> peut résulter de situations à risque pour le patient ou son entourage, de comorbidités psychiatriques ou organiques, ou d'absence de soutien.

#### ▶ Durée du traitement médicamenteux

La prévention des rechutes nécessite la poursuite d'une chimiothérapie antipsychotique à la posologie adaptée.

Après la résolution symptomatique d'un épisode unique, le traitement est maintenu pendant au moins 2 ans. L'arrêt sera alors progressif en maintenant un suivi régulier de l'état clinique du malade en concertation avec le soignant référent.

En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement est maintenu au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà.

#### ▶ Symptômes négatifs

On qualifie de symptômes négatifs primaires des manifestations telles que l'apathie, le retrait, la perte de l'élan vital, etc.

Il est important de rechercher et de traiter les symptômes négatifs secondaires (dépression, imprégnation neuroleptique, institutionnalisation et défaut de stimulations). Les symptômes négatifs primaires sont moins accessibles à la thérapeutique.

#### ▶ Forme résistante

On parle de schizophrénie résistante après deux séquences de traitement antipsychotique à posologie et durée suffisantes (au moins 6 semaines) sans bénéfice thérapeutique. On éliminera d'autres causes de mauvaise réponse : défaut d'observance, conduite addictive, interactions médicamenteuses, pathologie organique.

En cas de résistance avérée, l'utilisation de la clozapine est recommandée.

#### ▶ Situations nécessitant une sédation rapide

Dans ce type de situation, la voie orale, notamment liquide ou orodispersible, en monothérapie doit être privilégiée ; la voie intramusculaire doit être préférée à la voie intraveineuse si l'administration parentérale est nécessaire.

L'utilisation de produits, tels que loxapine, cyamémazine, halopéridol, est recommandée en cas de traitement parentéral. Ils peuvent être associés aux benzodiazépines, en respectant les posologies et avec une surveillance des patients.

2. Cf. guide HAS : Hospitalisation sans consentement

## 4. Suivi

*La continuité des soins est un objectif primordial. Le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que la surveillance et le traitement des effets indésirables sont essentiels.*

### 4.1 Objectifs

- Prévenir et détecter précocement une aggravation, une rechute.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des stratégies thérapeutiques.
- Réévaluer périodiquement le projet thérapeutique et ses objectifs.
- Poursuivre les mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.
- Dépister les comorbidités somatiques et psychiatriques et inciter à leur prise en charge.

### 4.2 Professionnels impliqués

- Le suivi est habituellement du domaine du médecin spécialiste psychiatre (pédopsychiatre, neuropsychiatre) le plus souvent en liaison avec le dispositif sectoriel (équipe hospitalière ou extrahospitalière) assurant la prise en charge, le médecin traitant et les autres partenaires (cf. paragraphe 2.2).
- Le recours à d'autres avis spécialisés peut être nécessaire (chirurgien-dentiste, gynécologue, endocrinologue, cardiologue, neurologue, ophtalmologiste), en particulier pour le suivi des effets indésirables.
- Une coordination assurée par un soignant référent est nécessaire avec les autres professionnels et les travailleurs sociaux de proximité concernés.

### 4.3 Rythme des consultations

- Un suivi régulier est nécessaire.
- La fréquence et la durée optimales des consultations ne peuvent pas être établies *a priori*, mais dépendent pour chaque patient de son histoire personnelle, de son traitement, de l'évolution de la maladie. Cependant, la surveillance des effets indésirables nécessite une planification adaptée à la thérapeutique mise en œuvre.

### 4.4 Examens complémentaires

- Glycémie (trimestrielle la première année, puis semestrielle).
- Bilan lipidique : CT, HDL-C, LDL-C, TG (surveillance annuelle ou trimestrielle selon le traitement).
- Ionogramme sanguin (surveillance annuelle).
- Dosage des transaminases (surveillance annuelle).
- Dosage de la créatinine (surveillance annuelle).
- ECG selon le traitement et les données du bilan initial.
- Hémogramme (surveillance annuelle). L'usage de la clozapine nécessite une surveillance hématologique particulière.
- Dosage de la prolactine si indication.
- Dosage sanguin du traitement antipsychotique en cas de réponse clinique inadaptée, âges extrêmes, suspicion de mauvais observance ou aide à sa surveillance, polymédication, analyse des effets indésirables.

## Annexe 1. Principaux médicaments utilisés en thérapeutique

Tableau 1. Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération

DCI (produits)	Indications
Amisulpride (Solian)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques caractérisés par des symptômes positifs et/ou des symptômes négatifs, y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants</li> </ul>
Aripiprazole (Ablify)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la schizophrénie</li> </ul>
Clozapine (Leponex)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients schizophréniques résistant au traitement et patients schizophréniques qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger</li> <li>- La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante</li> </ul>
Olanzapine (Zyprexa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la schizophrénie chez les patients ayant initialement répondu au traitement ; l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours</li> </ul>
Risperidone (Risperdal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques (<i>adulte</i>)</li> <li>- Chez les patients ayant besoin d'un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité</li> </ul>

Tableau 2. Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou conventionnels

DCI (produits)	Indications
Chlorpromazine (Largactil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Cyamémazine (Tercian)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Flupentixol (Fluanxol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques</li> </ul>
Fluphénazine (Moditen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Halopéridol (Haldol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Lévomépromazine (Nozinan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Loxapine (Loxapac)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Pimozide (Orap)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques chroniques</li> </ul>
Pipamperone (Dipipéron)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Pipotiazine (Piportil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Propéricazine (Neuleptil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Sulpiride (Dogmatil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- États psychotiques aigus et chroniques</li> </ul>
Zuclopenthixol (Clopixol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndromes paranoïdes schizophréniques</li> <li>- État d'agitation psychomotrice au cours des schizophrénies</li> </ul>

**Tableau 3.** Neuroleptiques ou antipsychotiques à longue durée d'action

DCI (produits)	Indications
Flupentixol (Fluanxol LP)	Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques
Fluphénazine (Modécate)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Halopéridol (Haldol Decanoas)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Penfluridol (Semap)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Pipotiazine (Piportil)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Risperidone (Risperdalconsta LP)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (relais de la voie orale)
Zuclopréthixol (Clopixol action prolongée)	Psychose schizophrénique paranoïde avec éléments positifs

**Tableau 4.** Antiparkinsoniens anticholinergiques

DCI (produits)	Indications
Bipéridène (Akineton)	Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
Trihexyphénydyle (Artane, Parkinane LP)	Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
Tropatépine (Lepticur)	Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

## Annexe 2. Ont participé à l'élaboration de ce guide

Ce travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Julien CARRICABURU, chef de projet dans le service Affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

- D<sup>r</sup> Isabelle AUBIN, médecin généraliste, Vincennes
- D<sup>r</sup> Alain BARDoux, médecin généraliste, Maubeuge
- D<sup>r</sup> Sébastien DUCOURANT, médecin-conseil RSI, Saint Denis
- M<sup>me</sup> Claude FINKELSTEIN, FNAP Psy, Paris
- D<sup>r</sup> André GALINOWSKI, psychiatre, Paris
- D<sup>r</sup> Vassilis KAPSAMBELIS, psychiatre, Paris
- P<sup>r</sup> François PETITJEAN, psychiatre, Paris
- D<sup>r</sup> Mathilde RISSE, médecin-conseil Cnamts, Paris
- M. Alain Patrice VAN AMERONGEN, UNAFAM, Paris
- P<sup>r</sup> Jean-Marie VANELLE, psychiatre, Nantes

## Annexe 3. Références

- Loi n°68-5 du 3 janvier 1968 portant réforme du droit des incapables majeurs. Journal officiel ; 4 janvier 1968.
- Loi n°2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. Journal officiel ; 12 février 2005.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7 Suppl): 4S-23S.
- American Psychiatric Association, Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. Arlington (VA): APA;2004.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. Canadian J Psychiatry 2005;50(suppl 1):1s-56s.
- Fédération française de psychiatrie. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus des 23 et 24 janvier 2003. Paris : FFP ; 2003.
- Haute Autorité de santé. Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2005.
- Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. Épidémiologie des troubles schizophréniques. *Presse Med* 2006;35 (Cahier 2):461-8.
- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R et al. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT) : updated treatment recommendations 2003. *Schizophrenia Bull* 2004;30(2):193-217.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1334-49.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia. Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. Commissioned by the Nice. London ; Leicester : Royal College of Psychiatrist ; British Psychosocial Society ; 2003.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.

## **ANNOTATIONS :**

Ce guide ALD 23 « Schizophrénies » est à destination des personnels médicaux susceptibles d'intervenir auprès de patients souffrant de troubles schizophréniques. Il est composé d'une vingtaine de pages et il est disponible en téléchargement sur le site internet de la Haute Autorité de Santé (HAS). Publié en Juin 2007, les moyens thérapeutiques pharmacologiques qui y sont évoqués n'intègrent ni la quétiapine (Xeroquel<sup>®</sup>) ni la palipéridone sous sa forme à libération prolongée (Xeplion L.P.<sup>®</sup>, Trevicta L.P.<sup>®</sup>) en raison de leurs AMM respectives en 2011 et 2013. La fluphénazine (Moditen<sup>®</sup>) sous sa galénique orale a quant à elle été retirée du marché en 2012. Une actualisation de ce guide à destination des médecins a été validée en 2017 et traite spécifiquement des actes et prestations liées à l'ALD 23 : ses rédacteurs précisent qu'elle n'est ni un outil d'aide à la décision clinique ni un résumé du guide du parcours de soins, et qu'elle poursuit l'objectif de faciliter le dialogue entre le malade, le médecin traitant et le médecin conseil.

Dans le guide présenté ici, les médicaments correcteurs anticholinergiques sont abordés en page 10 et le paragraphe qui leur est consacré y est grisé. L'actualisation de 2017 précise que les « antiparkinsoniens anticholinergiques » sont indiqués « en cas d'effet indésirable » ; cette version est disponible à l'adresse [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies).

## ANNEXE 5 : Échelle d'évaluation des symptômes extra-pyramidaux

### ECHELLE D'EVALUATION DES SYMPTOMES EXTRA-PYRAMIDAUX EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOM RATING SCALE ESRS

G. CHOUINARD ©, 1979

#### Outil d'évaluation

NOM :

PRENOM :

SEXE :

AGE :

DATE :

#### I. PARKINSONISME, DYSTONIE ET DYSKINÉSIE : QUESTIONNAIRE

Questionnez le patient sur l'intensité de chaque symptôme et cotez en conséquence.	Absent	Léger	Modéré	Sévère	
1. Impression de ralentissement ou de faiblesse, difficulté à accomplir des tâches courantes.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
2. Difficulté à marcher ou équilibre incertain.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
3. Difficulté à avaler ou à parler.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
4. Raideur, posture rigide.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
5. Crampes ou douleurs aux membres, au dos ou au cou.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
6. Incapacité à tenir en place, nervosité, besoin impérieux de bouger.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
7. Tremblements.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
8. Crises oculogyres ou posture figée anormale.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
9. Hypersalivation.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
10. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) des extrémités ou du tronc.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
11. Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) de la langue, de la mâchoire, des lèvres ou du visage.	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
12. Étourdissements au passage à la station debout (surtout le matin).	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

CD-Rom Évaluation Clinique Standardisée en Psychiatrie  
(2008, J.D. Guelfi)

---

## II. PARKINSONISME : EXAMEN

---

### 1. Mouvements automatiques de l'expression (masque facial/élocution)

0 : normaux

1 : très légère pauvreté de l'expression faciale

2 : légère pauvreté de l'expression faciale

3 : rare sourire spontané, clignement d'yeux ralenti, voix légèrement monotone

4 : absence de sourire spontané, regard figé, élocution faible et monotone, marmonnement

5 : masque facial marqué, incapacité de froncer les sourcils, parole lente et sourde

6 : masque facial extrêmement sévère accompagné d'une élocution inintelligible

---

### 2. Bradykinésie

0 : aucune

1 : impression générale de ralentissement des mouvements

2 : ralentissement certain des mouvements

3 : très légère difficulté à amorcer un mouvement

4 : difficulté, de légère à modérée, à amorcer un mouvement

5 : difficulté à amorcer ou interrompre tout mouvement, ou à différer l'accomplissement d'un geste volontaire

6 : rares mouvements volontaires, immobilité presque complète

---

### 3. Rigidité.....Total

membre supérieur droit

membre supérieur gauche

membre inférieur droit

membre inférieur gauche

0 : tonus musculaire normal

1 : très légère, à peine perceptible

2 : légère (résistance perceptible à la mobilisation passive des membres)

3 : modérée (résistance évidente à la mobilisation passive des membres)

4 : modérément sévère (résistance sensible, mais mouvement du membre encore facile)

5 : sévère (résistance marquée avec une nette difficulté à bouger le membre)

6 : très sévère (membre presque gelé)

---

### 4. Démarche et posture

0 : normales

1 : léger appauvrissement des mouvements pendulaires des bras

2 : appauvrissement modéré des mouvements pendulaires des bras, marche normale

3 : disparition des mouvements pendulaires des bras, tête fléchie, marche plus ou moins normale

4 : posture rigide (cou, dos), marche à petits pas (démarche traînante)

5 : plus prononcée, festination ou incapacité à se tourner

6 : triple flexion, très grande difficulté à marcher

---

5. Tremblement.....Total

- |                         |                          |          |                          |
|-------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
|                         |                          | tête     | <input type="checkbox"/> |
| membre supérieur droit  | <input type="checkbox"/> | menton   | <input type="checkbox"/> |
| membre supérieur gauche | <input type="checkbox"/> | mâchoire | <input type="checkbox"/> |
| membre inférieur droit  | <input type="checkbox"/> | langue   | <input type="checkbox"/> |
| membre inférieur gauche | <input type="checkbox"/> | lèvres   | <input type="checkbox"/> |

Absent	0		
Douteux	1		
	Occasionnel	Fréquent	Continuel ou quasi continu
Petite amplitude	2	3	4
Amplitude modérée	3	4	5
Grande amplitude	4	5	6

6. Akathisie

- 0 : aucune
- 1 : semble agité, nerveux, impatient, mal à l'aise
- 2 : présente un besoin de bouger au moins une extrémité
- 3 : présente souvent le besoin de bouger une extrémité ou de changer de position
- 4 : remue une extrémité presque constamment en position assise ou piétine à la station debout
- 5 : incapable de rester assis plus longtemps qu'une brève période
- 6 : bouge ou marche constamment

7. Sialorrhée

- 0 : aucune
- 1 : très légère
- 2 : légère
- 3 : modérée : altère l'élocution
- 4 : modérément sévère
- 5 : sévère
- 6 : extrêmement sévère : porte à baver

8. Stabilité posturale

- 0 : normale
- 1 : hésitation en cas de poussée, mais absence de rétropulsion
- 2 : rétropulsion, mais récupération sans assistance
- 3 : rétropulsion exagérée, sans chute
- 4 : absence de réponse posturale, tomberait sans l'aide de l'examineur
- 5 : instabilité à la station debout, même en l'absence de poussée
- 6 : incapacité à demeurer à la station debout sans aide

### III. DYSTONIE : EXAMEN

1. Dystonie aiguë de torsion.....Total

		tête	<input type="checkbox"/>	0 : aucune	
		mâchoire	<input type="checkbox"/>	1 : très légère	
membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	langue	<input type="checkbox"/>	2 : légère	
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	lèvres	<input type="checkbox"/>	3 : modérée	<input type="checkbox"/>
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	yeux	<input type="checkbox"/>	4 : modérément sévère	
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	tronc	<input type="checkbox"/>	5 : sévère	
				6 : très sévère	

2. Dystonie non aiguë, chronique ou tardive.....Total

		tête	<input type="checkbox"/>	0 : aucune	
		mâchoire	<input type="checkbox"/>	1 : très légère	
membre supérieur droit	<input type="checkbox"/>	langue	<input type="checkbox"/>	2 : légère	<input type="checkbox"/>
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/>	lèvres	<input type="checkbox"/>	3 : modérée	
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/>	visage	<input type="checkbox"/>	4 : modérément sévère	
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/>	tronc	<input type="checkbox"/>	5 : sévère	
				6 : très sévère	

### IV. MOUVEMENTS DYSKINÉTIQUES : EXAMEN

1. Mouvements de la langue (lent mouvement latéral ou de torsion de la langue)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, dans la cavité buccale	2	3	4
Avec protrusion occasionnelle partielle	3	4	5
Avec protrusion complète	4	5	6

\* En cas d'activation ou rarement spontanés

\*\* Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

2. Mouvements de la mâchoire (mouvement latéral, mâchonnement, mordillement, serrement des dents)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée, mais sans ouverture de la bouche	3	4	5
De grande amplitude, avec ouverture de la bouche	4	5	6

3. Mouvements bucco-labiaux (plissement, moue, claquement, etc.)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements des lèvres vers l'avant	3	4	5
De grande amplitude, claquement bruyant et prononcé des lèvres	4	5	6

4. Mouvements du tronc (balancement, torsion, girations pelviennes)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée	3	4	5
D'une amplitude plus importante	4	5	6

\* En cas d'activation ou rarement spontanés

\*\* Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

5. Extrémités supérieures (mouvements choréo-athétosiques uniquement : bras, poignets, mains, doigts)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant les deux membres	3	4	5
D'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	4	5	6

6. Extrémités inférieures (mouvements choréo-athétosiques uniquement : jambes, genoux, chevilles, orteils)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude, mouvements dans un membre	2	3	4
D'amplitude modérée, mouvements dans un membre ou mouvements de faible amplitude touchant les deux membres	3	4	5
D'amplitude plus importante, mouvements touchant deux membres	4	5	6

7. Autres mouvements involontaires (déglutition, respiration irrégulière, froncement des sourcils, clignement d'yeux, grimaces, soupirs, etc.)

Absents	0		
Douteux	1		
	Occasionnels *	Fréquents **	Continuels ou quasi continuels
Nettement présents, de faible amplitude	2	3	4
D'amplitude modérée	3	4	5
D'amplitude plus importante	4	5	6

PRÉCISER : .....

\* En cas d'activation ou rarement spontanés

\*\* Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

---

**V. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSKINÉSIE**

---

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dyskinésie ?

- |                 |                       |                        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente     | 3 : légère            | 6 : marquée            |
| 1 : douteuse    | 4 : modérée           | 7 : sévère             |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

---

**VI. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DU PARKINSONISME**

---

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité du parkinsonisme ?

- |                 |                       |                        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente     | 3 : légère            | 6 : marquée            |
| 1 : douteuse    | 4 : modérée           | 7 : sévère             |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

---

**VII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSTONIE**

---

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de la dystonie ?

- |                 |                       |                        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente     | 3 : légère            | 6 : marquée            |
| 1 : douteuse    | 4 : modérée           | 7 : sévère             |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

---

**VIII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE L'AKATHISIE**

---

En fonction de votre expérience clinique, quel est présentement le degré de sévérité de l'akathisie ?

- |                 |                       |                        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 0 : absente     | 3 : légère            | 6 : marquée            |
| 1 : douteuse    | 4 : modérée           | 7 : sévère             |
| 2 : très légère | 5 : modérément sévère | 8 : extrêmement sévère |

---

**IX. STADE DU PARKINSONISME (Hoehn et Yahr)**

---

- 0 : absent
- 1 : participation unilatérale seulement, altération fonctionnelle minimale ou nulle (stade 1)
- 2 : participation bilatérale ou médiane, sans altération de l'équilibre (stade 2)
- 3 : invalidité de légère à modérée: premiers signes d'une altération de la posture ou des réflexes posturaux (instabilité quand le patient se tourne ou quand il reçoit une poussée en station debout, pieds joints et yeux fermés), le patient est sur le plan physique capable d'assurer le déroulement fonctionnel de sa vie, (stade 3)
- 4 : invalidité sévère: le patient est encore capable de marcher et de se tenir debout sans aide, mais souffre d'une incapacité marquée (stade 4)
- 5 : confinement au lit ou à la chaise roulante (stade 5)

---

Signature de l'examineur : ..... Date : .....

---

## **ANNOTATIONS :**

L'échelle d'évaluation des symptômes extra-pyramidaux, ou ESRS, est une échelle standardisée qui intéresse les troubles du mouvement iatrogènes. Elle est structurée autour de neuf items qui s'intéressent à la dyskinésie aiguë, au syndrome parkinsonien, à l'akathisie et aux dyskinésies tardives. Sa passation fait intervenir un premier temps dédié à l'examen clinique, un second à « l'impression clinique globale » de l'examineur c'est-à-dire à son expérience clinique. De part une fiabilité inter-juges et une validité satisfaisantes, sa passation par des cliniciens expérimentés ne nécessiterait qu'une dizaine de minutes.

**AUTEUR** :

**Nom** : SMOLNIK

**Prénom** : Adrien

**Date de soutenance** : Mercredi 21 Septembre 2022

**Titre de la thèse** : **Association des médicaments correcteurs anticholinergiques aux antipsychotiques de seconde génération prescrits dans le cadre des troubles schizophréniques : une revue de la littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille - 2022**

**Cadre de classement** : PSYCHIATRIE

**DES** : PSYCHIATRIE DE L'ADULTE

**Mots-clés** : *Antipsychotiques atypiques, correcteurs anticholinergiques, iatrogénie, schizophrénie, psychopharmacologie.*

**Résumé** :

Les années 1990 ont vu l'avènement d'une nouvelle génération de médicaments antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie. Qualifiés d'atypiques, ces médicaments se caractérisent par une hétérogénéité pharmacodynamique et se distinguent de leurs prédécesseurs conventionnels par leur plus faible propension à induire des effets indésirables de type extra-pyramidal. Certains de ces effets secondaires peuvent être la cible de médicaments anticholinergiques que l'on appelle « correcteurs ».

L'objectif de cette revue de la littérature était d'interroger les déterminants de l'association de ces prescriptions correctrices aux antipsychotiques de seconde génération, tout en essayant de préciser les aspects quantitatifs et qualitatifs qui les caractérisent.

De hautes posologies d'antipsychotiques atypiques semblent être déterminantes dans le recours aux médicaments correcteurs anticholinergiques, particulièrement quand il s'agit de la rispéridone et de l'amisulpride. L'association d'un neuroleptique conventionnel à un antipsychotique atypique – la bithérapie antipsychotique – est également corrélée à un recours plus important à ces correcteurs. Les prescriptions d'antipsychotiques de seconde génération sous leur forme intra-musculaire retard seraient *a contrario* moins corrélées à l'utilisation des antiparkinsoniens anticholinergiques, par rapport à leur galénique orale. Enfin, le recours à ces molécules correctrices semble être soumis à une variabilité géographique et régionale.

Diverses évaluations récentes des pratiques professionnelles françaises tendent à montrer que leur réévaluation régulière ainsi que leur documentation dans les dossiers médicaux font souvent défaut, et que leur prescription est volontiers chronique. Leurs indications semblent aussi être une source de confusion tant chez les prescripteurs que chez les personnels paramédicaux.

**Composition du Jury** :

**Président** : Professeur Pierre THOMAS

**Asseseurs** : Docteure Déborah SEBBANE

**Directeur de thèse** : Docteur Alexandre POUCHET