

# Evaluation des prescriptions de risperidone à libération prolongée au centre psychothérapique de Nancy entre 2005 et 2008

Alexandre Delfour

▶ **To cite this version:**

Alexandre Delfour. Evaluation des prescriptions de risperidone à libération prolongée au centre psychothérapique de Nancy entre 2005 et 2008. Sciences pharmaceutiques. 2008. hal-01739176

**HAL Id: hal-01739176**

**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739176**

Submitted on 20 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

**UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

**2008**

---

# FACULTE DE PHARMACIE

## MEMOIRE
## du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
## de PHARMACIE HOSPITALIERE et des COLLECTIVITES

**Soutenu devant le Jury Interrégional**
**le 20 Novembre 2008**
**par Alexandre DELFOUR**
**né le 10 juin 1979**

**Conformément aux dispositions de l'arrêté**
**Du 4 octobre 1988 tient lieu de**

## THESE
## pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

---

TITRE

EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE AU CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY ENTRE 2005 ET 2008

---

### Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy 1

Juges : M. Jean-Claude CHAUMEIL, Professeur, Faculté de Pharmacie de Paris V
Mlle. Anne MANGIN, Pharmacien, Centre Psychothérapique de Nancy
M. José FERNANDEZ, Psychiatre des hôpitaux, Centre Psychothérapique de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**
Chantal FINANCE
**Vice-Doyen**
Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**
Pierre LABRUDE
**Responsable de la Commission de la Recherche**
Jean-Claude BLOCK
**Directeur des Etudes**
Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**
Janine SCHWARTZBROD
**Responsable de la Communication**
Francine KEDZIEREWICZ
**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**
Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine** : Gérald CATAU

**Responsables de la filière Industrie** : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH** : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

**Doyen Honoraire** : Claude VIGNERON

**Professeur Emérite** : Gérard SIEST

**Professeurs Honoraires**

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

**Maîtres de Conférences Honoraires**

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**Assistante Honoraire**
Marie-Catherine BERTHE

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU..... Biochimie clinique
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR..... Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....Pharmacologie
Pierre LEROY.....Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....Chimie thérapeutique
Patrick MENU..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS..... Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD .....Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON..... Hématologie, Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....Parasitologie
Mariette BEAUD..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....Communication et Santé
Michel BOISBRUN..... Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX..... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....Physiologie
Gérald CATAU.....Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON..... Biochimie
Sébastien DADE.....Bio-informatique
Dominique DECOLIN..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL..... Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....Hématologie
Adel FAIZ..... Biophysique-accoustique
Luc FERRARI..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN..... Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....Chimie organique
Frédéric JORAND..... Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER..... Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....Pharmacognosie
Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....Informatique
Christine PERDICAKIS..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....Pharmacologie
Virginie PICHON..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....Santé publique
Gabriel TROCKLE.....Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU.....Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD.....Anglais

**ASSISTANT**

Annie PAVIS.....Bactériologie

## SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....Directeur
Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

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

**Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

**A Monsieur le Docteur S. GIBAUD,**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Soyez-en remerciés et veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

**A Mademoiselle A. MANGIN**,

Notre stage au sein de votre service nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous tenons à vous remercier pour votre disponibilité, votre patience et la pertinence de vos conseils.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

**A Monsieur le Professeur J.C CHAUMEIL,**

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Durant nos années d'études, nous avons eu la chance de bénéficier de la qualité de votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A Monsieur le Docteur J. FERNANDEZ,**

Nous sommes honoré de vous compter parmi nos juges et vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

**A Séverine et Anaïs**, les deux plus belles choses qui me soient arrivées,
Merci pour votre soutien sans faille.
Avec tout mon amour

**A mes parents**,
Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection et de toute ma reconnaissance.

**A l'équipe du Centre Psychothérapique de Nancy**,
Pour votre aide pendant la durée de ce travail.

**A Monsieur A. Giesenfeld**,
Pour toutes les connaissances apprises auprès de vous et pour votre aide,
Soyez-en chaleureusement remercié.

**A toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,**
Mille mercis

**A ma famille**

**A mes amis**

# TABLE DES MATIERES


LISTE DES ABREVIATIONS ..... 6

INTRODUCTION ..... 7

1. SCHIZOPHRENIE ..... 8

1.1. Critères diagnostiques de la schizophrénie ..... 10

1.2. Evolution de la schizophrénie ..... 14

1.3. Epidémiologie ..... 14

1.4. Facteurs de risque de la schizophrénie ..... 15

**1.4.1. Facteurs génétiques ..... 15**

**1.4.2. Facteurs environnementaux biologiques ..... 16**

**1.4.3. Facteurs environnementaux sociodémographiques et psychologiques ..... 18**

1.5. Conséquences de la schizophrénie ..... 19

**1.5.1. Impacts sur le patient ..... 19**

*1.5.1.1. Troubles de la scolarité ..... 19*

*1.5.1.2. Troubles graves du comportement ..... 19*

1.5.1.2.1. Violence, homicide ..... 19

1.5.1.2.2. Auto-mutilation, Suicide ..... 20

*1.5.1.3. Exclusion sociale et stigmatisation ..... 20*

**1.5.2. Impact sur les proches ..... 21**

**1.5.3. Coût social ..... 21**

1.6. Thérapeutiques de la schizophrénie ..... 22

**1.6.1. Traitements biologiques médicamenteux ..... 22**

**1.6.2. Thérapeutiques biologiques non médicamenteuses ..... 22**

**1.6.3. Thérapeutiques psychologiques et sociologiques ..... 23**

**1.6.4. Stratégie thérapeutique de la schizophrénie ..... 25**

*1.6.4.1. Premier épisode ..... 25*

*1.6.4.2. Traitement d'entretien ..... 26*

*1.6.4.3. Stratégies thérapeutiques biologiques en fonction des modalités évolutives ..... 28*

2. OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE/ADHESION AU TRAITEMENT ... 30

2.1. L'observance en chiffres ..... 30

2.2. Impacts de la non observance thérapeutique ..... 31

2.3. Facteurs influençant l'observance médicamenteuse ..... 32

**2.3.1. Facteurs liés au malade ..... 32**

**2.3.2. Facteurs liés au vécu de la maladie ..... 32**

**2.3.3. Facteurs liés à la relation médecin-malade ..... 32**
**2.3.4. Facteurs liés au traitement et aux modalités de la prise en charge ..... 33**
**2.3.5. Facteurs favorisant l'observance médicamenteuse ..... 33**
2.4. Observance médicamenteuse et psychiatrie ..... 34
**2.4.1. Facteurs influençant la qualité de l'observance médicamenteuse en psychiatrie ..... 35**
*2.4.1.1. Facteurs liés au patient ..... 35*
*2.4.1.2. Facteurs liés au traitement et aux modalités de la prise en charge ..... 36*
*2.4.1.3. Facteurs liés à la relation médecin-malade ..... 37*
2.5. Observance médicamenteuse et schizophrénie ..... 38
2.6. Méthodes d'optimisation de l'observance médicamenteuse ..... 39
**2.6.1. L'optimisation des facteurs dynamiques ..... 39**
**2.6.2. Le traitement des effets secondaires ..... 39**
**2.6.3. L'utilisation des neuroleptiques retard ..... 40**
**2.6.4. Les associations médicamenteuses ..... 41**
**2.6.5. L'utilisation de nouvelles molécules ..... 41**
2.7. Du concept d'observance médicamenteuse à celui de gestion autonome de la médication ..... 42
3. NEUROLEPTIQUES ..... 44
3.1. Mode d'action des neuroleptiques ..... 44
3.2. Triade thérapeutique ..... 45
**3.2.1. Action sédative ..... 45**
**3.2.2. Action désinhibitrice ou psychostimulante ..... 45**
**3.2.3. Action antiproductive ou action « réductrice » ..... 46**
3.3. Effets secondaires des neuroleptiques ..... 46
**3.3.1. Effets indésirables extrapyramidaux ..... 46**
**3.3.2. Syndrome métabolique ..... 48**
**3.3.3. Prise de poids ..... 48**
**3.3.4. Diabète ..... 49**
**3.3.5. Anomalies lipidiques ..... 49**
**3.3.6. Hyperprolactinémie ..... 49**
**3.3.7. Effets indésirables cardiaques ..... 50**
**3.3.8. Effets neurovégétatifs ..... 51**
3.4. Profil d'effets indésirables et critères de choix des antipsychotiques de deuxième generation ..... 52
4. NEUROLEPTIQUES A ACTION PROLONGEE (NAP) ..... 55

4.1. Métabolisme et pharmacocinétique ..... 55
**4.1.1. Métabolisme ..... 55**
**4.1.2. Demi-vie ..... 56**
4.2. Indications ..... 56
**4.2.1. Symptômes cibles ..... 57**
**4.2.2. Structure pathologique ..... 57**
4.3. Techniques de la cure neuroleptique retard ..... 58
**4.3.1. Précautions ..... 58**
**4.3.2. Posologie et rythme des injections ..... 58**
**4.3.3. Les traitements associés ..... 59**
**4.3.4. Avantages et inconvénients ..... 59**
*4.3.4.1. Les avantages classiques des NAP ..... 59*
*4.3.4.2. Les inconvénients ..... 60*
4.4. Le choix du neuroleptique retard ..... 60
5. FORME INJECTABLE RETARD DE LA RISPERIDONE : RISPERDALCONSTA® LP ..... 62
5.1. Rispéridone ..... 62
**5.1.1. Formule chimique ..... 62**
**5.1.2. Propriétés pharmacodynamiques ..... 62**
5.2. Le Risperdalconsta® LP ..... 63
**5.2.1. Formulation galénique ..... 63**
**5.2.2. Propriétés pharmacocinétiques ..... 64**
*5.2.2.1. Profil pharmacocinétique d'une dose unique ..... 64*
5.2.2.1.1. Mécanisme de libération ..... 64
5.2.2.1.2. Profil plasmatique de libération ..... 65
*5.2.2.2. Profil pharmacocinétique au long cours ..... 65*
*5.2.2.3. Absorption – Distribution ..... 66*
*5.2.2.4. Métabolisme ..... 66*
*5.2.2.5. Elimination ..... 66*
**5.2.3. Posologie/ mode d'administration ..... 67**
*5.2.3.1. Réévaluation posologique ..... 68*
*5.2.3.2. Populations particulières ..... 68*
*5.2.3.3. Posologies maximales utilisables ..... 68*
**5.2.4. Tolérance ..... 69**
*5.2.4.1. Tolérance neurologique ..... 70*
*5.2.4.2. Tolérance cardiovasculaire ..... 70*
*5.2.4.3. Suivi du poids corporel ..... 70*
*5.2.4.4. Tolérance aux injections ..... 70*
**5.2.5. Grossesse et allaitement : recommandations et conduites à tenir. ..... 71**

*5.2.5.1. Grossesse ..... 71*
*5.2.5.2. Allaitement ..... 71*
**5.2.6. Présentation ..... 72**
**5.2.7. Durée et conditions de conservation ..... 72**
6. EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE (RISPERDALCONSTA® LP) AU CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY (CPN) ..... 73
6.1. Objectif ..... 73
6.2. Matériels et Méthodes ..... 73
6.3. Résultats ..... 75
**6.3.1. Le Risperdalconsta® LP dans le budget médicament de la pharmacie du CPN ..... 75**
**6.3.2. Patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN ..... 78**
*6.3.2.1. Diagnostics des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN ..... 80*
*6.3.2.2. Nombre de patients traités par Risperdalconsta® LP par semestre au CPN ..... 84*
*6.3.2.3. Nombre d'injections de Risperdalconsta® LP par patients, injections réalisées au CPN ..... 85*
*6.3.2.4. Traitement antérieur à la rispéridone ..... 87*
*6.3.2.5. Posologie du Risperdalconsta® LP lors de la première injection ..... 89*
*6.3.2.6. Conditions du relais rispéridone voie orale-Risperdalconsta® LP ..... 90*
6.3.2.6.1. Respect des équivalences posologiques entre la rispéridone par voie orale et le Risperdalconsta® LP ..... 90
6.3.2.6.2. Existence d'une période de chevauchement entre les formes orale et retard de rispéridone. ..... 92
6.3.2.6.3. Durée du chevauchement entre les formes orale et retard de rispéridone ..... 92
*6.3.2.7. Traitements par Risperdalconsta® LP ..... 94*
6.3.2.7.1. Modifications de posologie ..... 94
6.3.2.7.2. Délai entre l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP et la modification de posologie. ..... 95
6.3.2.7.3. Association d'un correcteur des TEP au traitement par Risperdalconsta® LP ..... 96
6.3.2.7.4. Co-prescriptions ..... 99
Risperdalconsta LP + Neuroleptique sédatif ..... 99
Risperdalconsta LP + Neuroleptique (autre que sédatif) ..... 99
Risperdalconsta LP + Normothymique ..... 100

6.3.2.7.5. Arrêt du Risperdalconsta® LP et traitement mis en place ..... 101
6.3.2.7.6. Délai entre l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP et son arrêt. ..... 103
6.4. Discussion ..... 104
**6.4.1. Consommation du Risperdalconsta LP au CPN ..... 104**
**6.4.2. Recueil de données ..... 104**
**6.4.3. Du bon usage du Risperdalconsta® LP au CPN ..... 105**
*6.4.3.1. Population cible ..... 105*
*6.4.3.2. Nombre de patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN ..... 106*
*6.4.3.3. Traitement antérieur à la rispéridone ..... 107*
*6.4.3.4. Instauration du traitement par Risperdalconsta LP ..... 107*
6.4.3.4.1. Première dose de Risperdalconsta LP ..... 107
6.4.3.4.2. Existence d'un chevauchement entre les deux formes de rispéridone et sa durée ..... 108
*6.4.3.5. Au cours du traitement par le Risperdalconsta LP ..... 109*
6.4.3.5.1. Modifications de posologie du Risperdalconsta® LP et temps écoulé entre l'instauration du traitement et cette modification de posologie ..... 109
6.4.3.5.2. Traitements associés au Risperdalconsta® LP ..... 109
Correcteur de troubles extrapyramidaux (cTEP) ..... 109
Neuroleptique (autre que sédatif) ..... 110
Normothymique ..... 110
6.4.3.5.3. Arrêt du Risperdalconsta® LP ..... 110
**6.4.4. Perspectives ..... 111**
**CONCLUSION ..... 113**
**BIBLIOGRAPHIE ..... 115**
**LISTE DES TABLEAUX ..... 121**
**LISTE DES FIGURES ..... 122**
**LEXIQUE [67] ..... 123**

# LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| **ACIM :** | Association Canadienne de l'Industrie du Médicament |
| **AFT :** | Accueil Familial Thérapeutique |
| **AP2G :** | AntiPsychotique de deuxième Génération |
| **BZD :** | Benzodiazépine |
| **CIM :** | Classification Internationale des Maladies |
| **CIM-10 :** | Classification Internationale des Maladies - dixième version |
| **CMP :** | Centre Médico-Psychologique |
| **CNAMTS :** | Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| **CPN :** | Centre Psychothérapique de Nancy |
| **cTEP :** | correcteur de Troubles Extra-Pyramidaux |
| **CTJ :** | Coût du Traitement Journalier |
| **CYP:** | CYtochrome P450 |
| **DALYs:** | Disability-Adjusted Life Years |
| **DCI:** | Dénomination Chimique Internationale |
| **DSM:** | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| **DSM-IV-TR:** | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-quatrième Version-Texte Révisé |
| **DUP :** | Duration of Untreated Psychosis |
| **ECT :** | Electroconvulsivothérapie |
| **EI:** | Effet Indésirable |
| **ESRS :** | Extrapyramidal Symptom Rating Scale |
| **EVA :** | Echelle Visuelle Analogique |
| **ICD:** | International Classification of Diseases= CIM |
| **IM :** | Injection IntraMusculaire |
| **NAP :** | Neuroleptique à Action Prolongée |
| **NLC :** | Neuroleptique Conventionnel |
| **OMS :** | Organisation Mondiale de la Santé |
| **PANSS:** | Positive And Negative Syndrome Scale |
| **RCP:** | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| **SANS:** | Scale for the Assessment of Negative Symptoms |
| **SAPS:** | Scale for the Assessment of Positive Symptoms |
| **T2A :** | Tarification A l'Activité |
| **TCC :** | Thérapies Cognitives et Comportementales |
| **TEP :** | Troubles Extra-Pyramidaux |
| **rTMS :** | Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée |
| **TRC :** | Thérapie de Remédiation Cognitive |

# INTRODUCTION

La schizophrénie regroupe un ensemble de psychoses qui se caractérise par la co-existence de trois catégories de symptômes : des symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes), des symptômes négatifs (retrait social, apragmatisme et pauvreté relationnelle) et une désorganisation psychique et comportementale. Sa prévalence de 1 % dans la population générale et sur la vie entière permet d'estimer le nombre de patients schizophrènes dans le monde à 24 millions. En France, 600 000 personnes seraient atteintes de schizophrénie ; son caractère chronique ainsi que les souffrances qu'elles engendrent tant pour les patients que pour leurs familles en font un enjeu majeur de santé publique.

La présence d'un insight défectueux au cours de cette pathologie se traduit par une anosognosie marquée et un risque important de mauvaise observance médicamenteuse. L'adhésion au traitement du patient atteint de schizophrénie est d'autant plus justifiée qu'elle met en jeu le pronostic clinique, socio-professionnel et vital de l'individu, d'où le développement de traitements antipsychotiques efficients et bien tolérés. L'utilisation de neuroleptiques à action prolongée (NAP) est une des solutions apportées au problème de mauvaise observance.

En mars 2005, le premier antipsychotique de deuxième génération (AP2G) à action prolongée est commercialisé : il s'agit de la rispéridone à libération prolongée, le RisperdalConsta LP®. De part ses modalités d'utilisation particulières et son coût élevé, il nous a semblé nécessaire d'évaluer son utilisation depuis sa mise à disposition au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN).

Nous présenterons dans une première partie la schizophrénie et ses thérapeutiques. La deuxième partie est consacrée à l'observance médicamenteuse en général et dans la schizophrénie en particulier avec les solutions à mettre en œuvre pour l'optimiser. Puis, nous développerons une partie sur les neuroleptiques, traitements de référence de la schizophrénie ; une autre sur les neuroleptiques à action prolongée, leur pharmacocinétique, leurs avantages et leurs inconvénients par rapport aux formes classiques ; une dernière sur la rispéridone à libération prolongée dans laquelle nous verrons sa pharmacocinétique ainsi que son utilisation en clinique. Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'évaluation des prescriptions de RisperdalConsta LP® au CPN.

# 1. SCHIZOPHRENIE

Le terme de schizophrénies désigne un groupe de psychoses marquées par l'altération des relations entre la pensée, les émotions et le comportement, et dont la prévalence est habituellement estimée à 1% de la population générale partout dans le monde. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 24 millions le nombre de patients schizophrènes dans le monde.[1] En France, chaque année, le secteur public adulte prend en charge environ 150 000 patients souffrant de schizophrénie, dont la plupart vont nécessiter un suivi s'étendant sur de longues années.[2] Le caractère chronique de ces affections ainsi que les souffrances qu'elles engendrent tant pour les individus que pour leur famille en font un enjeu majeur de santé publique.

En conservant l'expression de « démence précoce » introduite par Morel en 1860, Kraepelin insistait sur deux aspects fondamentaux de la maladie que sont les troubles cognitifs, le début dans le jeune âge et le déficit quasiment inéluctable. C'est en 1911 que Eugen Bleuler, soulignant un autre aspect de la pathologie, l'appela « schizophrénie » (du grec schizo, « séparé », et phrên, « esprit ») pour signifier la « coupure » ou la « division de l'esprit », c'est-à-dire l'altération des relations entre la pensée, les émotions et le comportement, autrement qualifiée de « dissociation ». [3] Pour Bleuler, tous les symptômes de la maladie n'avaient pas la même importance. Ainsi, quatre symptômes, les « quatre A », prédominaient et étaient qualifiés de symptômes primaires : la perte des Associations, l'Autisme, les troubles Affectifs et l'Ambivalence. Le délire et les hallucinations étaient quant à eux des symptômes secondaires.

La schizophrénie se caractérise par un ensemble de symptômes pouvant être divisés en trois catégories :

- les symptômes positifs, constitués par les hallucinations et les idées délirantes ;
- les symptômes négatifs recouvrant le retrait social, la pauvreté relationnelle et l'apragmatisme ;
- et enfin, la désorganisation psychique et comportementale qui se caractérise par des troubles du cours de la pensée, des propos parfois hermétiques et un comportement incohérent.

Les études de l'OMS ont établi l'universalité de la schizophrénie ; 4 symptômes sont communs à toutes les cultures : les hallucination auditives, le délire, le retrait social et l'émoussement affectif.[4]

A son début, la schizophrénie peut être caractérisée par 4 phases évolutives qui sont [4]:

- une phase pré morbide, qui peut évoluer de la naissance à l'apparition des premiers signes précurseurs ;
- une phase prodromique faite de ces premiers signes précurseurs ou prémonitoires, jusqu'à l'apparition du premier épisode processuel ;
- puis, la phase symptomatique avérée ou premier épisode avec des signes psychotiques francs, en continuité avec l'épisode précédent, qu'on appelle encore expérience délirante primaire ou matricielle ;
- une phase de rémission, plus ou moins complète, caractérisée par la persistance de symptômes résiduels.

La difficulté provient du manque de netteté de la caractérisation du premier épisode psychotique, d'où une hésitation à porter le diagnostic et un retard à la mise en place du traitement. Les symptômes négatifs précèdent les symptômes positifs dans la phase prodromique. C'est l'apparition des symptômes positifs, en général peu nombreux et peu marqués dans un premier temps, qui conditionne le repérage du premier épisode psychotique. Ils sont principalement représentés par des idées délirantes de référence et de persécution ; les hallucinations, surtout auditives, apparaîtraient ensuite.

La période comprise entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et la mise en place du premier traitement s'appelle la durée de psychose non traitée ou DUP (Duration of Untreated Psychosis).[4] La DUP peut être de quelques semaines à plusieurs années et une corrélation entre pronostic défavorable et durée de la DUP a été montré. Pronostic défavorable signifie rémission plus lente, moins complète, rechutes plus fréquentes, résistance au traitement, et un moins bon fonctionnement psycho-social. L'intérêt d'un traitement précoce est de diminuer le risque suicidaire, les risques de désinsertion psycho-sociale et d'améliorer les rapports avec la famille.

## 1.1. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE

En l'absence de marqueurs biologiques, le diagnostic de schizophrénie est posé suite à un entretien durant lequel l'état mental est évalué et le comportement du patient observé. Le tableau I montre les critères diagnostiques des deux systèmes de classification majeurs que sont la CIM (Classification internationale des maladies)[5] et le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)[6] .

Les critères diagnostiques du DSM sont les plus utilisés dans le monde. Pour le DSM-IV-TR (quatrième version révisée en 2000), le diagnostic de schizophrénie est basé sur un ensemble de signes jugés caractéristiques (critère A) qui doivent avoir été présents pendant au moins un mois (mais moins si le patient a reçu un traitement), certains signes devant persister au moins six mois (critère C). Ces signes et symptômes doivent être associés à des perturbations fonctionnelles sociales ou occupationnelles marquées (critère B). On doit aussi s'assurer que ces perturbations ne sont pas liées à un état dépressif concomitant ni à un traitement médicamenteux ou à des problèmes intercurrents (critères D et E).
Chez les sujets qui relevaient auparavant d'un diagnostic de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic de schizophrénie ne peut être porté qu'en présence d'un délire ou d'hallucinations manifestes qui doivent être présents pendant plus d'un mois (critère F).

**Tableau I. Critères diagnostiques de la schizophrénie** [5],[6]

| CIM-10 ou ICD-10 | DSM-IV-TR |
|---|---|
| G1. Au moins un des syndromes, symptômes et signes indiqués en (1) ou au moins deux des symptômes et signes indiqués en (2) doivent avoir été présents la plupart du temps pendant un épisode psychotique d'une durée d'au moins un mois.<br><br>(1) Au moins l'une des manifestations suivantes :<br>écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, ou divulgation de la pensée ;<br>idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements du corps ou des membres, ou bien à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante ;<br>hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'un endroit quelconque du corps ;<br>autres types d'idées délirantes persistantes lorsqu'elles sont culturellement inadéquates ou tout à fait invraisemblables (par exemple, pouvoir contrôler le temps qu'il fait ou communiquer avec des extra-terrestres).<br><br>(2) ou au moins deux des manifestations suivantes :<br>(a). hallucinations persistantes de n'importe quel type, quand elles surviennent quotidiennement pendant au moins un mois, quand elles sont accompagnées d'idées délirantes (y compris des idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées), sans contenu affectif évident, ou quand elles sont accompagnées d'idées surinvesties persistantes ;<br>(b). néologismes, interruptions ou altération par extrapolation du cours de la pensée, provoquant un discours incohérent et hors de propos ;<br>(c). comportement catatonique, comme une excitation, ou une posture | A. Symptômes caractéristiques : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :<br>(1) idées délirantes<br>(2) hallucinations<br>(3) discours désorganisé (c'est-à-dire, coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)<br>(4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique<br>(5) symptômes négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie ou perte de volonté<br><br>N.B : Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.<br><br>B. Dysfonctionnement social/des activités : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).<br><br>C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins six mois. Cette période de six mois doit comprendre au moins un mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui |

| | |
|---|---|
| catatonique, une flexibilité anxieuse, un négativisme, un mutisme, une stupeur ;<br>(d). symptômes « négatifs », par exemple une apathie importante, une pauvreté du discours, un émoussement affectif ou des réponses affectives inadéquates (il doit être clairement établi que ces troubles ne sont pas dus à une dépression ou à une traitement neuroleptique).<br><br>G2. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés.<br>Si le patient répond aussi au critère d'un épisode maniaque (F30-) ou dépressif (F32-), les critères indiqués en G1 (1) et G1 (2) ci-dessus doivent avoir été présents avant que le trouble de l'humeur ne se développe.<br>Le trouble n'est pas attribuable à un trouble mental organique (au sens F00-F09) ou à une intoxication (F1x.0), un syndrome de dépendance (F1x.2) ou un syndrome de sevrage (F1x.3 et F1x.4) liés à l'alcool ou à une autre substance psycho-active. | répondent au Critère A (c'est-à-dire, symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (par exemple, croyances bizarres, perceptions inhabituelles).<br><br>D. Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.<br><br>E. Exclusion d'une affection médicale générale/due à une substance : la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire, une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou à une affection médicale générale.<br><br>F. Relation avec un trouble envahissant du développement : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ou moins quand elles répondent favorablement au traitement. |

L'utilisation systématique de système de critères, reconnus sur le plan international tels la CIM-10 ou le DSM-IV-TR est recommandée et permet aux équipes de divers pays de communiquer, d'échanger des données portant sur des patients définis avec des critères identiques. L'utilisation de ces deux systèmes a toutefois ses limites compte tenu de l'hétérogénéité de la schizophrénie.

Dès 1904, Kraepelin avait proposé de distinguer trois sous-types de la maladie, nommés paranoïde, hébéphrénique et catatonique, afin de constituer des sous-groupes de patients plus homogènes.

Le DSM-IV-TR distingue cinq sous-types de schizophrénie qualifiés de [3]:

- paranoïde, quand les symptômes délirants ou hallucinatoires sont présents et plus marqués que les autres symptômes ;
- désorganisé, quand les troubles du langage et du comportement, ainsi que les troubles de l'affect sont présents et plus marqués que les autres symptômes ;
- catatonique, quand le tableau clinique est dominé par au moins deux troubles moteurs de type catatonique ;
- indifférencié, qui correspond à une catégorie par défaut, quand les critères des autres catégories ne sont pas retenus ;
- résiduel , sous-type retenu devant la présence de symptômes schizophréniques durables si des critères de schizophrénie sont toujours présents, mais sous une forme atténuée.

La CIM 10 adopte une approche comparable pour les sous-types.

Aujourd'hui, l'approche clinique catégorielle devient obsolète et tend à être remplacée par l'approche dimensionnelle dont la portée physiopathologique et thérapeutique est supérieure.

La schizophrénie est fréquemment considérée comme une entité hétérogène sur le plan clinique. Ainsi les divers symptômes rencontrés dans la schizophrénie peuvent être regroupés en plusieurs dimensions cliniques en grande partie indépendantes les unes des autres et coexistant à des degrés divers d'un malade à l'autre. [3]
Au début des années 1980, les premières études factorielles de la schizophrénie, basées sur les échelles positives (Scale for the Assessment of Positive Symptoms ou SAPS) et négatives (Scale for the Assessment of Negative Symptoms ou SANS) d'Andreasen, ont convergé vers une structure à trois dimensions correspondant au psychotiscisme (ou dimension positive

strictement définie composée du délire et des hallucinations), à la désorganisation (comportement désorganisé, affects inappropriés, discours désorganisé) et à la dimension négative (émoussement, anhédonie, avolition).

La PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale ; Kay et coll., 1989) offre une approche clinique plus complète dans la mesure où elle s'intéresse aussi à la dépression et à l'excitation. Avec cette échelle, on identifie le plus souvent cinq dimensions cliniques, c'est-à-dire les trois dimensions révélées par les échelles d'Andreasen, qualifiées de dimensions positive ou psychotique, désorganisation ou cognitive, et négative, auxquelles s'ajoutent une dimension dépression ou anxiété/dépression, et une dimension excitation ou impulsivité.
Ces cinq dimensions cliniques, exprimées à des intensités différentes d'un sujet à l'autre et avec des effets de seuil successifs définis en terme de niveaux d'altérations du fonctionnement, permettent de modéliser la diversité des tableaux cliniques traditionnellement qualifiés de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de troubles de personnalité du spectre de la schizophrénie.

## 1.2. EVOLUTION DE LA SCHIZOPHRENIE

Les indicateurs d'évolution utilisés sont : la durée des périodes ne nécessitant pas d'hospitalisation, la variation de la symptomatologie, la qualité des relations sociales, la vie professionnelle.

Selon les études menées depuis près de 40 ans, l'évolution est favorable pour un quart des patients. Un autre quart présente une évolution secondairement favorable. Par contre, environ 30% des patients rechutent régulièrement, ce qui a des conséquences sur leurs capacités fonctionnelles à long terme. Enfin, 20% répondent mal aux traitements et peuvent être qualifiés de résistants.

## 1.3. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence d'une maladie correspond au nombre de cas pathologiques observés à un moment donné ou sur une période définie (parfois la vie entière) dans une population donnée. La prévalence moyenne de la schizophrénie, généralement située autour de 1% sur la vie entière, a plus précisément été estimée entre 2,5 et 5,3 pour mille en Europe avec de faibles variations entre les estimations ponctuelles, annuelles ou sur la vie entière.[7]

L'incidence est le nombre de nouveaux cas apparus dans une population pendant une période de temps donnée (le plus souvent une année). Dans le cas

de la schizophrénie, l'incidence est habituellement calculée à partir des admissions hospitalières, ce qui ne permet pas d'évaluer les formes insidieuses ni les patients traités en ambulatoire. En 2004, McGrath et al., après analyse de 900 études réalisées entre 1965 et 2001 et provenant de 33 pays, ont conclu que la médiane de l'incidence annuelle est de 0,152 pour mille, avec des chiffres plus élevés dans les pays développés.[8] Ces variations géographiques pourraient s'expliquer par des habitudes diagnostiques différentes, des problèmes d'accès aux soins et une approche sociale différente de la maladie mentale.
Des variations des taux d'incidence ont également été observées entre les sexes. La schizophrénie est généralement d'apparition plus tardive et de gravité moindre chez la femme ; toutefois, les taux d'incidence cumulés semblent identiques sur la vie entière.[3] En effet, le sex ratio varie en fonction de l'âge : il est de deux hommes pour une femme entre 15 et 25 ans, puis devient de un pour un entre 25 et 35 ans et s'inverse ensuite.

En France, 600 000 personnes seraient atteintes de schizophrénie mais seules 150 000 à 200 000 sont prises en charge dans le secteur public chaque année.[2]

## 1.4. FACTEURS DE RISQUE DE LA SCHIZOPHRENIE

Les facteurs de risques associés aux états schizophréniques sont nombreux et variés, signature des maladies à étiologie complexe. La schizophrénie résulte d'interactions complexes entre vulnérabilité génétique et facteurs de risque environnementaux.

### 1.4.1. Facteurs génétiques

Au vu des études épidémiologiques familiales, il est possible d'affirmer l'existence d'une composante génétique nette à l'origine de la schizophrénie. Les études de jumeaux et d'enfants de jumeaux démontrent en outre l'implication concomitante de facteurs environnementaux qui, d'après les études d'adoption, sont davantage de nature biologique que de nature psychosociale ou éducative, sans que ces composantes soient exclues.

L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie pourrait résulter de l'altération d'un seul gène ne rend pas compte de la complexité du phénomène. Actuellement, de nombreux auteurs considèrent que la schizophrénie est vraisemblablement sous la dépendance de plusieurs gènes – en nombre plus ou moins important selon les modèles – ayant chacun un poids mineur pris

individuellement, mais qui combinent leurs effets pour générer le phénotype de schizophrénie, lequel ne devient cliniquement détectable que lorsque la somme totale des risques dépasse un seuil. On parle d'une hérédité multigénique à effet de seuil de la schizophrénie.[3]

Les études épidémiologiques indiquent que le second trimestre de développement anténatal est une période critique pour la survenue ultérieure d'une schizophrénie, ce qui permet de penser que l'essentiel des interactions entre le génome et l'environnement responsables du phénotype « schizophrénie » se produirait à cette période de la vie qui correspond notamment à celle de la neurogenèse et de l'organisation corticale. Les facteurs environnementaux incriminés commencent à être cernés et se situent en particulier dans les champs de l'infectiologie, de la nutrition et de l'obstétrique, mais aussi au niveau de divers évènements susceptibles de générer un stress maternel et fœtal.

### 1.4.2. Facteurs environnementaux biologiques

L'hypothèse d'une participation infectieuse au déterminisme de la schizophrénie a été confortée par la reconnaissance d'un déséquilibre saisonnier des naissances chez les patients schizophrènes, très évocateur d'infections saisonnières. Depuis une quinzaine d'années, de nombreuses études ont montré une relation entre la prévalence de plusieurs types d'infections et la survenue ultérieure d'une schizophrénie.

L'infection grippale a été la plus étudiée. Mednick et coll., en 1988, ont montré que le risque de schizophrénie est augmenté chez les sujets qui accomplissaient le second trimestre de leur gestation pendant le pic de l'épidémie.[9] Plus récemment, les études de Brown et coll., en 2004, basées sur la recherche d'anticorps anti-influenza sur des sérums maternels conservés depuis les années 1960, indiquent que l'exposition au virus grippal pendant la première moitié de la gestation augmentait de sept fois le risque de schizophrénie à l'âge adulte.[10]
D'autres études ont été réalisées concernant l'implication d'infections à Borna virus, d'infections bactériennes à tropisme neurologique dans la survenue de la schizophrénie. Du côté des parasites, la toxoplasmose semble aussi accroître le risque de schizophrénie.

De nombreux agents infectieux de différente nature sont à même d'augmenter le risque de schizophrénie lorsqu'ils interfèrent avec le développement anténatal et infantile. La nature de ces interactions doit

encore être précisée mais on situera volontiers ses effets dans le champ de la neurogenèse et de la synaptogenèse.

D'autres études ont montré que des facteurs nutritionnels, principalement des carences, survenue chez des femmes en cours de grossesse, pourraient être impliqués dans la survenue de la schizophrénie. Trois publications [11],[12],[13] indiquent que les enfants des femmes soumises à la famine de l'hiver 1944-1945 au Pays-Bas en cours de grossesse ont eu un risque environ deux fois supérieur de développer une schizophrénie ou un trouble du spectre de la schizophrénie comparés aux enfants des mères qui s'étaient alimentées correctement. Cependant, dans cette même population, une augmentation des anencéphalies et des spina bifida a également été observé : la carence alimentaire en cours de gestation a donc un retentissement sur le développement neurologique. D'autres hypothèses ont été proposé telles la carence protéique, des carences vitaminiques ou encore l'augmentation du risque de surinfection périnatale sur des terrains fragilisés par la carence. Dans le même sens, McCreadie, en 1997, a montré que l'absence d'allaitement maternel était un facteur de risque de schizophrénie.[14]

Un troisième facteur environnemental anténatal accroissant le risque de schizophrénie est représenté par l'incompatibilité rhésus, survenant lorsqu'une mère rhésus négatif attend un enfant rhésus positif. Ce phénomène immunitaire commence dès le deuxième trimestre du développement à partir de la deuxième grossesse. Ainsi, l'incompatibilité rhésus pourrait favoriser la survenue d'une schizophrénie puisque les individus victimes d'une incompatibilité rhésus ont un risque de schizophrénie près de trois fois plus grand que les autres.[15] Toutefois, une telle relation n'est probablement pas spécifique puisque l'impact délétère de la grippe et des autres agents infectieux pourrait très bien s'expliquer par des phénomènes immunitaires altérant le développement neurologique.

D'autres facteurs ont été avancés tels que des complications obstétricales ou une exposition prénatale au plomb ou au mercure.

### 1.4.3. Facteurs environnementaux sociodémographiques et psychologiques

Outre l'âge et le sexe, un certain nombre de variables sociodémographiques et psychologiques sont associées à la schizophrénie.

En effet, la schizophrénie est statistiquement associée à un bas niveau socio-économique, même après contrôle de facteurs potentiellement confondants comme l'âge, le sexe, le dénuement total et le facteur migratoire.
D'autre part, il existe un lien entre la schizophrénie et le degré d'urbanisation. Un étude danoise de Eaton et coll., en 2000, montre que les sujets nés à Copenhague ont un risque quatre fois plus élevé d'avoir été hospitalisé pour schizophrénie que ceux nés dans des régions rurales, avec un risque croissant en fonction de la taille de l'agglomération.[16] Toutefois, il n'est pas exclu que ce facteur relève d'autres causes sous-jacentes, infectieuses, toxiques ou liées au stress.

Le rôle du stress comme facteur accroissant le risque psychopathologique est postulé depuis longtemps, qu'il s'agisse de stress maternels ou de stress éprouvés par les individus eux-mêmes, en particulier dans l'enfance.

Le stress a également un rôle comme facteur déclenchant des épisodes aigus à l'âge adulte. En effet, plusieurs arguments laissent à penser que la décompensation d'un état latent de vulnérabilité à la schizophrénie résulte d'une interaction entre un état de vulnérabilité neurobiologique prémorbide et des facteurs d'environnement externes et/ou internes concourant à la survenue d'un stress. Un modèle vulnérabilité-stress a été proposé, et montre, qu'hormis les facteurs prédisposants génétiques et environnementaux, il existe des facteurs précipitants – psychologiques, sociologiques et/ou toxicologiques – sans lesquels le phénotype demeurerait silencieux ou discret. La décompensation d'un individu dans l'épisode schizophrénique est alors conçue comme une résultante de l'interaction entre facteurs prédisposants et précipitants.[3]

L'abus de substances psycho-actives est également un facteur de risque. En effet, ces substances agissent sur des systèmes de neurotransmission impliqués dans la pathologie de la schizophrénie. Ainsi, chez les sujets sains, les substances psycho-actives entraînent l'apparition de troubles d'allure psychotique, et chez les sujets schizophrènes, elles sont susceptibles de majorer les symptômes psychotiques. Les études récentes convergent pour insister sur le rôle probable du cannabis dans l'émergence de troubles

psychotiques pouvant évoluer jusqu'à une schizophrénie chez les sujets vulnérables. L'ecstasy présenterait des risques similaires.[4]

## 1.5. CONSEQUENCES DE LA SCHIZOPHRENIE

Les conséquences de la schizophrénie sont intimement liées à ses symptômes. La mort physique par incurie ou suicide, la mort psychique sont les conséquences des symptômes négatifs ; l'errance, les actes antisociaux, la désinsertion sont les conséquences des symptômes positifs ; l'exclusion sociale radicale est la conséquence des difficultés relationnelles des patients.

### 1.5.1. Impacts sur le patient

#### *1.5.1.1. Troubles de la scolarité*

Par l'âge précoce de survenue de cette pathologie, la schizophrénie a un retentissement sur la scolarité des sujets atteints. En effet, la baisse des performances scolaires est un signe classique des débuts de la schizophrénie.
Au cours de la phase pré morbide, les symptômes observés en milieu scolaire sont un retard scolaire, de faibles résultats aux tests scolaires et aux tests de QI, des troubles cognitifs, un déficit d'attention et de mémoire, en particulier de mémoire verbale, avec toutefois des différences entre filles et garçons ainsi que des difficultés de socialisation et des troubles du comportement (plutôt hyperactivité chez les garçons, plutôt repli chez les filles).[4]
En phase prodromique, des troubles tels que l'anhédonie, l'apathie, la perte de motivation, les troubles cognitifs ou les troubles de l'attention sont susceptibles de perturber la scolarité du sujet.
En phase aiguë, on observe une rupture avec le milieu scolaire.

#### *1.5.1.2. Troubles graves du comportement*

On entend par troubles graves ceux qui sont marqués par la gravité sociale et la dangerosité pour le sujet et pour les autres.

##### 1.5.1.2.1. Violence, homicide

Il existe une relation significative mais modérée entre violence et schizophrénie, avec un risque accru dans le cas d'usage de toxiques. La violence observée est en général l'acte inaugural de la maladie. On observe une

sur-représentation de la population schizophrène en prison ( de 2 à 3,5% selon les études, contre 1% dans la population générale).[4]

Une étude portant sur un très grand nombre de schizophrènes incarcérés établit que la plupart des patients ont commis un acte de violence avant la prise en charge médicale. De plus, lorsqu'il y a eu un acte de violence de la part d'un patient non traité, il s'est exercé en général sur la famille et les proches du sujet.

Une étude finlandaise portant sur la quasi-totalité des auteurs d'homicides entre 1980 et 1992 a montré que les sujets schizophrènes non traités ont un risque de commettre un acte violent huit fois supérieur à la population générale. Le risque étant accru lors de la consommation d'alcool ou de drogue.

#### 1.5.1.2.2. Auto-mutilation, Suicide

Les auto-mutilations sont classiques dans la schizophrénie, en particulier dans les formes catatoniques. Elles peuvent être sévères, sont imprévisibles et marquées par un facteur d'incompréhensibilité.

Le suicide est 30 à 40% plus élevé chez les schizophrènes que dans la population générale. De plus, 10 à 15% des tentatives de suicide aboutissent contre 2% dans la population générale. Ceci peut s'expliquer par les modalités des tentatives de suicide qui sont en général plus violentes (défenestration, recours à une arme, …) chez les schizophrènes.[4]

### *1.5.1.3. Exclusion sociale et stigmatisation*

Dans les maladies mentales telle que la schizophrénie, le fonctionnement social est affecté de manière général par : une apparence négligée (hygiène corporelle, vêtements), des performances moindre au travail (études, activité professionnelle) et des relations interpersonnelles détériorées (famille, amis, collègues).[17] Ceci conduit à la désinsertion progressive de l'individu. Des études européennes et nord-américaines montrent que le fonctionnement social reste plus souvent perturbé chez les hommes atteints de schizophrénie que chez les femmes. L'apparition des premiers symptômes plus précoce chez l'homme explique ce fait : plus la maladie se déclare tardivement et plus les acquis sociaux (diplômes, formation professionnelle, premier emploi) ont des chances d'être réalisés.

La stigmatisation dont sont victimes les schizophrènes est intimement liée à l'étiquette de maladie mentale qui leur est attachée. Cette stigmatisation a pour conséquences l'utilisation d'un langage péjoratif pour les désigner, des obstacles pour trouver un logement ou un travail, une chance minime de fonder un foyer, une augmentation des mauvais traitements et du placement en institution. Elle agit également comme un puissant frein au traitement, non seulement par l'appréhension d'être étiqueté malade mental, mais aussi par les professionnels de santé qui, souvent de manière subtile, ont des attitudes négatives ou de rejet envers les patients.

### 1.5.2. Impact sur les proches

Les données disponibles montrent que la proportion de schizophrènes vivant avec leurs proches est de 40% aux Etats-Unis et de 90% en Chine. Cependant, l'implication et la douleur des familles ne sont pas nécessairement moindre lorsque le patient ne vit pas avec ses proches. Le poids qui incombe aux familles et aux proches de patients atteint de maladie mentale a récemment été reconnu.

Différents aspects de l'impact sur les proches doivent être considérés, incluant :

- le poids économique lié au besoin de subvenir aux besoins du patient et à la perte de productivité de la cellule familiale ;
- les émotions engendrées par la pathologie, telles que la culpabilité, le sentiment d'abandon et la peur concernant l'avenir ;
- le stress de faire face au comportement inquiétant du patient ;
- la perturbation de la routine ;
- le problème de faire face au retrait social ou aux difficiles relations interpersonnelles ;
- la réduction des activités sociales.

### 1.5.3. Coût social

La perte en DALYs (disability-adjusted life years) dans le monde entier due à la schizophrénie a été estimé en 1990 à environ 13 millions, ce qui représente environ 1% du poids global des maladies toutes causes confondues.[17]

Des estimations du coût économique de la schizophrénie sont disponibles pour quelques pays industrialisés. Les coûts directs occasionnés par la schizophrénie dans les pays industrialisés varient entre 1,6% et 2,6% des dépenses totales des systèmes de santé, ce qui représente entre 7% et 12%

du produit national brut (PNB) : soit 396 millions de £ au Royaume-Uni et 18 milliards de $ aux Etats-Unis.[17]
Moins de données fiables sont disponibles sur les coûts indirects de la schizophrénie. Les coûts indirects sont plus difficiles à obtenir et montrent plus de variation. Ils ont ainsi été estimés à un montant légèrement inférieur aux coût directs aux Etats-Unis, et à quatre fois les coûts directs au Royaume-Uni.

## 1.6. THERAPEUTIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE

Cette prise en charge thérapeutique doit impérativement intégrer la triple dimension biologique, psychologique et sociale de l'individu.
Elles se composent de trois types de traitements qui sont les traitements biologiques médicamenteux, les thérapeutiques biologiques non médicamenteuses et enfin les thérapeutiques psychologiques et sociologiques.

### 1.6.1. Traitements biologiques médicamenteux

Ils sont représentés par les neuroleptiques. En effet, les neuroleptiques conventionnels et les antipsychotiques de 2ème génération restent le traitement de référence des schizophrénies. Utilisés depuis 1952, les neuroleptiques conventionnels ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, et en particulier sur la symptomatologie positive. Les antipsychotiques de deuxième génération, bien que non dénués d'effets indésirables, sont maintenant utilisés en première intention en raison de leur profil efficacité/tolérance.

### 1.6.2. Thérapeutiques biologiques non médicamenteuses

On distingue parmi ces thérapeutiques l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne répétée.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est un des traitements psychiatriques les plus efficaces mais les moins bien compris. Les progrès accomplis au niveau des techniques et des protocoles utilisés font de l'ECT un traitement sécurisé et facile d'utilisation. Cependant, l'indication de l'ECT dans la schizophrénie doit reposer sur une évaluation médicale précise et ne peut être de première intention. L'ECT est un traitement efficace essentiellement dans les phases aiguës de la maladie, mais utilisée seule, elle reste cependant moins efficace que les neuroleptiques. En revanche, dans certaines situations cliniques,

l'association neuroleptique (classique ou atypique)/ECT semble plus efficace que l'utilisation d'un de ces traitements seuls. Cette association est recommandée en présence d'une symptomatologie schizophrénique sévère rebelle aux traitements médicamenteux. L'efficacité de cette association porte essentiellement sur les symptômes positifs et sur le risque de rechute.

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) consiste à réaliser une stimulation magnétique focalisée, non invasive et indolore en regard de la projection cutanée d'une région cérébrale définie. La fréquence utilisée pour les applications thérapeutiques de la rTMS est un paramètre important. De même, pour que les effets de la rTMS soient durables, les stimulations doivent être espacées et répétées sur plusieurs jours. L'efficacité thérapeutique de cette méthode a été évaluée dans différentes pathologies psychiatriques, et tout d'abord dans la dépression résistante. Concernant la schizophrénie, il a été montré que la rTMS à basse fréquence appliquée au niveau temporo-pariétal gauche était efficace sur les hallucinations auditives résistantes aux traitements antipsychotiques.[3]

### 1.6.3. Thérapeutiques psychologiques et sociologiques

Elles sont au nombre de quatre ; on distingue les psychothérapies psychanalytiques et psychodynamiques, les thérapies cognitives et comportementales, la psychoéducation et la remédiation cognitive.

La psychanalyse a été longtemps considérée par une majorité de psychiatres comme la méthode psychothérapeutique par excellence. Toutefois, l'efficacité des psychothérapies psychodynamiques individuelles ne peut être confirmée dans le traitement de la schizophrénie, notamment du fait d'une absence quasi totale de données. Une étude réalisée en 1984 par Gunderson et coll. a montré que la psychothérapie de soutien et d'adaptation à la réalité chez des patients schizophrènes était plus efficace qu'une psychothérapie d'inspiration analytique, notamment en terme de réduction des durées d'hospitalisation et d'amélioration du fonctionnement global.[18]

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) reposent sur l'analyse des pensées, des croyances et des comportements. Les TCC prennent en compte le comportement observable (ici, un comportement inadapté appris dans certaines situations, puis maintenu notamment par les contingences de l'environnement) ainsi que l'opinion que l'individu se fait de lui-même et de son environnement. L'efficacité des TCC a été démontrée à court et moyen termes

sur le taux de rechute, la réduction des symptômes et la réadaptation sociale des schizophrènes.[3]

Les techniques psychoéducatives ont été développées pour mieux informer les patients et leur famille sur la maladie et les traitements. En effet, la sévérité et la chronicité de la schizophrénie sont essentiellement associées à un manque de conscience du trouble (anosognosie ou défaut d'insight) et à une mauvaise compliance thérapeutique. Ainsi, dans ces techniques, on pose l'hypothèse qu'une meilleure connaissance de la maladie pourrait améliorer leur conscience de la maladie et leur compliance, et par conséquent améliorer le pronostic. Les techniques psychoéducatives peuvent être individuelles ou groupales, font appel à différents supports (écrits, vidéo) et différentes stratégies (cognitive et comportementale, psychologique). Leur bénéfice a été montré au niveau du fonctionnement social, de la qualité de vie et de la compliance thérapeutique. Par ailleurs, elles s'accompagnent d'une diminution des taux de rechute et de réhospitalisation à 9 mois et à 18 mois de suivi.
Les techniques psychoéducatives s'adressent également aux familles et visent à les informer sur la maladie et ses traitements, à réduire leur culpabilité et leur isolement, à adapter leurs attentes et leurs attitudes à l'égard du malade, ainsi qu'à améliorer les communications intrafamiliales. L'effet bénéfique de la psychoéducation familiale a été confirmé par plusieurs méta-analyses.[19],[20]

Dans la thérapie de remédiation cognitive (TRC), les déficits cognitifs sont directement la cible du traitement au travers d'exercices cognitifs répétés. Les résultats disponibles à ce jour indiquent qu'une grande variété de stratégies de remédiation cognitive, différentes en terme de cibles cognitives, d'outils, d'intensité et de durée, sont à même d'améliorer des fonctions comme la mémoire de travail, l'attention, la perception des émotions et les fonctions exécutives.

Deux méta-analyses ont confirmé l'efficacité des thérapies psychoéducatives familiales et des TCC en complément du traitement médicamenteux.[19],[20]

### 1.6.4. Stratégie thérapeutique de la schizophrénie

Actuellement, toutes les données disponibles convergent vers une prise en charge pluridisciplinaire de la schizophrénie associant une approche pharmacologique, psychologique et sociale. Les modalités de prise en charge varient en fonction du stade de la maladie. Lors du premier épisode, l'approche médicamenteuse la plus adaptée au sujet (âge, symptômes, balance bénéfices/risques, …) doit d'abord être déterminée ; lors de la phase d'entretien, c'est l'approche psychosociale la plus adaptée qu'il faut chercher à mettre en œuvre.

D'une manière schématique, la prise en charge thérapeutique d'un patient schizophrène doit tenir compte des principes suivants :

- elle doit être initiée le plus tôt possible ;
- elle doit être multimodale ;
- elle doit être initialement à visée curative puis à visée préventive des récidives ;
- elle doit être adaptée non seulement en fonction du tableau clinique mais aussi fonction du sujet.

Cette prise en charge ne doit pas être uniquement centrée sur une réduction des symptômes, mais doit également viser l'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement social du patient schizophrène.

#### *1.6.4.1. Premier épisode*

En présence d'un premier épisode évocateur d'une schizophrénie, le traitement médicamenteux doit être initié le plus tôt possible. En effet, un long délai entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et la mise en place du premier traitement est associé à un pronostic défavorable avec une rémission plus lente et incomplète, des rechutes plus fréquentes et un fonctionnement psychosocial altéré. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée et l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération en première intention est recommandée.[21],[22] Le choix de l'antipsychotique de seconde génération (AP2G) découle des habitudes de prescription mais doit également tenir compte des effets secondaires de chaque molécule et de la forme clinique.
La réponse thérapeutique initiale apparaît entre 3 et 6 semaines, et il faut 6 mois, voire plus, pour obtenir une réponse optimale. Il est donc recommandé de ne conclure à l'inefficacité du traitement qu'au bout de 6 semaines, voire 10 semaines si la réponse est partielle. Toutefois, avant de conclure à

l'inefficacité du traitement, on doit s'assurer que l'absence de réponse n'est pas due à un sous-dosage réel (dose insuffisante) ou secondaire (métabolisme rapide, faible absorption) ou à une mauvaise observance. En cas d'inefficacité confirmée, un changement de molécule s'impose. Dans le cas où ce deuxième traitement s'avérerait également inefficace, une durée d'évolution de la maladie de deux ans est requise pour retenir le diagnostic de schizophrénie résistante et pour instaurer un traitement par clozapine.

En phase aiguë, le traitement psychosocial a pour objectifs principaux de maintenir le sujet en contact avec la réalité et de mettre en place avec le patient et son entourage les bases d'une alliance thérapeutique optimale.
Les méthodes utilisées sont diverses et elles doivent être adaptées en fonction des besoins du patient ; par exemple, réduire les stimulations de l'environnement, réduire les facteurs stressants, utiliser un style de communication simple et claire, proposer un environnement cohérent et prévisible, … . Il s'agit également de fournir au patient et à sa famille une information claire sur la maladie elle-même (symptômes, diagnostic, pronostic), les stratégies thérapeutiques et leurs objectifs, en précisant dans la mesure du possible les bénéfices/risques de celles-ci.

#### *1.6.4.2. Traitement d'entretien*

La phase de stabilisation se déroule normalement en ambulatoire. La prise en charge durant cette phase vise à une gestion, voire une réduction, du stress par le patient, à éviter les risques de rechute, à consolider la rémission, à obtenir une adaptation sociale optimale, l'objectif principal étant bien sûr d'obtenir un rétablissement significatif.

Le traitement médicamenteux ayant permis d'obtenir une réduction symptomatique sera maintenu aux mêmes doses pendant au moins six mois. En effet, une réduction ou un arrêt prématuré du traitement peuvent être à l'origine d'une rechute. Toutefois, il est à noter que 15 à 20% des patients vont présenter une rechute au cours de la première année et ce malgré une médication correctement suivie. Néanmoins, l'arrêt du traitement peut entraîner jusqu'à 75% de rechutes dans les 12 à 18 mois après l'arrêt. Par conséquent, il est fortement recommandé de poursuivre ce traitement pendant une durée minimum de un à deux ans après rémission symptomatique, d'autant plus si le diagnostic de schizophrénie se confirme. Le traitement sera poursuivi à vie si le patient a déjà présenté plusieurs épisodes de décompensation schizophrénique ou s'il a présenté deux épisodes en cinq ans. L'arrêt du traitement peut être envisagé si, sur une durée de cinq ans, il n'y a

eu que l'épisode actuellement traité. Toutefois, l'avis du patient est nécessaire après l'avoir informé du rapport bénéfices/risques d'un arrêt de traitement (rechutes et leurs conséquences) ou de son maintien (effets secondaires).

Malgré l'absence de consensus, il convient pour faciliter l'observance d'atteindre la dose minimale efficace pour maintenir une efficacité avec le moins d'effets secondaires possible. De même, pour éviter les arrêts intempestifs du traitement ou une mauvaise observance thérapeutique, il est recommandé de surveiller les éventuels effets secondaires et d'ajuster le traitement si besoin. En cas de mauvaise observance, l'utilisation des neuroleptiques à action prolongée doit être envisagée.

Le traitement médicamenteux seul ne permet pas de réduire le risque de rechute qui est estimé à 30% par an. La prise en charge psychosociale doit donc être maintenue en association avec le traitement médicamenteux. Au cours de cette phase, l'information sera dévolue à l'évolution de la maladie, aux facteurs influençant l'évolution et le fonctionnement (prise de toxiques, mauvaise observance, stress importants,…).

### *1.6.4.3. Stratégies thérapeutiques biologiques en fonction des modalités évolutives*

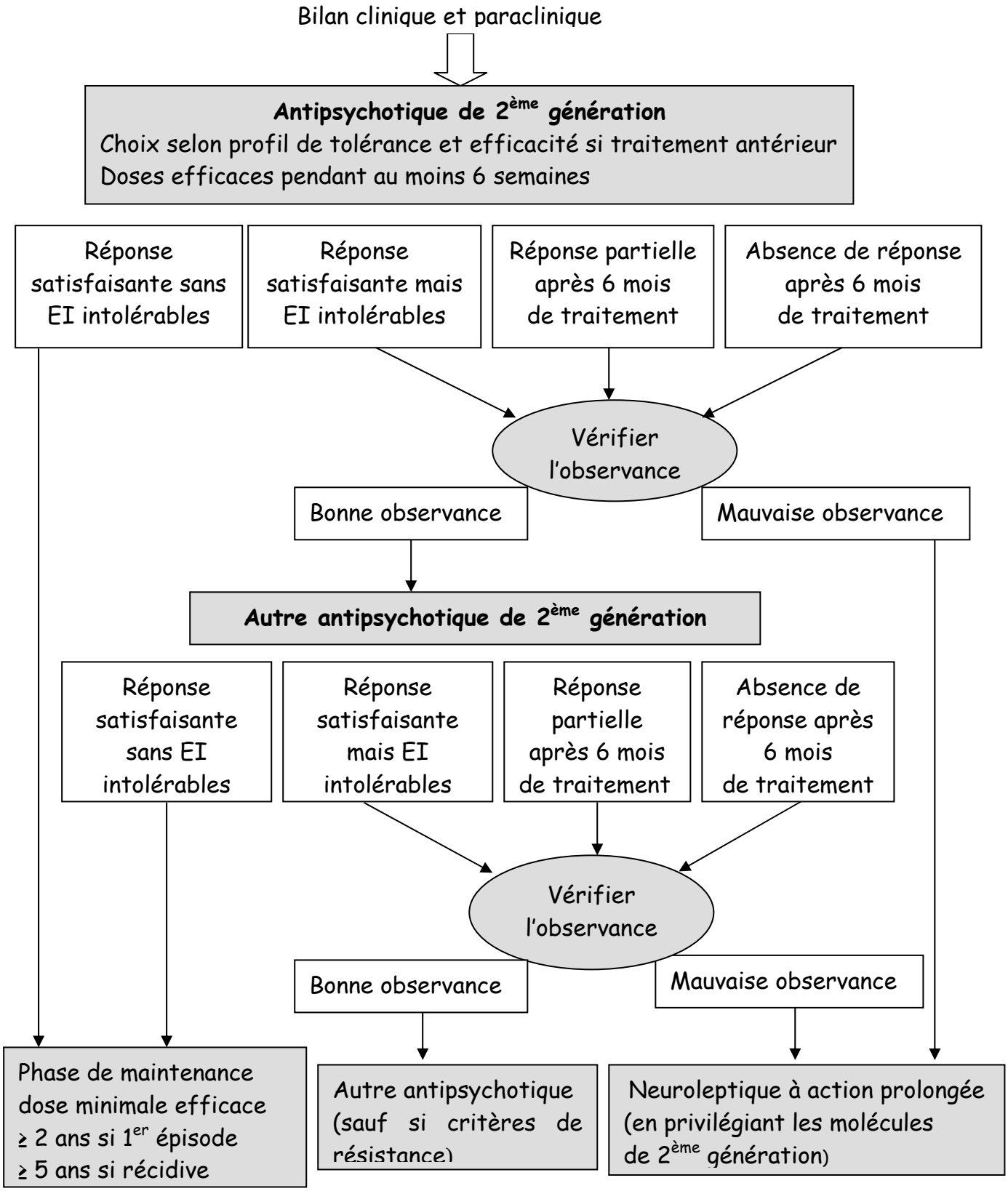



**Figure 1 : Stratégies thérapeutiques biologiques lors du premier épisode et des épisodes aigus ultérieures en l'absence des critères de résistance.[3]**

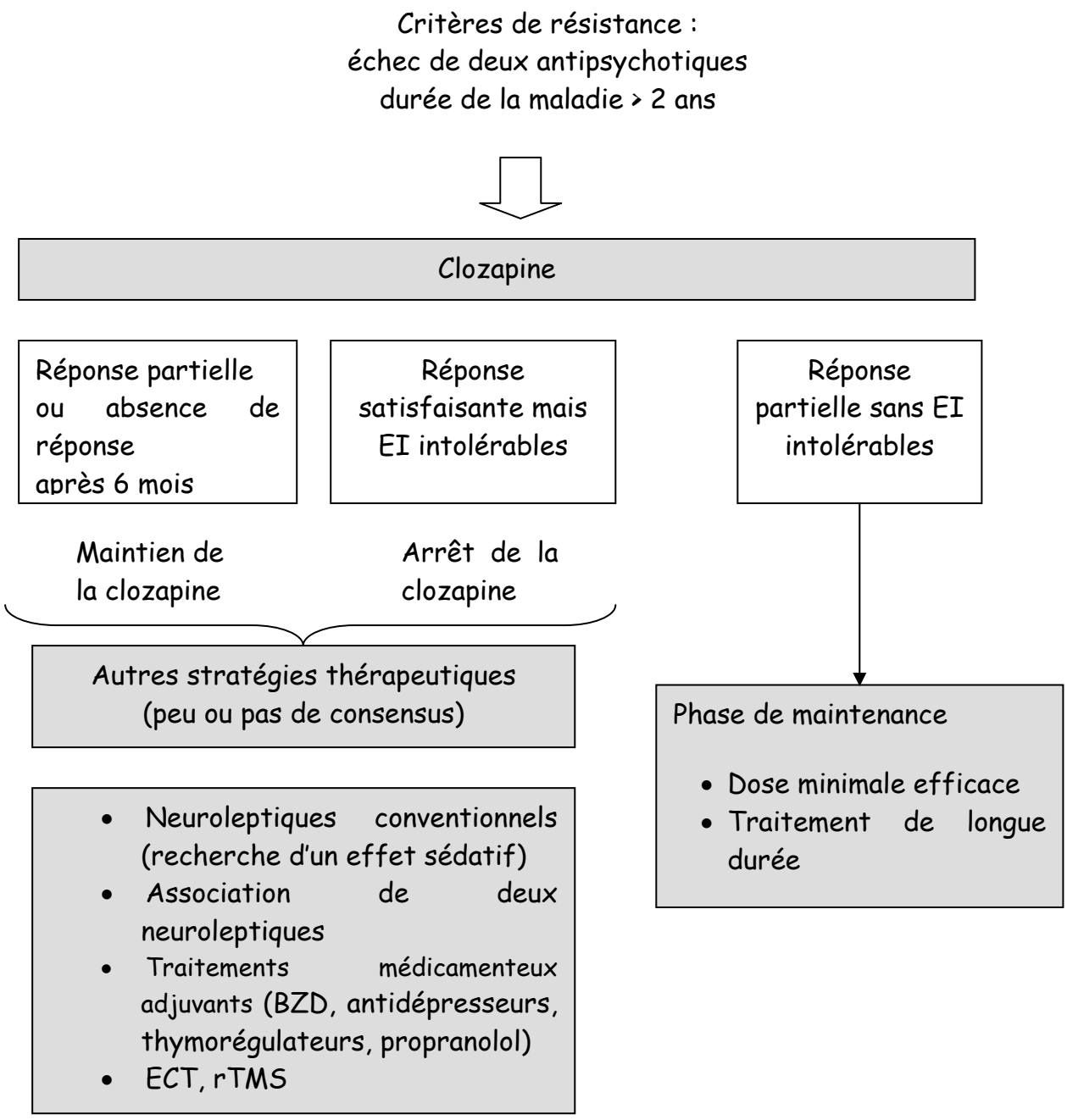



**Figure 2 : Stratégies thérapeutiques biologiques en présence des critères de résistance**

## 2. OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE/ADHESION AU TRAITEMENT

L'observance et la compliance se définissent comme le respect de la prescription, la parfaite concordance entre la conduite du patient et les conseils et prescriptions du médecin.
Le terme observance est généralement utilisé pour indiquer l'action d'observer une règle, de s'y soumettre. Il sous-entend une sorte d'obéissance passive à l'ordonnance du médecin, ce qui ne correspond pas à la démarche qui consiste à négocier avec le patient, à lui transmettre le savoir qui pourrait l'inciter à prendre la décision lui-même, à agir en toute connaissance de cause.[23]

Le terme adhésion traduit mieux le rôle actif du patient et le cheminement qui mène à un engagement réfléchi : interaction avec les acteurs du soin, intégration d'un savoir, conviction propre, décision et action correspondante. Le concept d'adhésion suggère que l'individu prend une part active à son traitement.

### 2.1. L'OBSERVANCE EN CHIFFRES

En fonction des critères retenus, les chiffres de non-observance les plus couramment retrouvés varient de 40 à 71%.[24],[25] Un sondage Louis-Harris effectué en 1996 précise que, parmi les 71% des malades qui n'observent pas l'intégralité de la prescription médicale, 16% n'achètent pas les médicaments, 41% ne les prennent pas et 33% n'observent pas la durée de traitement.[26]

Les taux de bonne observance médicamenteuse avoisinent 50% pour l'ensemble des spécialités médicales, chiffre qui tombe à 25% pour les maladies au long cours.[27],[28]

Dans la pathologie schizophrénique, la non-observance avec les antipsychotiques a été évaluée à 50% à un an et à 75% à deux ans.[29]

Les méthodes habituellement utilisées pour évaluer cette observance sont des entretiens semi-directifs, des piluliers spécifiques ou le dosage du principe actif, de ses métabolites ou de marqueurs spécifiques dans les milieux biologiques. La plupart de ces méthodes ne sont pas toujours applicables dans la pratique quotidienne.

Usuellement, le clinicien s'attache aux dires de son patient, et à la présence ou à l'absence des effets thérapeutiques escomptés. Les médecins n'arrivent

cependant pas toujours à évaluer avec précision la qualité de l'observance médicamenteuse de leurs malades d'autant plus qu'une mauvaise observance peut revêtir plusieurs aspects : un non respect du contrat thérapeutique tacite passé entre le soigné et le soignant, des rendez-vous de consultation manqués de manière répétitive, une ignorance ou une mauvaise interprétation des informations délivrées par le médecin, une prise anarchique ou un arrêt intempestif du traitement prescrit.

## 2.2. IMPACTS DE LA NON OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

La non-conformité aux prescriptions médicamenteuses et aux avis médicaux réduit non seulement le potentiel de bonne santé des personnes, mais augmente également les coûts des systèmes de soins de santé.

Les coûts directs et indirects engendrés par la non observance thérapeutique peuvent se traduire de différentes façons :

- augmentation de la consommation de médicaments en raison de la duplication des ordonnances ;
- augmentation des demandes de remboursement à cause d'une hausse des hospitalisations, des interventions ou des traitements en foyer d'accueil ;
- augmentation des visites chez le médecin et des examens de laboratoire ;
- augmentation de l'absentéisme, baisse de la productivité et décès prématurés ;
- augmentation du nombre d'invalidités dues à des maladies de courte et de longue durées.

Le non-respect des traitements médicamenteux a finalement un impact direct sur la personne pour ce qui est de la douleur, de la souffrance et de la diminution de la qualité de vie.
Selon une étude réalisée en 1995 par l'Association Canadienne de l'Industrie du Médicament (ACIM), les coûts socio-économiques de la non-conformité médicamenteuse et de l'utilisation inadéquate des médicaments se chiffreraient entre sept et neuf milliards de dollars pour le Canada.

## 2.3. FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

De nombreux facteurs peuvent influencer l'observance médicamenteuse. Ces facteurs peuvent être liés au malade, au vécu de la maladie, à la relation médecin-malade ou au traitement et aux modalités de la prise en charge.

### 2.3.1. Facteurs liés au malade

La mauvaise adhésion au traitement est favorisée par certaines caractéristiques, telles que les âges extrêmes, le sexe féminin, un niveau socio-économique faible, un niveau culturel bas, des barrières ethnolinguistiques ainsi que l'isolement psychosocial.[23] Il faut également signaler certains traits de personnalité, qui peuvent s'organiser en conduites hypocondriaques, voire paranoïaques avec refus de toute forme d'autorité.
D'autres paramètres d'ordre personnel tel que la croyance (démarche de guérison spirituelle, médecines parallèles) ou les convictions du patient peuvent influer sur l'adhésion au traitement.

### 2.3.2. Facteurs liés au vécu de la maladie

Plus que la gravité objective de l'affection, c'est la gravité subjective ressentie par le malade qui sera facteur d'observance ou de non-observance. Il faut savoir également que l'observance décroît en général avec la durée de l'affection : en d'autres termes, l'observance médicamenteuse, bonne en cas de pathologie aiguë, est beaucoup moins rigoureuse dans les formes chroniques comme en témoigne les chiffres de non-observance présentés précédemment.[30]

### 2.3.3. Facteurs liés à la relation médecin-malade

Idéalement, une bonne relation médecin-malade doit améliorer l'observance médicamenteuse. L'existence d'une confiance réciproque est une condition évidente de bonne alliance thérapeutique. La façon dont le médecin entourera le malade influencera considérablement l'observance, qu'il s'agisse de la rapidité de la prise en charge, de la régularité ou de la fréquence des consultations.[31] La durée et la qualité de la prise en charge médicale sont le corollaire indispensable de la durée et de la qualité de l'adhésion au traitement.

### 2.3.4. Facteurs liés au traitement et aux modalités de la prise en charge

Le respect d'une ordonnance est inversement proportionnel à sa complexité.[32] L'observance augmentera donc avec les caractéristiques suivantes de l'ordonnance : une monothérapie, une réduction du nombre de prises, celles de midi et de 16 heures étant souvent négligées pour des commodités professionnelles. Par ailleurs, le patient doit recevoir les explications et les conseils, de façon claire et simple, concernant sa prescription. Il convient également de citer dans ce cadre la présence d'effets indésirables comme facteur de mauvaise observance, pouvant conduire le patient à diminuer la posologie ou à arrêter le traitement prescrit.[24]

### 2.3.5. Facteurs favorisant l'observance médicamenteuse

En matière d'observance, il existe un savoir de base que l'on peut résumer en six propositions[33] :

- la simplicité du schéma thérapeutique, au mieux la monothérapie, améliore l'observance ;
- l'information du patient sur le délai d'action thérapeutique, les bénéfices attendus et les effets secondaires à redouter encourage la participation effective à un traitement ;
- la qualité de la relation médecin-malade, telle une relation de type empathique et bienveillante, est de règle ;
- la perception aussi rapide que possible des premières améliorations doit être soulignée ;
- le choix d'une molécule aux effets secondaires mineurs, ou bien d'un traitement simplifié chez des sujets devant recevoir de nombreuses autres médications représente un facteur non négligeable de bonne observance ;
- l'implication de l'entourage familial dans un projet thérapeutique et son adhésion à ce projet augmente le potentiel d'efficacité.

En psychiatrie, pour favoriser l'observance en ambulatoire, il est également nécessaire :

- d'impliquer massivement le patient dans la gestion de son traitement ;
- de limiter la sédation au cours de la journée ;
- d'adapter la prescription au mode de vie du sujet ;
- de rechercher la dose minimale efficace ;
- de traiter précocement les effets secondaires.

## 2.4. OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE ET PSYCHIATRIE

Il est établi que bien des réhospitalisations en milieu psychiatrique, des rechutes de troubles psychotiques ou thymiques, sont imputables à une mauvaise observance, une non-compliance.

La mauvaise observance thérapeutique, souvent rencontrée en psychiatrie, ne peut pas simplement s'expliquer par la chronicité des pathologies. En effet, plus un traitement est long et complexe, plus il s'expose à être imparfaitement exécuté. Mais dans le champ de la psychiatrie, d'autres facteurs sont en jeu tels que l'anosognosie, le déni des troubles, le négativisme ou la méfiance. Des traits de personnalité intriqués à la symptomatologie comportementale, anxieuse ou dépressive, peuvent également entraver l'adhésion au schéma thérapeutique proposé. Ces divers facteurs, fréquemment rencontrés, pourraient faire conclure que la mauvaise observance est inhérente à la symptomatologie psychiatrique.

Ceci est parfois le cas, cependant ces aspects ne sauraient faire ignorer tout ce qui peut faire défaut dans le travail des soignants en vue d'améliorer la qualité de l'observance. En effet, on ne peut pas ne pas stigmatiser cette attitude en psychiatrie consistant à ne pas proposer un diagnostic, ne pas indiquer un pronostic et les objectifs explicites du traitement, ne pas entendre les effets gênants des thérapeutiques, ne pas en réévaluer la pertinence en maintenant durablement le même médicament à la même posologie.

Les raisons invoquées par les patients pour ne pas prendre leur traitement sont multiples : à la question « Pourquoi les malades refusent-ils de prendre leurs médicaments ? », les réponses pouvant être proposées sont[23] :

- parce qu'ils n'en ont pas besoin ;
- en raison des effets secondaires incommodants ;
- par manque d'explication ;
- parce que le médecin a avec eux une attitude méprisante ;
- parce qu'on ne propose rien d'autre que le médicament ;
- parce que la plupart des gens ne prennent pas leurs médicaments ;
- parce qu'ils sont contre les médicaments ;
- parce qu'on leur a conseillé ;
- parce qu'ils craignent les effets attendus du traitement ;
- parce qu'ils sont convaincus de ne pas être malade ;
- parce qu'ils croient qu'on veut les empoisonner.

### 2.4.1. Facteurs influençant la qualité de l'observance médicamenteuse en psychiatrie

En plus des facteurs influençant l'observance médicamenteuse de façon générale, d'autres facteurs, plus spécifiques aux troubles psychiatriques, peuvent être décrits. Ces facteurs peuvent également être classés en fonction de leur origine.

#### *2.4.1.1. Facteurs liés au patient*

Trois éléments anamnestiques peuvent affecter l'observance d'un patient et sont à rechercher systématiquement dans la biographie du sujet [34],[35] :

- des antécédents personnels de mauvaise observance ;
- la présence d'une tendance à l'abus de substances ;
- le niveau scolaire : paradoxalement, ce sont les sujets qui ont le plus haut niveau d'instruction qui sont les moins respectueux du traitement prescrit.

La sévérité de la symptomatologie, les difficultés de compréhension et la propension à l'abus de substances sont également des facteurs susceptibles d'influer négativement sur l'observance.[36]

L'obtention d'une bonne adhésion au traitement dépend largement de l'acceptation par le patient de sa maladie et de la capacité à définir une organisation spécifique des soins.
Cependant, la seule reconnaissance de la maladie par le sujet, souvent associée à une acceptation plus ou moins contrainte d'un traitement, n'est pas un élément favorisant une bonne observance ultérieure[37], et il est probable que ce dernier cas de figure se solde par un arrêt intempestif de la médication dès qu'une minime amélioration symptomatique sera ressentie.

Le degré de motivation est également un élément à prendre en compte en vue d'obtenir une bonne alliance thérapeutique. Le degré de motivation d'un individu concernant la prise effective d'un traitement prescrit dépend de trois facteurs principaux :

- l'intention verbalisée de prendre le médicament ;
- la conviction de l'utilité du traitement ;
- l'espérance d'une amélioration durable grâce à cette médication.

Franchir le pas de l'absorption d'un psychotrope peut aussi être ressenti par le patient comme une défaite ou une trahison. De plus, l'absorption pluriquotidienne d'un psychotrope vient rappeler plusieurs fois par jour la réalité de la maladie mentale.

#### *2.4.1.2. Facteurs liés au traitement et aux modalités de la prise en charge*

La présence d'effets secondaires est souvent mentionnée par les malades pour expliquer le refus de prendre la médication psychotrope. Certains patients disent souffrir plus du traitement que de leur maladie.

D'autre part, le manque d'information concernant les psychotropes demeure un problème majeur.
Une insuffisance de renseignements sur les buts thérapeutiques recherchés, les effets secondaires éventuels, les risques d'interaction des principes actifs entre eux ou avec d'autres substances est ainsi déplorée par les malades.
Bon nombre de malades sous psychotropes se plaignent du manque d'information reçue concernant leur médication. Une étude menée par Teevan en 1995 a souligné que dans 87% des cas les patients interrogés à la suite de la survenue d'effets secondaires avouent ne pas avoir été prévenus du risque d'apparition d'une telle symptomatologie indésirable.[38]
Lorsque les soignants font part de leur réticence à informer les sujets concernant la probabilité de survenue d'effets collatéraux, ils évoquent principalement la précaution de ne pas inquiéter inutilement la personne. Mais en définitive, c'est plutôt l'inverse qui a été démontré : ainsi, parmi les 67 patients participant à l'étude de Seltzer et al. (1980) – cette population comportant 66% de schizophrènes -, il a été constaté que l'ensemble des sujets ayant bénéficié de renseignements adaptés ont été sensiblement moins anxieux face à l'apparition éventuelle d'une symptomatologie indésirable.[39]

Il est également important de souligner l'impact que peut avoir les premiers effets ressentis – qu'il s'agisse d'effets thérapeutiques, secondaires ou placebo – sur la qualité de l'observance médicamenteuse ultérieure : une expérience initiale désagréable (comme par exemple la survenue de dyskinésies aiguës lors de l'instauration d'un traitement neuroleptique) est un important facteur de risque de mauvaise observance sur le moyen terme.

De nombreux patients mettent en exergue la problématique d'une certaine surmédication, des dosages trop élevés entraînant divers effets secondaires

handicapants qui rendent l'individu amorphe – « zombie » - entraînant sa marginalisation, sa stigmatisation.

Un autre thème récurrent est le sentiment que les prescripteurs sont peu sensibles aux demandes de sevrage médicamenteux, demandes émanant surtout de patients sous neuroleptiques. Devant un refus du psychiatre traitant concernant le fait de répondre à une demande de sevrage médicamenteux, certains patients procèdent à la diminution ou à l'arrêt de leur médication sans aide appropriée et sans connaissances pertinentes, étant alors victimes de symptômes inhérents à une « rupture thérapeutique sauvage ». Cette rupture totale de soins se solde par une réhospitalisation rapide en milieu spécialisé.

#### *2.4.1.3. Facteurs liés à la relation médecin-malade*

C'est dans le cadre de l'entretien psychiatrique que se produit la rencontre entre une souffrance psychique et un soignant censé la reconnaître, la caractériser comme pathologique et, par voie de conséquence, la prendre en charge. Ces trois temps sont indispensables à la mise en place d'une relation thérapeutique de qualité.
Cette rencontre débouche généralement sur la mise en place d'un projet de soin qui ne doit pas se résumer à la seule prescription d'un traitement psychotrope. L'acceptation de la démarche thérapeutique est bien sûr indispensable de la part du malade, mais non suffisante au bon déroulement du suivi à long terme. Une fois obtenue l'adhésion initiale aux soins, le psychiatre doit accompagner le patient tout au long de sa prise en charge.

L'aptitude des médecins et du personnel soignant à communiquer de manière adéquate avec leurs patients, à comprendre leur mode de vie et leurs activités pour les aider à choisir un traitement approprié est un élément clé de l'adhésion.

Pour que la qualité de l'observance médicamenteuse se poursuive au-delà de l'hospitalisation, le praticien doit s'efforcer de maintenir une alliance thérapeutique optimisée. Une prise en charge psychiatrique ne privilégiant que l'aspect pharmacologique n'a que très peu de chances d'être efficace sur le long terme.

Certaines conditions sont nécessaires à l'instauration et au maintien d'une alliance thérapeutique. Pour parvenir à une telle situation, le psychiatre va devoir :

- apprendre à connaître son patient, ses croyances, ses inquiétudes ;
- agir respectueusement envers lui ;
- reconnaître la souffrance de ce dernier ;
- utiliser des mots simples, un langage adapté au savoir du patient ;
- lui témoigner de l'empathie ;
- tenter d'établir avec lui des objectifs communs ;
- entendre ses objections et ses réticences ;
- en toute circonstance, être franc ;
- informer son patient sur les choix thérapeutiques effectués, et les risques qu'éventuellement ils impliquent ;
- éviter de vouloir convaincre à tout prix.

## 2.5. OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE ET SCHIZOPHRENIE

L'adhésion du patient atteint de schizophrénie au traitement est d'autant plus justifiée qu'elle met en jeu le pronostic clinique, socioprofessionnel et vital de l'individu.[40] Une adhésion relative peut avoir des conséquences désastreuses : dans certains cas, un demi-traitement peut être pire qu'une absence totale de traitement, exemple de certains antipsychotiques de deuxième génération aux effets désinhibiteurs à de faibles posologies.

Les patients schizophrènes ne prenant pas correctement leur traitement risquent d'être victimes d'une recrudescence de la symptomatologie psychotique, ce cas de figure restant un problème majeur de santé publique.

La mauvaise observance des schizophrènes tient à des causes très diverses : effets indésirables jugés insupportables, médicament considéré comme persécutif, nostalgie des phases productives de la maladie, manque de support social, complexité de la prescription, rechute elle-même.

De même, la présence d'un insight défectueux – se traduisant par une anosognosie marquée – est un facteur de risque de mauvaise observance médicamenteuse, un projet de soin spécifique peut être réalisé en proposant au patient de participer à des modules éducationnels inspirés des thérapies cognitivo-comportementales. Car si la schizophrénie altère les capacités de jugement et de réflexion de l'individu, le changement de comportement

inhérent à l'instauration d'un traitement adapté permet dans la plupart des cas au sujet de s'inscrire activement dans ce type de prise en charge.

De nouvelles stratégies de prescription permettent de parvenir le plus rapidement possible à une dose minimale efficace. Le développement de traitements antipsychotiques efficients et bien tolérés contribue également à favoriser une bonne observance médicamenteuse.

## 2.6. METHODES D'OPTIMISATION DE L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

### 2.6.1. L'optimisation des facteurs dynamiques

Il semble que le fait de s'assurer que le malade a bien compris les bénéfices d'une prescription représente un élément essentiel de la consultation. Dans le même ordre d'idée, un clinicien qui porte une attention particulière à la façon dont le patient prend son traitement favorise l'obtention et le respect d'une bonne observance. La prise en compte des dires du malade a également son importance : « plus l'ordonnance est épurée et plus simple elle sera à respecter ».[41] Le médecin a également la possibilité de favoriser l'observance de certains sujets dont les troubles cognitifs rendent difficile la gestion du traitement au quotidien, et ce par exemple grâce à la prescription d'un semainier dont la préparation est effectuée par un soignant.

### 2.6.2. Le traitement des effets secondaires

Bien que la fréquence de survenue d'effets indésirables soit de moins en moins élevée grâce à la mise sur le marché de neuroleptiques de mieux en mieux tolérées, le dépistage et le traitement de ces effets doivent rester l'une des priorités des cliniciens ayant en charge la gestion de ce type de médication. Une telle démarche est importante dans le cadre de l'optimisation de l'observance médicamenteuse.[42]

Un des effets secondaires les plus handicapants est représenté par l'akathisie, dont l'apparition est fréquente et difficilement prévisible. L'akathisie peut majorer la symptomatologie psychotique, et il est donc nécessaire de la traiter lorsqu'elle apparaît. Le traitement de référence de ces effets secondaires, au vu des résultats décevants de l'utilisation des molécules anticholinergiques, est représenté par les bétabloquants et les benzodiazépines.[43] Il est par ailleurs important de garder à l'esprit que l'akathisie peut apparaître plusieurs années après l'instauration du

neuroleptique. Un tel effet indésirable est généralement vécu de manière traumatisante, donnant naissance à un sentiment d'inquiétude chez l'individu, d'où l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce de l'akathisie afin de privilégier une bonne observance médicamenteuse ultérieure.

L'apparition d'une gynécomastie et/ou d'une galactorrhée peut être traitée par l'utilisation prudente de bromocriptine ou par un changement de molécule.

Les tremblements et les dyskinésies aigües sont des effets secondaires dont l'apparition est bien souvent synonyme de mauvaise observance[44], et l'utilisation de correcteurs anticholinergiques reste la règle dans un tel cas de figure.

### 2.6.3. L'utilisation des neuroleptiques retard

L'utilisation de neuroleptiques retard permet d'optimiser l'observance médicamenteuse des patients, mais également de diminuer dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires, ces bénéfices concourant à l'obtention d'une meilleure efficacité thérapeutique sur le long terme.

Une revue de la littérature effectuée sur 35 publications parues entre 1985 et 2000 sur la non observance de patients bénéficiant d'un traitement neuroleptique par voie orale montre que le taux moyen de mauvaise observance est de 46% (5-85%). Le taux moyen de mauvaise observance chez des patients bénéficiant d'un traitement par neuroleptique retard est de 17% (0-54%) au regard de 7 publications parues entre 1988 et 1995.[23] Néanmoins cette forme galénique reste encore peu utilisée.

Une grande attention doit être accordée au protocole d'instauration de ce type de médication, la demi-vie longue de ces molécules impliquant l'attente de plusieurs mois avant d'obtenir une concentration plasmatique stable dans le temps.

Certains effets indésirables secondaires aux injections ont été décrits, tels que la survenue de douleurs, d'indurations, voire d'abcès. Ces effets peuvent aisément être évités en utilisant des quantités de produit plus faibles lorsque cela est possible, et en respectant les règles d'hygiène inhérentes à toute pratique d'injection intramusculaire profonde.

Mais il est important de garder à l'esprit que la seule utilisation d'un neuroleptique retard n'est pas suffisante pour maintenir une observance médicamenteuse de qualité au long cours ; l'obtention d'une bonne relation thérapeutique, associée à des évaluations cliniques régulières, est un élément à privilégier dans le but de réduire le risque de survenue d'une éventuelle nouvelle décompensation psychotique.

### 2.6.4. Les associations médicamenteuses

L'association d'un psychotrope au neuroleptique est une pratique fréquemment utilisée, l'observance médicamenteuse étant dans ce cas favorisée par une synergie d'action (recherche d'un meilleur effet thérapeutique) ou un émoussement des effets secondaires (recherche d'une meilleure tolérance). Parmi les molécules les plus fréquemment associées aux neuroleptiques, on retrouve certains thymorégulateurs tel que le valproate, et certains anxiolytiques telles que les benzodiazépines.

### 2.6.5. L'utilisation de nouvelles molécules

La mise sur le marché des antipsychotiques de deuxième génération représente une avancée considérable pour l'optimisation de l'observance médicamenteuse des patients souffrant d'une pathologie psychotique. De part leurs propriétés ces molécules (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, clozapine et amisulpride) diminuent de façon notable la survenue d'effets indésirables. Par ailleurs, les indications de celles-ci sont de plus en plus larges, et leur action sur les troubles de l'humeur ou l'agressivité a été soulignée par de nombreux auteurs dès 1992.
Ces médicaments ont une efficacité indéniable sur la symptomatologie psychotique productive et déficitaire, tout en préservant le patient de nombreux effets secondaires.

## 2.7. DU CONCEPT D'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE A CELUI DE GESTION AUTONOME DE LA MEDICATION

La gestion autonome de la médication est un concept qui, à ce jour, ne fait pas l'objet d'une définition et d'une connaissance partagées par l'ensemble des acteurs intervenant en santé mentale.

Le terme gestion autonome de la médication englobe les notions d'optimisation de la médication, de dose minimale efficace, de gestion des effets secondaires – voire d'arrêt – du psychotrope, d'accompagnement et de traitement individualisés.

Elle peut être définie de la manière suivante :
« Une gestion autonome signifie le droit et la possibilité pour toute personne recevant des médicaments d'être informée sur les raisons, la pertinence, les effets secondaires et le mode d'utilisation de la médication prescrite, d'être avertie des alternatives possibles à cette médication et d'être encouragée à les utiliser si nécessaire, de pouvoir négocier avec les prescripteur le type de médicament, la dose, la fréquence de prise, de décider de diminuer – voire d'arrêter – toute médication totalement ou partiellement, définitivement ou provisoirement, en étant accompagnée dans ce processus par le médecin prescripteur ou adressée à un autre professionnel de la santé capable et désireux de faire cet accompagnement ». [23]

L'élaboration d'un programme de gestion autonome de la médication nécessite certaines conditions ; en outre, le patient doit être en mesure :

- d'obtenir la collaboration d'un professionnel qualifié, qui devra l'orienter vers un réseau de soutien approprié ;
- de connaître parfaitement son traitement, ainsi que les risques inhérents à une éventuelle diminution des doses ;
- d'établir un plan d'action en collaboration avec le professionnel du soin ;
- d'évaluer le bénéfice éventuel des solutions de remplacement proposées ;
- de s'impliquer d'une manière active dans la prise en charge : cela signifie adopter une nouvelle hygiène de vie, envisager une adaptation thérapeutique très graduelle, éventuellement arrêter certains psychotropes, mais les uns après les autres.

Une certaine responsabilisation du patient est importante à rechercher, et l'évolution actuelle de la législation et de l'éthique va dans ce sens. Une telle démarche implique la transmission d'une information adaptée, compréhensible, donnant lieu à une décision cohérente pour ce qui concerne le projet de soins, l'objectif étant alors l'obtention du consentement et de la collaboration du sujet. Mais les patients souffrant d'une pathologie mentale peuvent dans certains cas prendre des décisions qui les mettent en danger de manière directe, ou qui causent des torts à un tiers. Ainsi donc, dans une situation de ce type, le respect de l'autonomie n'apparaît pas judicieux, tout du moins en situation de crise.

La psychiatrie se situe dans un dilemme constant : d'un côté est prônée la réhabilitation psychosociale des malades, une certaine responsabilisation associée à une gestion autonome de la médication étant recherchée, et de l'autre l'instauration d'un cadre contenant encore nécessaire dans bien des cas.

# 3. NEUROLEPTIQUES

En 1957, Delay et Deniker ont proposé le terme de « neuroleptique » pour désigner des molécules répondant aux cinq critères suivants :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- diminution de l'agressivité et de l'agitation ;
- action réductrice des psychoses aiguës et chroniques ;
- effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs ;
- action sous corticale prédominante.

Depuis 1952, date de la première utilisation thérapeutique de la chlorpromazine, les neuroleptiques se sont rapidement diversifiés en plusieurs familles. On distingue :

- les phénothiazines, parmi lesquelles la chlorpromazine, reconnue pour ses effets sédatifs et globalement antipsychotiques ;
- les butyrophénones, comprenant l'halopéridol, neuroleptique polyvalent antihallucinatoire, antidélirant et sédatif puissant, qui est le chef de file de cette famille chimique et qui demeure encore aujourd'hui le comparateur de référence dans les études pharmaceutiques ;
- les thioxanthènes, parmi lesquels le flupentixol et le zuclopenthixol ;
- les benzamides substitués, parmi lesquels le sulpiride, le sultopride et le tiapride ;
- les benzisoxazoles représentés par la rispéridone ;
- les dibenzo-oxazépines dont le représentant est la loxapine ;
- les dibenzodiazépines parmi lesquelles on distingue l'olanzapine et la clozapine.

## 3.1. MODE D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES

L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques constitue le principal mode d'action des neuroleptiques. L'organisation des voies dopaminergiques permet de mieux comprendre l'efficacité des neuroleptiques classiques dans le traitement des symptômes positifs (par le blocage des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique), et aussi de comprendre l'absence d'efficacité sur les symptômes négatifs, voire leur aggravation, (par le blocage des neurones dopaminergiques de la voie mésocorticale) et la survenue d'effets secondaires neurologiques : syndrome extrapyramidal, dyskinésies tardives (par le blocage des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée)

et endocriniens : hyperprolactinémie (par le blocage des neurones dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire).[3]
Ainsi, un traitement neuroleptique optimal devrait augmenter la libération de dopamine dans la voie mésocorticale (pour traiter les symptômes négatifs et cognitifs) tout en diminuant la libération de dopamine au niveau mésolimbique (pour traiter les symptômes positifs).
Les voies sérotoninergiques modulatrices permettent en partie de résoudre ce problème, ce qui rend potentiellement intéressantes les molécules qui possèdent à la fois un antagonisme 5HT2A et un antagonisme dopaminergique. Ce double antagonisme, caractérisant la majorité des antipsychotiques de deuxième génération, aurait des actions différenciées en fonction des régions cérébrales, ce qui permettrait d'éviter certains effets secondaires habituellement observés avec les neuroleptiques classiques.

## 3.2. TRIADE THERAPEUTIQUE

La triade des effets cliniques des neuroleptiques représente les trois actions thérapeutiques : il s'agit de l'action sédative, de l'action désinhibitrice ou psychostimulante et de l'action antiproductive ou action « réductrice ». [45]

### 3.2.1. Action sédative

Elle s'apparente à la création d'un état d'indifférence psychomotrice selon Delay et Deniker : rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, diminution de l'initiative, neutralité émotionnelle et affective, action réductrice sur l'impulsivité et l'agressivité.
L'effet sédatif est d'apparition rapide, faisant des neuroleptiques les produits de référence des urgences de tout ordre comportant une agitation psychique. Il peut s'associer à une akinésie (baisse de l'initiative motrice), symptôme faisant partie des effets secondaires neurologiques des neuroleptiques.
L'effet sédatif n'est pas, à proprement parler, un effet hypnotique mais plutôt un puissant effet anxiolytique.

### 3.2.2. Action désinhibitrice ou psychostimulante

Il s'agit de la capacité des neuroleptiques à faciliter la reprise du contact avec autrui. L'effet désinhibiteur est également appelé effet psychostimulant, effet anti-autistique ou encore effet anti-déficitaire.
L'effet désinhibiteur n'est pas sans rapport avec les manifestations extrapyramidales des neuroleptiques, comme l'hyperkinésie, l'akathisie

(impossibilité de rester assis) et la tasikinésie (déambulations forcées, impatiences des jambes).
L'effet désinhibiteur peut nécessiter plusieurs semaines de traitement avant de développer son plein effet. Toutefois, cet effet est inconstant et a tendance à s'épuiser, après une première amélioration clinique, au bout de quelques semaines.

### 3.2.3. Action antiproductive ou action « réductrice »

Il s'agit de l'effet le plus net, le mieux connu et le plus intéressant des neuroleptiques. Il se traduit par une réduction progressive des idées délirantes et des hallucinations. Cet effet se manifeste plus nettement sur les hallucinations que sur les idées délirantes. De même, cette action antiproductive est plus nette sur les hallucinations et les idées délirantes d'apparition brutale et d'aspect aigu et désorganisé, que sur les hallucinations et les idées délirantes évoluant au long cours de façon systématisée (action plus efficace sur les bouffées délirantes, les psychoses organiques et les schizophrénies, que sur les psychoses chroniques systématisées de type paranoïaque).

## 3.3. EFFETS SECONDAIRES DES NEUROLEPTIQUES

Selon la définition du neuroleptique de Delay et Deniker, l'efficacité thérapeutique d'une molécule ne pouvait être envisageable sans l'existence d'effets secondaires concomitants.

### 3.3.1. Effets indésirables extrapyramidaux

Les effets indésirables extrapyramidaux sous neuroleptiques seraient impliqués dans la non compliance au traitement chez 35% des patients.[46]

Ils reflètent l'action antidopaminergique de type anti-D2 des neuroleptiques, et sont en rapport avec la déstabilisation de la balance dopamine-acétylcholine au niveau des noyaux gris centraux, et notamment dans le striatum.[45] Ils comportent quatre groupes de manifestations : les dyskinésies (ou dystonies) aiguës, le parkinsonisme iatrogène, l'akathisie et les dyskinésies tardives.

Les dyskinésies aiguës apparaissent en début de traitement (48% des cas dans les premières 48 heures et 90% des cas dans les quatre à cinq premiers

jours).[3] Le syndrome oro-facial en constitue la principale manifestation avec entre autres des blépharospasmes, des crises oculogyres, une protrusion ou torsion linguale, un trismus. Le syndrome axial est moins fréquent mais plus douloureux avec des spasmes de torsion et des dystonies d'attitude (torticolis, opisthotonos, protrusion du bassin ou rotation du tronc).

Le syndrome parkinsonien du aux neuroleptiques est semblable à celui idiopathique, comportant seuls ou associés les trois éléments fondamentaux de sa sémiologie : le tremblement (15% des cas de parkinsonisme iatrogène), l'hypertonie (90% des cas) et la bradykinésie, voire une akinésie (95% des cas).

L'akathisie est probablement l'effet indésirable extrapyramidal le plus affligeant pour le patient et dont le diagnostic n'est pas toujours évident. Ses manifestations excitomotrices peuvent être visibles (impossibilité à rester immobile avec déambulation, balancement, voire une tasikinésie) ou non (signes subjectifs d'impatience intérieure, d'anxiété ou d'irritabilité).
Il est considéré comme participant de façon décisive à la non observance du traitement. De plus, plusieurs auteurs rapportent qu'il est associé à des exacerbations symptomatiques et à un risque accru de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif.

Les dyskinésies tardives constituent l'un des effets indésirables les plus sévères du traitement au long cours par neuroleptiques. Ses manifestations consistent essentiellement en des mouvements involontaires, répétitifs et sans but localisés au niveau de la région bucco-faciale (mouvements stéréotypés de succion, de pincement ou de mâchonnement des lèvres, contraction des mâchoires, …). et plus rarement au niveau de la sphère axiale (mouvements choréo-athétosiques des membres, balancements et oscillations rythmiques du tronc, dandinements ou piétinements).

Les sujets à haut risque d'effets extrapyramidaux sont les sujets âgés, les enfants, les adolescents et les patients jamais traités ou présentant des troubles de l'humeur.

Le traitement des manifestations extrapyramidales du traitement neuroleptique n'est pas uniforme. Les dyskinésies aiguës répondent très bien aux antiparkinsoniens anticholinergiques tels que le bipéridène (Akineton® LP), le trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane® LP) ou la tropatépine (Lepticur®, Lepticur® Park). Ces produits sont également efficaces, mais à un degré moindre, sur le parkinsonisme iatrogène. En revanche, l'akathisie est peu

sensible aux anticholinergiques ; différents traitements lui a été proposé, comme la clonidine (Catapressan®, 0,1-0,5 mg/j), certaines benzodiazépines telles que le lorazépam (Temesta®) et surtout le propranolol (Avlocardyl®, 30-120 mg/j).[45] Il n'existe pas de traitement satisfaisant des dyskinésies tardives. C'est donc la démarche préventive qui doit prévaloir dans les attitudes de prescription : réserver les neuroleptiques essentiellement aux états psychotiques, ramener la posologie au long cours au plus faible niveau efficace, tenter d'arrêter le traitement si l'état clinique le permet.

### 3.3.2. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'apparition d'une insulinorésistance et d'une hyperinsulinémie entraînant souvent un diabète de type 2. Les facteurs de risques associés à ce syndrome sont les anomalies lipidiques, l'hypertension, l'obésité abdominale et les troubles athérosclérotiques.

Les troubles psychiatriques chroniques, dont la schizophrénie, sont associés de manière intrinsèque à un risque élevé de survenue d'un syndrome métabolique et les neuroleptiques ne constituent qu'un facteur aggravant. En effet, l'adiposité abdominale, l'intolérance au glucose et l'insulinorésistance semblent plus marqués chez les patients schizophrènes jamais traités comparés à des sujets sains. Ces facteurs de risque pourraient s'expliquer entre autres par le tabagisme, la sédentarité et une mauvaise hygiène de vie très souvent observés chez les patients schizophrènes.

### 3.3.3. Prise de poids

La prise de poids se produit avec la plupart des neuroleptiques. Jusqu'à 40% des patients traités par neuroleptiques conventionnels sont concernés. La prise de poids est progressive sur les six premiers mois. Après dix semaines de traitement, la prise de poids moyenne serait de 4,45kg sous clozapine, de 4,2kg sous olanzapine et de 2,1kg sous rispéridone. Après un an de traitement, elle serait de 12,3kg sous olanzapine, de 2,3 kg sous rispéridone et de 1 kg sous aripiprazole. La prise de poids observée sous clozapine et sous olanzapine serait corrélée à l'efficacité clinique.

La prise de poids sous neuroleptiques semble associée à une augmentation des taux sanguins de leptine (hormone sécrétée par le tissu adipeux ayant pour rôle de stimuler la satiété).[47] Cette prise de poids peut aller jusqu'à l'obésité ; c'est pourquoi la surveillance du poids doit faire partie intégrante

de la surveillance d'un traitement par neuroleptique. La prise de poids est également un facteur de mauvaise observance thérapeutique.

### 3.3.4. Diabète

Il existe un risque élevé de diabète associé à la schizophrénie et ce indépendamment du traitement. La prévalence du diabète de type 2 chez les patients schizophrènes a été estimée deux à trois fois supérieure à celle de la population générale.[48] Selon de récentes études, les antipsychotiques de deuxième génération augmenteraient la prévalence du diabète de type 2 qui passerait de 6 à 8% à 11-15%.[49] Les autres facteurs de risque de diabète incluent l'obésité, le tabagisme, le style de vie sédentaire, et les régimes à haute teneur en graisses, facteurs de risque fréquemment observés chez les patients schizophrènes.

Une surveillance régulière est donc recommandée chez les sujets diabétiques traités par neuroleptiques. Une glycémie à jeun, voire un test de tolérance glucidique, sont nécessaires avant de débuter un traitement par antipsychotique chez tout individu, en particulier chez ceux présentant des facteurs de risque diabétique. De même, les signes d'hyperglycémie (polydipsie, polyurie, polyphagie) doivent être systématiquement recherchés chez tous les patients traités par neuroleptiques.

### 3.3.5. Anomalies lipidiques

Une augmentation des triglycérides et du cholestérol a été rapportée dès l'introduction des phénothiazines. Indépendamment des autres facteurs de risque, les neuroleptiques sont associés à une multiplication du risque d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie et d'augmentation du cholestérol LDL. Parmi les antipsychotiques de deuxième génération, la clozapine et l'olanzapine semblent être associées à un risque plus élevé de survenue d'anomalies lipidiques par comparaison aux autres.

### 3.3.6. Hyperprolactinémie

Les neuroleptiques entraînent une hyperprolactinémie par blocage des neurones dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire (axe hypothalamo-hypophysaire). Les antipsychotiques de deuxième génération, de par leur mode d'action et leur spécificité neuroanatomique, agissent peu sur cette voie : ainsi, ils n'induisent presque pas d'hyperprolactinémie, à l'exception de l'amisulpride et de la rispéridone.

L'hyperprolactinémie peut être à l'origine d'un dysfonctionnement gonadique, voire sexuel, accompagné de manifestations mammaires : gynécomasties et/ou galactorrhée. Chez la femme, on note une oligo- ou une aménorrhée, une phase lutéale courte, une stérilité. Chez l'homme, on rencontre une baisse de libido avec impuissance érectile sporadique ou non, des troubles de l'éjaculation ou une diminution de la spermatogenèse. L'hyperprolactinémie peut également être à l'origine d'un hirsutisme ou d'une ostéoporose.

En présence d'une hyperprolactinémie, il convient soit de réduire la dose, soit de relayer le médicament incriminé par un autre connu pour avoir moins d'effets sur la prolactinémie. Toutefois, si le traitement doit être maintenu, des agonistes dopaminergiques (amantadine, bromocriptine) peuvent être prescrits en restant vigilant par rapport à un risque de rechute schizophrénique.

### 3.3.7. Effets indésirables cardiaques

Plusieurs neuroleptiques peuvent induire une augmentation du QTc (onde QT corrigée en fonction de la fréquence cardiaque). Le QTc est normalement de l'ordre de 360 ms à 400 ms ; une augmentation du QTc au-delà de 480 ms est considérée comme un facteur de risque de tachycardie ventriculaire et de torsade de pointe, donc de mort subite.
L'augmentation du QTc sous neuroleptiques semble varier d'une molécule à l'autre et peut être même d'un individu à l'autre pour une même molécule. Lors de toute prescription de neuroleptique, il est donc recommandé de prendre en considération l'existence de facteurs de risques (QT long congénital, troubles de rythme personnels ou familiaux, troubles hydro-électrolytiques, co-prescription de médicaments allongeant l'espace QT, médicaments hypokaliémiants, médicaments bradycardisants, …) et de réaliser un électrocardiogramme (ECG). En l'absence d'alternative dénuée de ce risque, il convient de réévaluer régulièrement la balance bénéfice/risque du traitement instauré.

### 3.3.8. Effets neurovégétatifs

On distinguera les effets sur les systèmes nerveux central et périphérique.[45] Sur le système nerveux autonome central, les neuroleptiques développent :

- une action adrénolytique centrale, plus marquée avec les phénothiazines, qui est responsable de l'effet sédatif ;
- une action anticholinergique centrale, liée aux épisodes de crises anxieuses, de confusion, d'agitation, parfois associés à une hyperthermie et à des convulsions. Les sujets âgés sont les plus vulnérables à ces effets.

Sur le système nerveux autonome périphérique, les neuroleptiques développent :

- une action anticholinergique et antinoradrénergique (centrale et périphérique), responsable de l'hypotension artérielle orthostatique et d'une tachycardie sinusale. Ces effets, plus fréquents avec les phénothiazines aliphatiques, peuvent être en partie corrigés par des produits comme la dihydroergotamine (Ikaran®, Séglor®), l'heptaminol (Hept-a-myl®) ou l'association cafédrine + théoadrénaline (Praxinor®) ;

- une action anticholinergique périphérique , responsable : 1) de l'hyposialorrhée avec sécheresse de la bouche (xérostomie), pouvant favoriser les complications stomatologiques (caries dentaires, parotidites) ; des cholérétiques (Sulfarlem®) ainsi que des substituts salivaires sous forme de solution pour pulvérisations endo-buccales (Artisial®, Aequasyal®) peuvent être administrés, avec des résultats variables, 2) d'une augmentation modérée de la pression intraoculaire, qui peut favoriser la décompensation d'un glaucome à angle fermé, 3) d'une constipation pouvant aboutir à une occlusion obstructive, et nécessitant la prescription de traitements laxatifs, 4) d'une mydriase avec troubles de l'accommodation, en général passagers, 5) d'une rétention urinaire, surtout chez le sujet âgé souffrant d'adénome prostatique.

Suivant la famille chimique du neuroleptique et la posologie utilisée, les effets indésirables sont très variables, et peuvent s'exprimer de façon différente suivant les patients. Il convient donc d'envisager, au cas par cas, la meilleure adéquation du traitement de sorte que les effets indésirables n'interfèrent

pas avec une bonne observance. Les effets indésirables doivent être consignés régulièrement, et évoqués lors de la consultation médicale où ils devront être évalués et éventuellement corrigés pour ne pas entraver la qualité de vie.

## 3.4. PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES ET CRITERES DE CHOIX DES ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIEME GENERATION

Les antipsychotiques de deuxième génération (amisulpride, rispéridone, olanzapine, aripiprazole et clozapine) sont aussi efficaces que les neuroleptiques conventionnels sur les symptômes « positifs » (délire, hallucinations, excitation), et semblent un peu plus efficaces sur les symptômes « négatifs » (ralentissement, retrait affectif), la désorganisation et les troubles cognitifs. Ils présentent en général moins d'effets indésirables neurologiques ce qui serait un facteur favorisant l'observance thérapeutique et par conséquent, réduisant le risque de rechute. Toutefois, ils ne sont pas dénués de risque parfois sévères comme l'obésité, les anomalies métaboliques ou les troubles de la conduction cardiaque. L'efficacité globale des antipsychotiques atypiques étant semblable, les profils d'effets secondaires interviennent donc pour une large part dans le choix d'une molécule selon la logique du rapport bénéfice/risque.

La clozapine est associée à un faible risque de survenue d'effets extrapyramidaux, d'anomalies de la conduction, d'hyperprolactinémie et d'effets secondaires sexuels. En revanche, elle est associée à un risque important de survenue de sialorrhée, de sédation, d'hypotension orthostatique, de tachycardie, d'effets anticholinergiques, de prise de poids et d'anomalies métaboliques (prise de poids moyenne de 4,45kg en 10 semaines). De plus, l'agranulocytose est le risque principal sous clozapine.

Les effets secondaires les moins fréquents sous rispéridone sont la sédation et les effets anticholinergiques. Le risque d'effets secondaires extrapyramidaux est dose-dépendant. Ce risque serait quasi nul pour les posologies inférieures à 5 mg/jour. Une prise de poids modérée et/ou des anomalies métaboliques (diabète de type 2) peuvent être observées sous rispéridone mais de manière significativement inférieure à la clozapine et l'olanzapine (prise de poids moyenne sous rispéridone de 2,1kg en 10 semaines). La rispéridone peut aussi entraîner une hypotension orthostatique ou une tachycardie. Enfin, l'augmentation de la prolactinémie sous rispéridone est supérieure à celle des autres antipsychotiques de deuxième génération, sans

pour autant entraîner plus d'effets secondaires sexuels par comparaison à l'halopéridol.

Les effets secondaires les moins fréquemment rapportés sous olanzapine sont : les effets secondaires extrapyramidaux, la sédation, l'hypotension, la tachycardie, les anomalies de conduction cardiaque, l'hyperprolactinémie et les effets secondaires sexuels. Le risque d'effets secondaires extrapyramidaux sous olanzapine, notamment le risque de dystonies, est dose-dépendant et serait quasi nul pour des doses inférieures à 17,5 mg/jour. La prise de poids est le principal effet secondaire induit par l'olanzapine (prise de poids moyenne de 4,15kg en 10 semaines). Elle peut être très élevée et ainsi augmenter le risque de survenue d'un diabète de type 2, d'une hypertension, d'une hyperlipidémie ou de complications cardio-vasculaires.

L'amisulpride est associée à un faible risque d'effets secondaires extrapyramidaux, d'hypotension, de tachycardie, d'anomalies de la conduction cardiaque. En revanche, elle est associée à un risque modéré d'hyperprolactinémie, d'effets secondaires sexuels et de sédation.

L'aripiprazole est associé à un faible risque d'effets secondaires extrapyramidaux, d'hypotension orthostatique et de tachycardie, de prise de poids et d'anomalies métaboliques, d'effets anticholinergiques, d'augmentation de la prolactine et d'effets secondaires sexuels. En revanche, un risque modéré d'insomnie ou d'anxiété a été rapporté en début de traitement.

**Tableau II. Effets secondaires des neuroleptiques (adapté de Jibson et Tandon[50])**

| Molécule | Effets extrapyramidaux | Hyper prolactinémie | Prise de poids | Anomalies glucidiques | Anomalies lipidiques | Allongement QTc | Sédation | Hypotension | Effets anti cholinergiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Perphénazine | ++ | ++ | + | + ? | + ? | 0 | + | + | 0 |
| Halopéridol | +++ | +++ | + | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | 0 |
| Clozapine | 0 [c] | 0 | +++ | +++ | +++ | 0 | +++ | +++ | +++ |
| Rispéridone | + | +++ | ++ | ++ | ++ | + | + | + | 0 |
| Olanzapine | 0 [c] | 0 | +++ | +++ | +++ | 0 | + | + | ++ |
| Aripiprazole | 0 [c] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Amisulpride | 0 | ++ | + | + | + | 0 | + | 0 | + |

0 = pas de risque ou rarement causé à dose thérapeutique
+ = occasionnellement causé à dose thérapeutique
++ = quelquefois causé à dose thérapeutique
+++ = fréquemment causé à dose thérapeutique
?= données trop limitées pour être évalué avec certitude
[c] : possible à l'exception de l'akathisie

# 4. NEUROLEPTIQUES A ACTION PROLONGEE (NAP)

C'est dix ans après l'introduction de la chlorpromazine, que les premiers travaux chez l'animal consacrés aux neuroleptiques retard ont été publiés. L'action prolongée de l'oenanthate de fluphénazine, seul neuroleptique du moment à posséder une fonction alcool permettant son estérification, est alors démontrée. Les résultats initiaux des essais cliniques de ce produit chez l'homme paraîtront aux Etats-Unis en 1963-1964.
Huit neuroleptiques à action prolongée sont actuellement disponibles en France (Tableau III). Trois sont des phénotiazines (fluphénazine, perphénazine, pipotiazine). Le flupentixol et le zuclopenthixol font partie du groupe des thioxanthènes, l'halopéridol, de celui des butyrophénones. Deux produits sont un peu à part : il s'agit du penfluridol et de la rispéridone, tous deux non estérifiés. Le penfluridol est proche de l'halopéridol et son administration hebdomadaire se fait par voie orale. La rispéridone est le premier antipsychotique de deuxième génération existant sous une forme retard et sa formulation est originale : le principe actif est encapsulé dans des microsphères formées d'une matière biodégradable.

## 4.1. METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE

### 4.1.1. Métabolisme

Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) injectables conventionnels sont obtenus à partir de molécules possédant une fonction alcool, celle-ci permettant leur estérification par un acide gras à chaîne plus ou moins longue ; cet ester d'acide gras, hydrophobe, est administré par voie intramusculaire dans un solvant huileux (huile de sésame par exemple) ; l'hydrolyse progressive de l'ester, surtout mais non uniquement au site d'injection, libère la molécule neuroleptique qui, plus hydrosoluble, passe dans le sang et gagne ses sites d'action au niveau du système nerveux central. L'injection intramusculaire d'un neuroleptique retard réalise ainsi, selon l'expression de Julou, « un véritable implant liquide ». [51]
Un neuroleptique d'action prolongée ne se distingue pas du neuroleptique dont il dérive quant à ses effets biologiques sur les différents systèmes de neuromédiateurs connus. L'ester n'a, par lui-même, aucun effet. Seul, le neuroleptique libéré (et éventuellement certains de ces métabolites) bloque différents types de récepteurs dont ceux de la dopamine. Les neuroleptiques d'action prolongée peuvent être considérés comme des prodrogues inactives elles-mêmes.

### 4.1.2. Demi-vie

L'importante demi-vie de ces produits représente bien évidemment leur caractéristique essentielle. Girard et coll., en 1985, ont résumé les principaux travaux consacrés à l'étude des concentrations plasmatiques de plusieurs neuroleptiques retard (décanoate de fluphénazine, oenanthate de perphénazine, décanaote de flupentixol et palmitate de pipotiazine). Plusieurs points y sont soulignés[52] :

- à dose équivalente, pour un même neuroleptique retard, il existe une importante variabilité interindividuelle des taux plasmatiques, mais celle-ci semble moins importante que pour les neuroleptiques administrés per os. La suppression de l'effet de premier passage hépatique dans le cas d'une injection intramusculaire pourrait atténuer un important facteur de variation ;
- il n'existe pas de règle simple d'équivalence posologique entre un neuroleptique et le neuroleptique retard correspondant ;
- la seule durée de la demi-vie ne résume pas les caractéristiques pharmacocinétiques d'un neuroleptique retard. Les profils pharmacocinétiques de deux neuroleptiques d'action prolongée, de durée d'action comparable, peuvent être très différents ; la précocité, et surtout l'importance du pic plasmatique peut expliquer l'apparition d'effets secondaires dans les jours qui suivent l'injection ; l'idéal serait d'obtenir un produit dont la libération très régulière éviterait toute variation importante des taux plasmatiques pendant l'intervalle séparant deux injections ;
- enfin, les différentes études ayant tenté de corréler taux plasmatiques et efficacité thérapeutique se sont souvent révélées décevantes. Les résultats obtenus ne vont pas dans le sens d'une relation « dose-réponse » simple.

## 4.2. INDICATIONS

Les indications essentielles des NAP restent des psychoses chroniques évoluant depuis plus d'un an, et leur prescription n'est opportune que dans la perspective d'une chimiothérapie prolongée au moins six mois. L'effet thérapeutique n'apparaît bien souvent qu'après un délai compris entre deux et quatre mois.
D'un neuroleptique d'action prolongée utilisé en cure d'entretien pendant des années, l'on doit attendre un large spectre d'activité, étant donné la variation de la symptomatologie et les modifications de la psychose observées au cours du temps.

Classiquement, les neuroleptiques retard représentent le traitement de référence d'un sujet schizophrène non-observant.[21],[22] Cette forme galénique permet bien souvent de stabiliser le patient et de favoriser son retour au sein de la communauté, une fois que l'hospitalisation n'a plus lieu d'être. [53]

Chez l'enfant et parfois l'adolescent, la prescription d'un neuroleptique retard peut parfois s'avérer nécessaire, lorsque la distribution des médicaments effectuée par les parents est source d'un conflit allant à l'encontre des intérêts du malade. En effet, la distribution des médicaments effectuée par les parents donne souvent lieu à une situation conflictuelle :au lieu d'apaiser les tensions, la médication est ici symbole d'autorité parentale, le patient affirmant son individualité en refusant toute absorption de psychotrope.

### 4.2.1. Symptômes cibles

Le choix du neuroleptique retard peut se faire en fonction des symptômes-cibles.[51]
Les troubles du comportement à type de manifestations agressives, agitation, désordre des actes, instabilité psychomotrice, réclament un effet sédatif. Pour beaucoup d'auteurs, ces manifestations restent insuffisamment contrôlées par les neuroleptiques retard.
L'inertie schizophrénique, les signes autistiques, l'apragmatisme, le retrait, le désintérêt pour l'environnement, les inhibitions, les difficultés intellectuelles représentent l'autre registre de symptômes-cibles du traitement neuroleptique.
Les manifestations productives de la psychose, délire et hallucinations, restent le critère de choix fondamental. En fait, l'on ne visera pas les mêmes symptômes pendant toute la cure, et c'est l'action globale du neuroleptique sur les divers paramètres de la maladie qui doit être considérée.

### 4.2.2. Structure pathologique

Le choix du neuroleptique retard se fait surtout en fonction de la structure pathologique et de son évolution. Les états psychotiques chroniques restent l'indication principale des NAP : schizophrénie et délires chroniques non schizophréniques (délires paranoïaques, psychose hallucinatoire chronique) ; ce sont les schizophrénies productives délirantes et hallucinatoires qui bénéficient le plus de ces produits. En ce qui concerne la paranoïa, l'action sur le délire reste souvent insuffisante, mais une atténuation de l'agressivité et des risques de passage à l'acte peut-être obtenue par le traitement.
Les résultats thérapeutiques obtenus dans les psychoses déficitaires restent partiels.

## 4.3. TECHNIQUES DE LA CURE NEUROLEPTIQUE RETARD

### 4.3.1. Précautions

Les contre-indications sont celles des neuroleptiques en général.

La cure débutera non pas à l'acmé, mais plutôt lors de la défervescence d'un épisode psychotique aigu ou d'une rechute. Il est prudent, voire indispensable d'administrer avant la première injection de neuroleptique retard, un neuroleptique standard de la même famille par voie orale, ou le neuroleptique père, pendant deux à trois semaines. Cela, non seulement pour tester l'efficacité de tel produit, mais aussi pour en apprécier la tolérance, en particulier sur le plan neurologique.

### 4.3.2. Posologie et rythme des injections

La posologie est variable selon le produit utilisé et l'effet clinique recherché. Il n'existe pas de règle posologique standard. Pour le décanoate de fluphénazine, la posologie moyenne est de 100 mg toutes les 3 à 4 semaines, pour l'halopéridol estérifié, elle est égale à 10 ou 20 fois la dose quotidienne du produit pris per os, toutes les 4 semaines.[54] Quand le traitement n'est efficace qu'à très forte dose, il est préférable de maintenir les neuroleptiques par voie orale.

Le rythme des injections se fera selon un intervalle fixe ou lors de l'épuisement de l'effet clinique ; celui-ci est d'ailleurs parfois ressenti et mentionné par le patient, et peut consister en manifestations extrapyramidales paradoxales de fin d'intervalle. Pour un même neuroleptique retard et pour des posologies équivalentes, la moyenne de durée d'action peut être très différente. Chaque patient est un cas particulier ; il faut adapter les doses injectées progressivement, et les réajustements sont souvent nécessaires ; le but étant de parvenir peu à peu à une dose d'entretien égale à la dose minimale efficace.

### 4.3.3. Les traitements associés

Ils présentent un triple intérêt :

- ils peuvent diminuer le nombre d'interruptions prématurées du traitement lui-même. Celles-ci en effet sont fréquentes lors des trois premiers mois de la cure ;
- ils peuvent améliorer la qualité des résultats en rendant la cure plus confortable (association de neuroleptique sédatif per os) ;
- ils permettent le contrôle de certaines manifestations psychopathologiques survenant lors de ces traitements au long cours (état dépressif par exemple).

En ce qui concerne le traitement correcteur des manifestations extrapyramidales : 40 pour cent des patients traités par neuroleptiques retard aux doses habituelles présentent des effets neurologiques liés au traitement. Le correcteur des troubles extra-pyramidaux peut être administré par voie intramusculaire en même temps que le neuroleptique et per os, tout au moins pendant les trois premiers mois de traitement. Il est possible, par la suite, d'en réduire la posologie, parfois de l'arrêter, ou de ne le prescrire que lors des quelques jours qui suivent l'injection du NAP. Ces correcteurs ne doivent pas être arrêtés brutalement.

### 4.3.4. Avantages et inconvénients

#### *4.3.4.1. Les avantages classiques des NAP*

Sont[45],[51],[55] :

- une durée d'action prolongée : deux à six semaines (en cas d'injection manquée par le patient, pas d'arrêt brutal du traitement) ;
- des concentrations plasmatiques en principe actif stables ;
- une réduction de la dose mensuelle du neuroleptique, dix à quinze fois moindre que celle du neuroleptique standard (sauf pour l'Haldol® Décanoas et le Risperdalconsta® LP), d'où la réduction du risque de toxicité à moyen et long terme ;
- une certitude de l'administration du traitement ;
- une moindre tentation d'anarchie thérapeutique ;
- une facilitation de l'observance médicamenteuse et donc du traitement ambulatoire ;
- une réduction du taux de rechute et de réhospitalisation (de l'ordre de 10%) ;
- et, peut-être, un avantage économique et en temps infirmier.

Pour des patients présentant une importante dissociation ou une ambivalence majeure, la simple ingestion d'un comprimé peut être source d'une anxiété non négligeable. Ainsi, un médicament devant être absorbé trois fois par jour nécessite 90 prises de décision distinctes au cours d'un mois. Pour la même durée, un traitement neuroleptique retard n'en nécessite qu'une seule.

#### *4.3.4.2. Les inconvénients*

Sont[45],[51],[55] :

- la forme injectable ;
- une observance imposée, pouvant entraîner une attitude de résistance active chez le patient ;
- un ajustement des posologies ne permettant pas d'être au plus près de l'évolution clinique ;
- la lenteur de leur vitesse d'élimination, lorsqu'un arrêt rapide du traitement est souhaité (importance des effets secondaires neurologiques)
- les effets indésirables liés à cette forme (douleur au site d'injection, syndrome asthénie-aboulie).

Le syndrome asthénie-aboulie se caractérise par une asthénie, une somnolence et des manifestations anxieuses avec malaise physique parfois intense, pouvant être notées entre le deuxième et le cinquième jour suivant l'injection du neuroleptique, et pouvant se prolonger pendant douze à vingt-quatre heures. Ce syndrome est, le plus souvent, discret, et noté surtout au début du traitement. Il est, de ce fait, préférable, de faire l'injection du NAP en fin de semaine.

## 4.4. LE CHOIX DU NEUROLEPTIQUE RETARD

Il se fait selon le profil thérapeutique et la tolérance de chaque produit.
Dans le choix du neuroleptique à action prolongée, le médecin doit prendre en compte ses expériences précédentes, les préférences personnelles du patient, la réponse du patient aux traitements antérieurs (réponse thérapeutique et occurrence des effets indésirables) ainsi que les propriétés pharmacocinétiques des produits.[55]
En effet, il n'y a pas de preuve évidente d'une supériorité d'un NAP par rapport à un autre, en revanche, leur profil d'effets indésirables sont différents.

**Tableau III. Neuroleptiques à action prolongée (NAP) disponibles en France.**[54],[55]

| Classe chimique | Phénothiazines pipérazinées | | Phénothiazine pipéridinée | Thioxanthènes | | Butyrophénones | | Benzisoxazoles |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DCI | fluphénazine (décanoate) | perphénazine (énanthate) | pipotiazine (palmitate) | flupentixol (décanoate) | zuclopentixol (décanoate) | halopéridol (décanoate) | penfluridol | rispéridone |
| Spécialité pharmaceutique | Modécate® | Trilifan® Retard | Piportil® L4 | Fluanxol® LP | Clopixol® AP | Haldol® Decanoas | Semap® | Risperdalconsta® LP |
| Présentations | Amp. 25 mg, Fl. 125 mg | Amp. 100 mg | Amp. 25 et 100 mg | Amp. 20 et 100 mg | Amp. 200 mg | Amp. 50 mg | Cp. 20 mg | Fl. poudre à 25, 37,5 et 50 mg et solvant aqueux en seringue préremplie |
| Fourchettes de posologie | 25-150 mg/3-4 sem | 50-300 mg/2-4 sem | 25-200 mg/2-4 sem | 20-300 mg/2-3 sem | 100-400 mg/2-4 sem | 50-300 mg/4 sem | 20-60 mg/sem | 25-50 mg/2 sem |
| Dose de PA à injecter lors du passage de la voie orale à la voie injectable | ½ à la totalité de la posologie journalière de la forme orale | | | 2/3 à la totalité de la posologie journalière de la solution buvable | 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines | 10 à 20 fois la dose orale journalière | | Cf. tableau d'équivalence posologique |
| Durée d'obtention de la concentration sérique maximale | Environ 48h | Entre 12 heures et 5 jours | Entre 5 et 11 jours | Entre 11 et 17 jours | 1 semaine | 1 à 2 jours | Entre 4 et 8 heures | Entre la 4ème et la 5ème semaine |
| Demi-vie | 7 à 10 jours | | 15-16 jours | 17 jours | 19 jours | 3 semaines | 4 à 10 jours | 3 à 6 jours |
| CTJ (€) | 0,08 à 0,56 | 0,21 à 1,23 | 0,16 à 0,91 | 0,14 à 1,68 | 0,28 à 1,12 | 0,16 à 0,79 | 0,60 à 1,80 | 8,69 à 13,64 |
| Recommandations particulière | -Sujets âgés : réduire la posologie<br>-Grossesse : administration possible*<br>-Allaitement : déconseillé | -Sujets âgés : réduire la posologie<br>-Grossesse : administration possible**<br>-Allaitement : déconseillé | -Sujets âgés : réduire la posologie<br>-Grossesse : administration possible*<br>-Allaitement : déconseillé | -Sujets âgés et patients épileptiques : réduire la posologie<br>-Grossesse : administration à éviter<br>-Allaitement : déconseillé | -Grossesse : administration à éviter<br>-Allaitement : déconseillé | -Grossesse : administration possible*<br>-Allaitement : déconseillé | -Grossesse : administration à éviter<br>-Allaitement : déconseillé | -Sujet âgé, l'insuffisant hépatique et l'insuffisant rénal + Grossesse: Utilisation non recommandée<br>-Allaitement : contre-indiqué |

*Eviter les posologies élevées ; limiter la posologie en fin de grossesse.
**Eviter les posologies élevées et les traitements prolongés ; limiter la posologie en fin de grossesse

# 5. FORME INJECTABLE RETARD DE LA RISPERIDONE : RISPERDALCONSTA® LP

## 5.1. RISPERIDONE

C'est en 1984 qu'est synthétisé le R64 766, molécule antagoniste des récepteurs 5-$HT_2$ et $D_2$ centraux, qui reçoit en 1987 sa dénomination commune internationale : la rispéridone.

### 5.1.1. Formule chimique

La rispéridone est un neuroleptique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles.

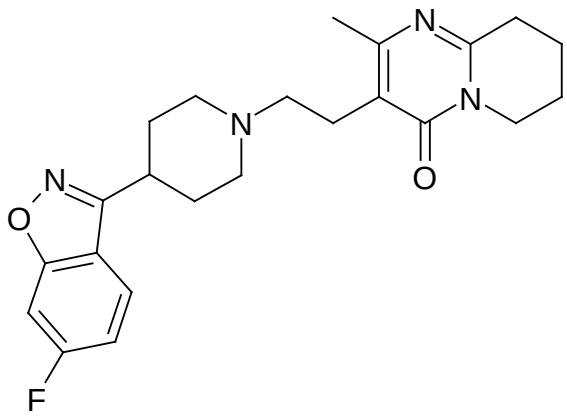



Figure 3. Formule chimique de la rispéridone

Dénomination chimique : 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

### 5.1.2. Propriétés pharmacodynamiques

La rispéridone est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_2$ et dopaminergiques $D_2$. Son profil d'affinité pour les récepteurs centraux a été étudié in vitro et in vivo. La rispéridone se caractérise par une occupation préférentielle et précoce des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2A}$. L'occupation des récepteurs dopaminergiques $D_2$ s'effectue de façon plus progressive.[56]

Elle se lie également aux récepteurs $\alpha$1-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques $H_1$ et $\alpha_2$-adrénergiques. Elle ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques.

Les différents essais cliniques conduits comparativement aux neuroleptiques de référence ont permis de montrer l'efficacité de la rispéridone sur les symptômes psychotiques positifs et négatifs, en particulier sur la pathologie schizophrénique
L'action statistiquement significative de la rispéridone a été démontrée sur l'angoisse psychotique chez des patients schizophrènes en exacerbation aiguë vis – à-vis de l'halopéridol et de la lévomépromazine. L'effet de la rispéridone porte également sur les mécanismes cognitifs : amélioration des performances cognitives (attention sélective, vigilance, mémoire de travail).

## 5.2. LE RISPERDALCONSTA® LP

Disponible en France depuis mars 2005, le Risperdaconsta® LP est une forme injectable retard de rispéridone dans laquelle la molécule est incorporée et dispersée dans des microsphères de copolymère biodégradable.
Son indication est celui des NAP : traitement des psychoses chroniques, en particulier des psychoses schizophréniques (en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale).

### 5.2.1. Formulation galénique

Le Risperdalconsta® LP est une formulation de rispéridone à libération prolongée pour injection intramusculaire (IM). La rispéridone ne possédant pas, comme les neuroleptiques conventionnels, de groupement hydroxyle libre pour une estérification avec un acide gras à longue chaîne, une formulation constituée de microsphère a été développée.[57]
La rispéridone est encapsulée dans des microsphères formées d'une matrice biodégradable de copolymère (poly-(d,1-lactide-co-glycolide)) qui sont mises en suspension dans un solvant aqueux pour être injectées par voie intramusculaire.[58]

Compte tenu de la formulation galénique utilisant des microsphères et de leur possible sédimentation dans la seringue, il est nécessaire de remettre en suspension le Risperdalconsta® LP avant administration au patient.[57]

## 5.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

### *5.2.2.1. Profil pharmacocinétique d'une dose unique*

#### 5.2.2.1.1. Mécanisme de libération

Après chaque injection IM, la rispéridone est progressivement libérée, au niveau du site d'injection, au fur et à mesure de la dégradation du polymère, selon un mécanisme associant l'érosion des microsphères et la diffusion de la rispéridone (Figure 4)[57] :

- l'introduction lente de l'eau dans les microsphères provoque l'hydrolyse du polymère et la libération d'une faible quantité de rispéridone ;
- après un certain temps, lorsque le poids moléculaire du polymère a diminué, de telle sorte que la structure physique des microsphères est rompue, la rispéridone contenue dans les microsphéres se trouve exposée aux fluides environnants. Ceci aboutit à la diffusion progressive de la rispéridone, suivi de son absorption dans la circulation systémique.

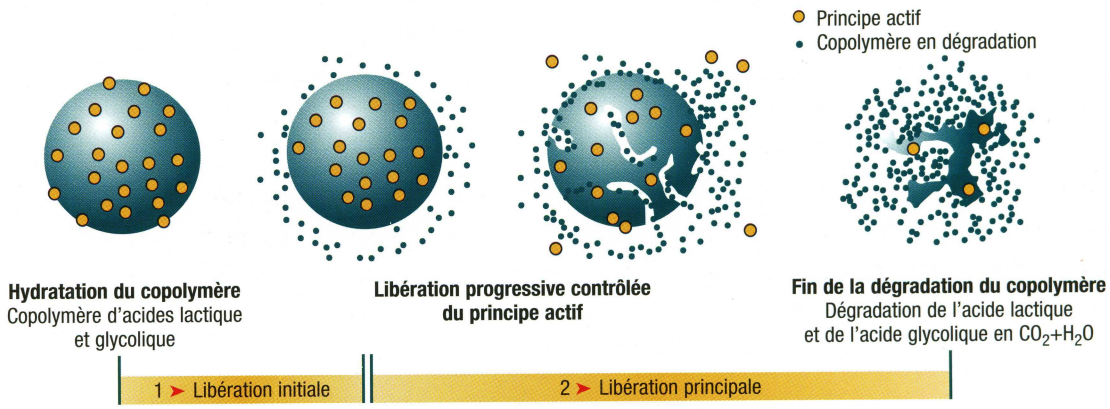



Figure 4. Modélisation de la dégradation des microsphères dans le temps

#### 5.2.2.1.2. Profil plasmatique de libération

Après injection IM unique de Risperdalconsta® LP chez des patients schizophrènes, le profil pharmacocinétique de libération montre[57] :

- une faible libération initiale (<1% de la dose), provenant principalement de la surface des microsphères ;
- suivie d'une période de latence de 3 semaines. Il en résulte qu'une supplémentation antipsychotique doit être donnée par voie orale pendant les 3 premières semaines du traitement par Risperdalconsta® LP ;
- puis d'une phase de libération principale de la rispéridone qui débute à partir de la 3ème semaine. Ce processus conduit à un pic des concentrations plasmatiques de la fraction active (rispéridone + 9-OH-rispéridone) entre la 4ème et la 5ème semaine. Les concentrations thérapeutiques plasmatiques sont ensuite maintenues jusqu'à la 6ème semaine puis diminuent rapidement à partir de la 7ème semaine.

Le profil de libération et le schéma posologique (une injection IM toutes les 2 semaines) du Risperdalconsta® LP aboutissent au maintien prolongé de concentrations thérapeutiques plasmatiques.

### *5.2.2.2. Profil pharmacocinétique au long cours*

Après administration IM répétées toutes les 2 semaines, la pharmacocinétique de la rispéridone est linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 25 et 50mg : les niveaux des concentrations plasmatiques sont directement proportionnels aux doses administrées, sans modification des paramètres pharmacocinétiques.

Par rapport à la voie orale, les fluctuations des concentrations plasmatiques entre la vallée (Cmin) et le pic (Cmax) sont moindres avec Risperdalconsta® LP par voie IM, suggérant une plus grande stabilité thérapeutique.

Comparativement à la voie orale, les concentrations plasmatiques de la fraction active sont moins élevées au pic (Cmax) avec Risperdalconsta® LP en injection IM toutes les 2 semaines, tout en maintenant des concentrations minimum (Cmin) équivalentes.

L'étude de Eerdekens et al. en 2004 a par ailleurs confirmé qu'après des injections IM répétées toutes les 2 semaines l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques était obtenu à partir de la 4ème injection.[59]

Ces résultats sont confirmés par la simulation de Mannaert et al. comparant les profils plasmatiques, à l'équilibre, de Risperdalconsta® LP et de la rispéridone par voie orale (Figure 5).[60]

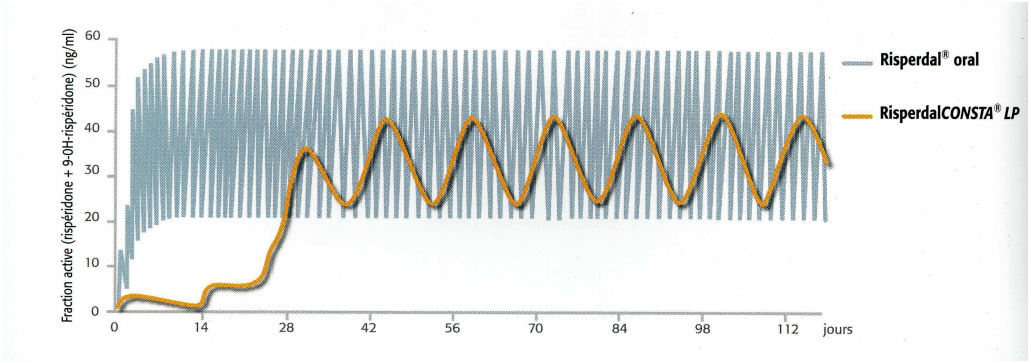



**Figure 5. Simulation comparant les profils plasmatiques, à l'équilibre, de RisperdalConsta LP® et de la rispéridone oral (Mannaert et al. 2004)**

#### *5.2.2.3. Absorption – Distribution*

L'absorption de la rispéridone est complète après administration de Risperdalconsta® LP.
La rispéridone se distribue rapidement dans tout l'organisme. Le volume de distribution est de 1-2 l/kg.

Dans le plasma, la ripéridone est liée à l'albumine et à l'α1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90% pour la rispéridone, et de 77% pour la 9-hydroxy-rispéridone.[57]

#### *5.2.2.4. Métabolisme*

La rispéridone est principalement métabolisée par hydroxylation et N-déalkylation. La 9-hydroxylation est la voie principale du métabolisme de la rispéridone et implique le cytochrome P450 (CYP) 2D6. Ce dernier métabolise la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone dont l'activité pharmacologique est similaire à la molécule inchangée. La fraction active est constituée par l'ensemble rispéridone – 9-hydroxy-rispéridone.[57]

#### *5.2.2.5. Elimination*

La rispéridone et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines et, dans une moindre mesure, dans les fèces.

Les clairances de la 9-hydroxy-rispéridone et de la rispéridone sont respectivement de 5,0 et 13,7 l/h chez les métaboliseurs rapides, et de 3,2 et 3,3 l/h chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6.
Après injection de Risperdalconsta® LP, la phase d'élimination est terminée 7 à 8 semaines environ après la dernière injection.
Aucune accumulation de rispéridone n'a été observée au cours d'une administration prolongée (12 mois) de Risperdalconsta® LP chez des patients recevant des injections de 25-50 mg toutes les 2 semaines.[57]

### 5.2.3. Posologie/ mode d'administration

Le Risperdalconsta® LP est réservé à l'adulte à partir de 15 ans, aucune étude chez l'enfant de moins de 15 ans n'ayant été réalisée. Le Risperdalconsta® LP est à utiliser uniquement en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale.

Compte tenu de l'existence d'une période de latence de 3 semaines pour l'effet clinique après la première injection de Risperdalconsta® LP, l'administration de la rispéridone par voie orale doit être poursuivie pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement par Risperdalconsta® LP à la posologie efficace utilisée avant l'initiation du Risperdalconsta® LP.

Le Risperdalconsta® LP doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier, les injections étant faite alternativement dans chaque muscle fessier.

La posologie initiale du Risperdalconsta® LP est établie en fonction de la dose orale de rispéridone reçue avant initiation du traitement (Tableau IV). La posologie est comprise entre 25 mg et 50 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines. La posologie maximale de Risperdalconsta® LP ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines.

**Tableau IV . Equivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et le Risperdalconsta® LP**

| Dose de rispéridone orale, en mg/jour | Dose de Risperdalconsta LP (injection IM profonde), en mg toutes les 2 semaines |
|---|---|
| ≤ 2 mg/jour | 25 mg |
| Entre >2 et <4 mg/jour | 25 à 37,5 mg |
| Entre ≥ 4 et 6 mg/jour | 50 mg |

Le passage à Risperdalconsta® LP n'est pas recommandé pour les patients sous rispéridone voie orale à des posologies supérieures à 6 mg/jour en raison de données insuffisantes pour ce groupe de patients dans les études cliniques.

Cette partie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été modifiée en juin 2006, au vu des résultats d'une enquête de la Commission nationale de pharmacovigilance, enquête ouverte en décembre 2005 suite à la notification de cas de résurgence de délires ou d'hallucinations, et d'échecs thérapeutiques chez des patients traités par cette forme injectable.[61] Auparavant, selon le RCP, le traitement oral par rispéridone était à poursuivre seulement pendant les 3 premières semaines. Aucune précision particulière ne figurait concernant les patients traités par plus de 6 mg par jour de rispéridone par voie orale. Le tableau d'équivalence a également été modifié : les patients recevant entre 2 et 4 mg (inclus) par jour de rispéridone orale recevaient une première dose de Risperdalconsta® LP comprise entre 25 et 37,5 mg, ceux recevant des doses supérieures ou égales à 4 mg par jour recevaient une première dose de 50 mg.

#### *5.2.3.1. Réévaluation posologique*

La posologie initiale de Risperdalconsta® LP sera réévaluée après 4 semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée. Il existe un délai de 3 semaines entre la modification posologique et l'effet clinique. En cas de réponse clinique insuffisante, 4 semaines après cette modification, la posologie pourra être augmentée une nouvelle fois en respectant toutefois la posologie maximale de 50 mg toutes les 2 semaines.

#### *5.2.3.2. Populations particulières*

Chez le sujet âgé, l'insuffisant hépatique et l'insuffisant rénal
En l'absence de données suffisantes de sécurité d'emploi chez ces patients, cette forme à libération prolongée de la rispéridone n'est pas recommandée.

#### *5.2.3.3. Posologies maximales utilisables*

La posologie maximale ne doit pas dépasser 50 mg toutes les deux semaines. Par ailleurs, une posologie de 75 mg toutes les deux semaines a été étudiée au cours du développement clinique.[62],[63] Cette posologie n'a pas montré d'avantage clinique par rapport à la posologie maximale recommandée de 50 mg toutes les deux semaines et n'a, de ce fait, pas été enregistrée.

Fleischhacker W.W. et al. ont évalué la tolérance et l'efficacité du Risperdalconsta® LP versus placebo dans une étude multicentrique ouverte sur 12 mois chez des patients schizophrènes stabilisés.[62]
Les symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 25% des patients : 21% dans le groupe Risperdalconsta® LP 25 mg, 27% dans le groupe Risperdalconsta® LP 50 mg et 25% dans le groupe Risperdalconsta® LP 75 mg ; la sévérité, évaluée par le score à l'échelle ESRS, était peu importante en début de traitement et diminuait dans chaque groupe tout au long des 12 mois de l'étude.
Une amélioration clinique (définie par une réduction supérieure ou égale à 20% du score total à la PANSS par rapport à la valeur initiale) est observée pour 55% des patients sous Risperdalconsta® LP 25 mg, pour 56% des patients sous Risperdalconsta® LP 50 mg et pour 40% des patients sous Risperdaconsta® LP 75 mg.

L'efficacité et la tolérance du Risperdalconsta® LP versus placebo ont été évaluées pendant 12 semaines dans une étude clinique multicentrique randomisée, en double aveugle, chez des patients schizophrènes, hospitalisés ou suivis en ambulatoire avec un score total initial à la PANSS compris entre 60 et 120.[63]
Une amélioration clinique (définie par une réduction supérieure ou égale à 20% du score total à la PANSS par rapport à la valeur initiale) a été observée pour 17% des patients sous placebo, pour 47% des patients sous Risperdalconsta® LP 25 mg, pour 48% des patients sous Risperdalconsta® LP 50 mg et pour 39% des patients sous Risperdaconsta® LP 75 mg.
Les effets indésirables d'ordre extrapyramidal rapportés par les patients étaient de 13% dans le groupe placebo, 10% dans le groupe 25 mg, 24% dans le groupe 50 mg et 29% dans celui à 75 mg.

### 5.2.4. Tolérance

L'absence de premier passage hépatique du principe actif injecté en IM, l'augmentation progressive des concentrations plasmatiques après la première injection liée à la libération prolongée du principe actif, les fluctuations réduites et stables des concentrations plasmatiques lors des injections répétées, l'utilisation d'une dose efficace plus faible au long cours (par rapport aux formes orales) sont autant de facteurs associés à la bonne tolérance d'un traitement injectable à action prolongée.[55]

Le suivi sur un an des patients traités par Risperdalconsta® LP a mis en évidence que le pourcentage de patients présentant des effets indésirables diminuait avec le temps, passant de 68% durant les 3 premiers mois de traitement à 43% au cours des trois derniers mois de l'étude.[62]

Les effets indésirables les plus fréquemment exprimés au cours de cette étude ont été de l'anxiété (24%), de l'insomnie (21%), des signes de psychoses (17%), une dépression (15%). Seuls 4,2% et 5,7% des patients des groupes Risperdalconsta® LP 25 mg et 50 mg ont interrompu leur traitement pour effets indésirables.

#### *5.2.4.1. Tolérance neurologique*

Kane et al. ont noté la diminution, après 3 mois de traitement, du pourcentage de patients présentant des troubles extrapyramidaux, résultats non liés à une utilisation accrue de médicaments antiparkinsoniens. Le pourcentage de patients nécessitant un antiparkinsonien chez les patients traités par Risperdalconsta® LP 25 mg (12%) était équivalent à celui du groupe placebo (13%) et était de 23% dans le groupe Risperdalconsta® LP 50 mg.[63] Ces résultats sont confirmés par l'étude de 12 mois de Fleishhaker et al.[62]

La survenue d'une dyskinésie tardive est un effet secondaire rare avec la rispéridone. Son incidence est de 0,6 à 0,7% selon les études.

#### *5.2.4.2. Tolérance cardiovasculaire*

Il n'a pas été observé de variations significatives de l'intervalle QT à l'ECG à 3 mois et après 12 mois de traitement.[62],[63]

#### *5.2.4.3. Suivi du poids corporel*

Une prise de poids limitée et dose-dépendante a été observée au cours des études. Elle a été en moyenne de 1,7 kg et 2,6 kg chez les patients traités pendant un an respectivement par Risperdalconsta® LP 25 mg et 50 mg.

#### *5.2.4.4. Tolérance aux injections*

La tolérance locale au site d'injection a été évaluée selon deux critères : la douleur au site d'injection mesurée par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) et la réaction inflammatoire (douleur, rougeur, œdème ou induration) évaluée par le prescripteur.

L'intensité de la douleur au point d'injection est faible et elle diminue au fil du temps ; ces résultats sont retrouvés dans l'étude de 12 semaines et dans l'étude sur un an.

L'absence ou la très faible incidence de douleur et de réactions au point d'injection rapportée avec Risperdalconsta® LP par les patients et les investigateurs contraste avec la douleur et les réactions au site d'injection souvent associées aux formulations retards de neuroleptiques conventionnels.[55],[62],[63],[64] La différence peut s'expliquer par l'utilisation d'un solvant aqueux pour reconstituer et injecter les microsphères de rispéridone contenu dans Risperdalconsta® LP et le volume de la préparation injectable limité à 2 ml quelle que soit la dose choisie. Ceci représente un avantage important de Risperdalconsta® LP car la sévérité de la douleur ressentie au point d'injection peut influencer l'attitude des patients à l'égard des traitements antipsychotiques et en particulier l'observance à un traitement chronique.

### 5.2.5. Grossesse et allaitement : recommandations et conduites à tenir.

#### *5.2.5.1. Grossesse*

Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets directs nocifs sur les capacités de reproduction, ni de pouvoir tératogène de la rispéridone.
Cependant, des effets indirects dus à la sécrétion de prolactine et à des actions centrales du produit ont été observés.
L'innocuité de la rispéridone pendant la grossesse n'a pas été établie chez la femme.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la rispéridone pendant la grossesse.

#### *5.2.5.2. Allaitement*

Chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait.
L'excrétion de la rispéridone dans le lait maternel n'est pas documentée dans l'espèce humaine.
En conséquence, les femmes recevant de la rispéridone ne doivent pas allaiter.

### 5.2.6. Présentation

Le Risperdalconsta® LP se présente sous la forme de poudre et solvant aqueux (2 ml) pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie.

Le Risperdalconsta® LP est disponible sous 3 dosages : 25 mg, 37,5 mg et 50 mg.

Une modification du conditionnement du Risperdalconsta® LP a été effectuée en septembre 2008 avec l'introduction d'un adaptateur pour flacon, remplaçant deux aiguilles utilisées précédemment pour la reconstitution du produit. Il en découle une meilleure sécurité et une facilitation de la reconstitution (réduction du nombre d'étapes nécessaires à l'utilisation du produit).

Chaque boîte de Risperdalconsta® LP contient tous les éléments nécessaires à sa reconstitution et à son administration :

- un flacon contenant les microsphères à libération prolongée de Risperdalconsta® LP ;
- une seringue pré-remplie contenant le solvant aqueux (2 ml) ;
- un adaptateur pour flacon Alaris™ Smartsite® pour la reconstitution du produit ;
- une aiguille Needle-Pro® pour l'injection IM (aiguille sécurisée 20G 2TW avec dispositif de protection de l'aiguille).

### 5.2.7. Durée et conditions de conservation

Avant reconstitution, la durée de conservation est de 3 ans. Le conditionnement primaire doit être conservé dans l'emballage extérieur entre +2 et +8°C (au réfrigérateur), à l'abri de la lumière. Si la conservation au réfrigérateur n'est pas possible, le Risperdalconsta® LP peut être conservé avant administration à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximale de 7 jours.[57]

Après reconstitution et avant utilisation, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à +25°C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il ne l'est pas, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

# 6. EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE (RISPERDALCONSTA® LP) AU CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY (CPN)

## 6.1. OBJECTIF

L'objectif de ce travail est de réaliser une évaluation des prescriptions de Risperdalconsta® LP, forme injectable à libération prolongée de rispéridone, au sein du Centre Psychothérapique de Nancy (CPN). Nous nous intéresserons dans un premier temps à sa part dans le budget médicament de la pharmacie du CPN, puis aux patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN depuis sa mise à disposition des services de soins.

## 6.2. MATERIELS ET METHODES

Depuis sa commercialisation et sa mise à disposition des services de soins au CPN, le Risperdalconsta® LP fait l'objet d'un suivi particulier de part son prix et ses modalités d'utilisation. Ainsi, pour chaque patient traité par Risperdalconsta® LP, un relevé nominatif est réalisé concernant les dates d'injection prévues et la dose administrée. La dispensation de tout flacon de Risperdalconsta® LP nécessite la validation de ce document par le pharmacien ou l'interne en pharmacie. A partir de ce document, le recueil des noms, prénoms des patients traités par du Risperdalconsta® LP a pu être effectué, ainsi que celui des dates prévues d'injection et de la dose administrée.

Afin de compléter ces informations, nous nous sommes aidés du logiciel Pharma. En effet, depuis 2004, la prescription est informatisée au CPN grâce à ce logiciel. Nous avons donc pu consulter les prescriptions des patients traités par Risperdalconsta® LP lors de leurs différentes hospitalisations au CPN. L'étude de ces prescriptions nous a permis de connaître le traitement antérieur au Risperdalconsta® LP, les conditions du relais rispéridone per os-Risperdalconsta® LP, les co-prescriptions de neuroleptiques ou de correcteurs de troubles extra-pyramidaux (cTep), etc… .

Pour connaître le diagnostic selon la CIM-10 de ces patients traités par Risperdalconsta® LP, nous avons utilisé le logiciel Cimaise, logiciel contenant le dossier médical de ces patients.

Enfin, les données concernant les budgets des médicaments, des neuroleptiques (totaux et à action prolongée) et du Risperdalconsta® LP ont été extraites à partir du logiciel GEF Evoluance, logiciel de gestion utilisé au CPN.
Cette étude rétrospective s'est déroulée au cours de l'année 2008 et s'est intéressée à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une injection de Risperdalconsta® LP au CPN, depuis sa mise à disposition des services de soins en avril 2005.

## 6.3. RESULTATS

### 6.3.1. Le Risperdalconsta® LP dans le budget médicament de la pharmacie du CPN

Le budget médicament était de 340 600 € entre janvier et juin 2004 ; en 2008, sur les 6 premiers mois de l'année, il était de 379 465 €, soit une augmentation de 11,4%. Pendant cette même période, le budget neuroleptique est passé de 145 475 € (43% du budget médicament) à 217 119 € (57% du budget médicament), soit une augmentation de 49%.

Lorsque le budget des neuroleptiques à action prolongée (NAP) est analysé, on constate qu'il est passé de 10 263€ (3% du budget médicament) à 71 679€ (18,9% du budget médicament) entre 2004 et 2008 : il a donc été multiplié par 7.

Le budget du Risperdalconsta® LP n'a fait qu'augmenter depuis sa mise à disposition des services de soins du CPN en avril 2005. Il était de 10 054€ (2,9% du budget médicament) au premier semestre 2005 et est de 61 187€ (16% du budget médicament) au premier semestre 2008.
Le budget des NAP autres que Risperdalconsta® LP est resté constant pendant la période allant de 2004 à 2008, s'établissant en moyenne à 9 955€ (8 510€-11 383€). Les NAP autres que Risperdalconsta® LP utilisés au CPN et pris en compte dans ce calcul sont : le Clopixol® injectable IM action prolongée 200 mg/ml, le Fluanxol® LP 20 mg/ml et 100 mg/ml, l'Haldol® Decanoas 50mg/ml, le Modecate® 25 mg/ml et 125 mg/5 ml, le Moditen Retard 25mg (utilisé jusqu'en mars 2005), le Piportil® L4 25 mg/ml et 100 mg/4 ml et le Semap® 20 mg comprimé.

L'augmentation du budget des NAP entre 2004 et 2008 s'explique donc uniquement par la consommation du Risperdalconsta® LP comme le montre les figures 6 et 7.

L'augmentation du budget du Risperdalconsta® LP ne s'est pas répercutée complètement sur le budget médicament de la pharmacie du CPN. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que l'augmentation de consommation du Risperdalconsta® LP a entraîné la baisse de consommation d'autres neuroleptiques (selon les bonnes pratiques, prescription d'une monothérapie neuroleptique) ; d'autre part, par la baisse des prix d'achat de certains neuroleptiques pendant cette même période.

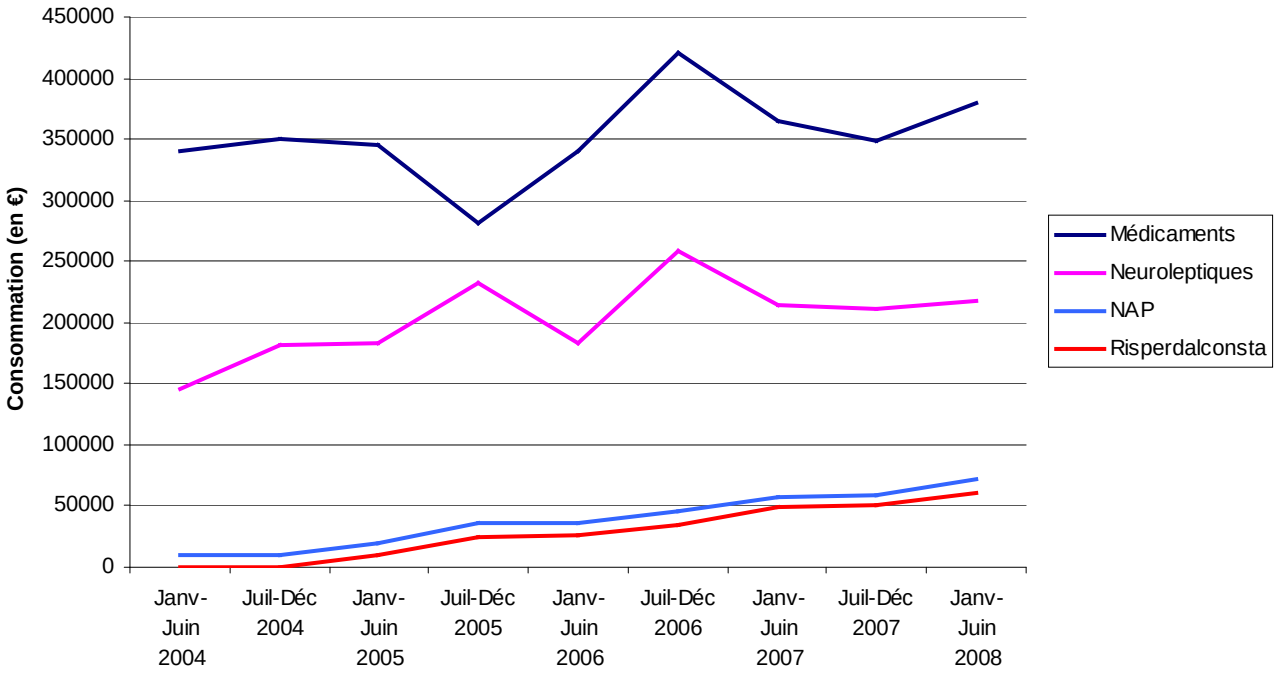



Figure 6. Consommations des médicaments, des neuroleptiques, des NAP et du Risperdalconsta® LP par semestre entre 2004 et 2008 au CPN (en euros)

Les pics observés pour les budgets médicaments et neuroleptiques au deuxième semestre 2006 s'explique par les rectificatifs d'inventaire réalisé en décembre ; de même que la baisse du budget médicaments et le pic du budget neuroleptiques constatés au deuxième semestre 2005. Une modification des inventaires et de leur rectificatif a eu lieu en 2007.

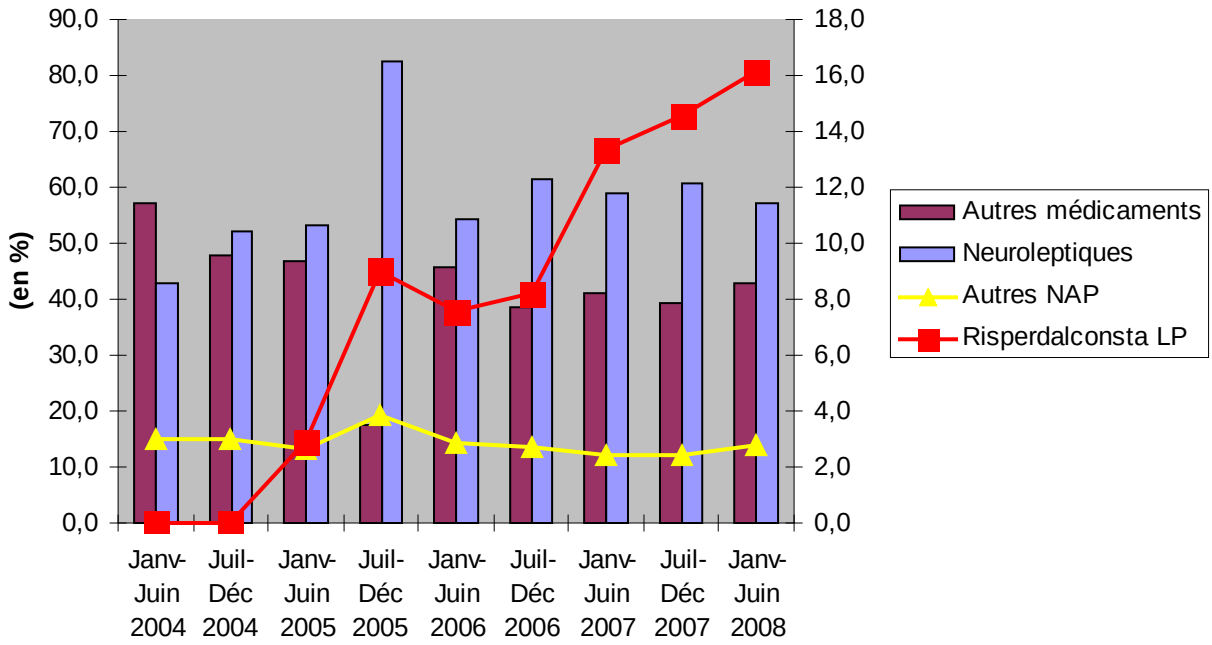



Figure 7. Pourcentage des consommations en valeurs par rapport au budget médicaments du CPN par semestre entre 2004 et 2008.

Lorsque l'on considère le nombre de Risperdalconsta® LP administrés entre avril 2005 et juin 2008, l'augmentation concerne principalement le Risperdalconsta® LP 50 mg (Figure 8) . En effet, prenons en compte ces quantités depuis juillet 2005 (mois à partir duquel nous pouvons raisonner 6 mois pleins par 6 mois pleins), entre les six derniers mois de 2005 et les six premiers mois de 2008, le nombre de Risperdalconsta® LP 25 mg et 37,5 mg administrés est resté relativement stable : entre 19 et 61 unités administrées/6 mois pour le Risperdalconsta® LP 25 mg (moyenne à 43 unités administrées/6 mois), et entre 20 et 43 unités administrées/6 mois pour le Risperdalconsta® LP 37,5 mg(moyenne à 29 unités administrées/6 mois). Pendant cette même période, le nombre de Risperdalconsta® LP 50mg administrés est passé de 127 unités entre juillet et décembre 2005 à 315 unités au premier semestre 2008, soit une augmentation de 148%.

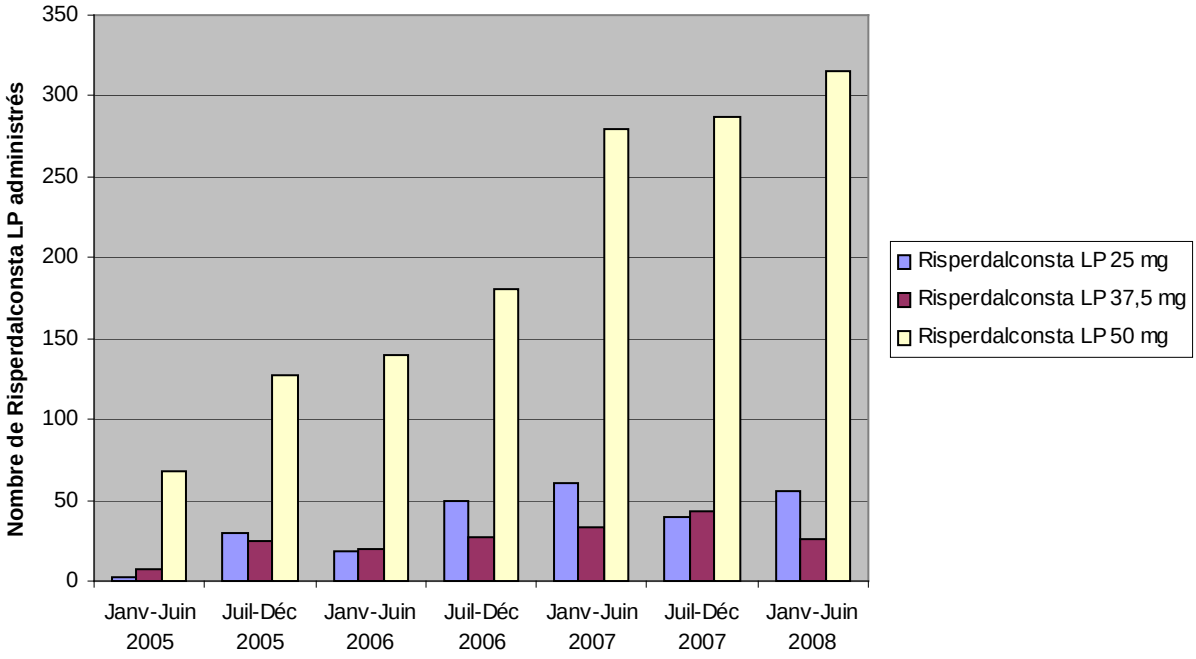



Figure 8. Consommation du Risperdalconsta® LP en quantité et par semestre au CPN entre 2005 et 2008.

### 6.3.2. Patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN

Sur la période du 1er avril 2005 au 30 juin 2008, 238 patients ont reçu au moins une injection de Risperdalconsta® LP au CPN, parmi lesquels 129 hommes et 109 femmes.

Sur ces 238 patients, 224 patients ont bénéficié d'une instauration de traitement par Risperdalconsta® LP lors d'une hospitalisation au CPN ; 14 étaient déjà sous Risperdalconsta® LP à leur entrée au CPN et le traitement a été poursuivi.

L'âge moyen de ces patients lors de la première injection de Risperdalconsta® LP au CPN est de 39 ans, avec un âge minimal de 14 ans et un âge maximal de 85 ans. La répartition des patients en 5 classes d'âge (patients âgés de moins de 15 ans, patients âgés de 15 à 24 ans, patients âgés de 25 à 34 ans, patients âgés de 35 ans à 64 ans et patients âgés de 65 ans et plus) en fonction de leur sexe est représenté sur la figure 9.

**Tableau V. Répartition des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe.**

| Age lors de la 1ère injection de Risperdalconsta LP au CPN | Nombre d'hommes | Nombre de femmes | Total |
|---|---|---|---|
| Moins de 15 ans | 2 | 0 | 2 (0,8%) |
| 15-24 ans | 23 | 19 | 42 (17,7%) |
| 25-34 ans | 45 | 22 | 67 (28,1%) |
| 35-64 ans | 53 | 59 | 112 (47,1%) |
| 65 ans et plus | 6 | 9 | 15 (6,3%) |
| Total | 129 (54%) | 109 (46%) | 238 |

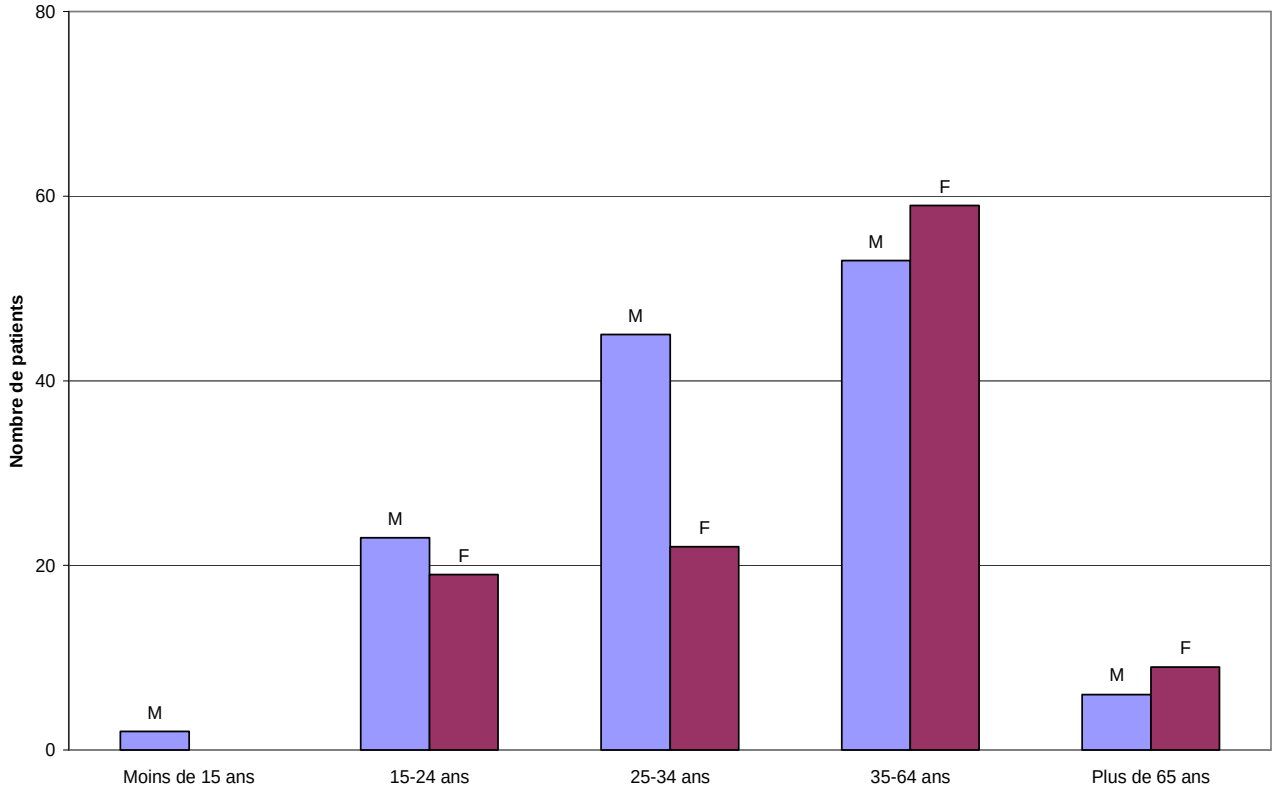



**Figure 9. Répartition des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe.**

On constate qu'un peu plus de la moitié (53,4%) des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN ont plus de 35 ans.

D'autre part, 15 patients de plus de 65 ans ont été traités par Risperdalconsta® LP bien que son utilisation soit déconseillée chez les patients âgés (> 65 ans) déments : une augmentation de la mortalité et du risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires) a été observée dans des essais contrôlés versus placebo réalisés avec de la rispéridone orale chez ce groupe spécifique de patients.

On remarque également que la proportion d'hommes traités par Risperdalconsta® LP est supérieure à celle des femmes entre 14 et 34 ans, puis cette tendance s'inverse à partir de 35 ans où plus de femmes que d'hommes sont traités par Risperdalconsta® LP.
Ce fait peut être à rapprocher du taux d'incidence de la schizophrénie (évolution de ce taux en fonction de l'âge et du sexe). Toutefois, pour ce faire, le diagnostic précis des patients traités par Risperdalconsta® LP doit être connu.

#### *6.3.2.1. Diagnostics des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN*

Le tableau VI présente les différents diagnostics (selon la CIM-10) des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN.

49,2% des patients traités par du Risperdalconsta® LP au CPN ont un diagnostic de schizophrénie. Si on considère maintenant l'ensemble de la catégorie F20-F29 (schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants), correspondant aux indications de l'AMM du Risperdalconsta® LP, on obtient alors 171 patients, soit 71,9% des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN.

**Tableau VI. Diagnostics (selon la CIM-10) des patients traités par Risperdalconsta LP au CPN**

| Diagnostics selon la CIM-10 | Effectif |
|---|---|
| F00-F09<br>Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques | 2 (0,8%) |
| F10-F19<br>Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives | 12 (5%) |
| F20<br>Schizophrénie | 117 (49,2%) |
| F20-F29 (hors F20)<br>Trouble schizotypique et troubles délirants | 54 (22,7%) |
| F30-F39<br>Troubles de l'humeur [affectifs] | 16 (6,7%) |
| F40-F48<br>Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress, et troubles somatoformes | 11 (4,6%) |
| F60-F69<br>Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte | 9 (3,8%) |
| F70-F79<br>Retard mental | 6 (2,5%) |
| F92<br>Troubles mixtes des conduites et des émotions | 1 (0,4%) |
| F99<br>Trouble mental, sans précision | 4 (1,7%) |
| Autres affections classées dans la CIM-10 souvent associées à des troubles mentaux et à des troubles du comportement | 3 (1,3%) |
| Sans Diagnostic | 3 (1,3%) |
| Total | 238 |

Patients schizophrènes

Le tableau VII montre que 54% des patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN sont âgés de moins de 35 ans. Ce chiffre est à relier à l'âge de survenue précoce de la schizophrénie

La répartition des 117 patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe montre une proportion d'hommes (63%) plus élevées que celle des femmes (37%) : environ deux hommes pour une femme.

Lorsque l'on s'intéresse aux classes d'âge et à la répartition hommes-femmes dans ces classes, on constate que la proportion hommes-femmes varie en fonction des classes d'âge. En effet, elle est de deux hommes pour une femme entre 15 et 24 ans, puis augmente à 3 hommes pour une femme entre 25 et 34 ans, pour enfin tendre vers 1:1.
Si nous essayons de rapprocher ces chiffres du sex ratio de la schizophrénie en fonction de l'âge d'incidence (sex ratio hommes-femmes de 2:1 entre 15 et 24 ans, 1:1 entre 25 et 34 ans, 1:2 au delà de 35 ans), les différences observées peuvent s'expliquer par différents facteurs tels que l'observance, le traitement par Risperdalconsta® LP (NAP et de mise sur le marché récente) et la durée écoulée entre la découverte de la pathologie et l'instauration du Risperdalconsta® LP (pas d'instauration du Risperdalconsta® LP en première intention). Ces trois facteurs expliquent que notre échantillon de patients schizophrènes (non observant, traités par Risperdalconsta® LP et dont l'âge de début de la maladie n'est pas connu) ait une distribution hommes-femmes en fonction de l'âge, différente de celle de la population des patients schizophrènes, en fonction de l'âge d'incidence de la pathologie.

**Tableau VII. Répartition des patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe.**

| Age lors de la 1ère injection de Risperdalconsta LP au CPN | Nombre d'hommes | Nombre de femmes | Total |
|---|---|---|---|
| Moins de 15 ans | 0 | O | O |
| 15-24 ans | 14 | 8 | 22 (18,8%) |
| 25-34 ans | 30 | 11 | 41 (35,1%) |
| 35-64 ans | 29 | 23 | 52 (44,4%) |
| 65 ans et plus | 1 | 1 | 2 (1,7%) |
| Total | 74 (63,2%) | 43 (36,8%) | 117 |

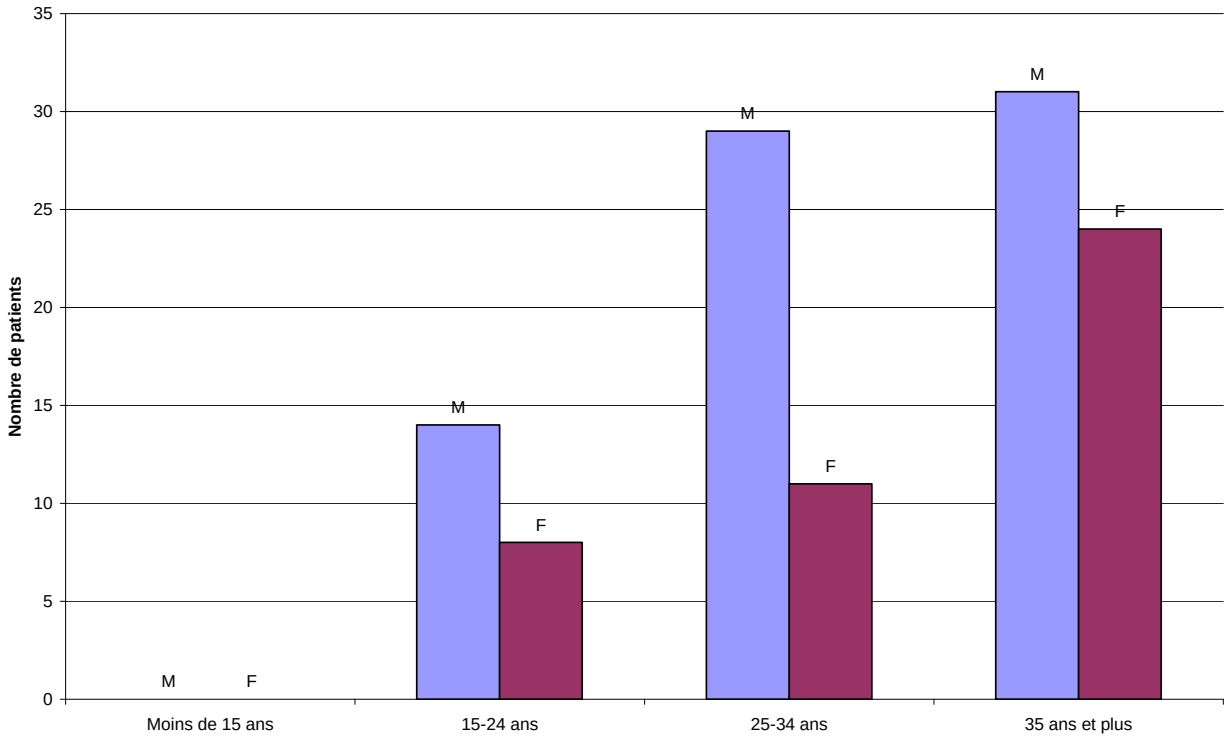



**Figure 10. Répartition des patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe.**

### 6.3.2.2. *Nombre de patients traités par Risperdalconsta® LP par semestre au CPN*

La figure 11 présente le nombre d'instaurations de traitement par Risperdalconsta® LP versus le nombre global de traitements en cours par Risperdalconsta® LP, par semestre, entre 2005 et 2008.
On observe que le nombre moyen de mise sous Risperdalconsta® LP est de 34 patients/semestre entre le premier semestre 2005 et le premier semestre 2008. Dans le même temps, le nombre global de traitements par Risperdalconsta® LP au CPN est passé de 26 patients traités/semestre début 2005 à 80 patients traités/semestre au premier semestre 2008. Comme le montre la figure 11, le nombre de patients traités par Risperdalconsta® LP a augmenté entre le premier semestre 2005 et le premier semestre 2007, et tend depuis à se stabiliser entre 70 et 80 patients. Cette différence entre le nombre d'instaurations de traitement et le nombre global de traitements par Risperdalconsta® LP correspond au nombre de patients traités au long cours par Risperdalconsta® LP au CPN. De manière générale, l'instauration d'un traitement par Risperdalconsta® LP doit se faire chez des patients non observant en vue de leur prise en charge en ambulatoire.

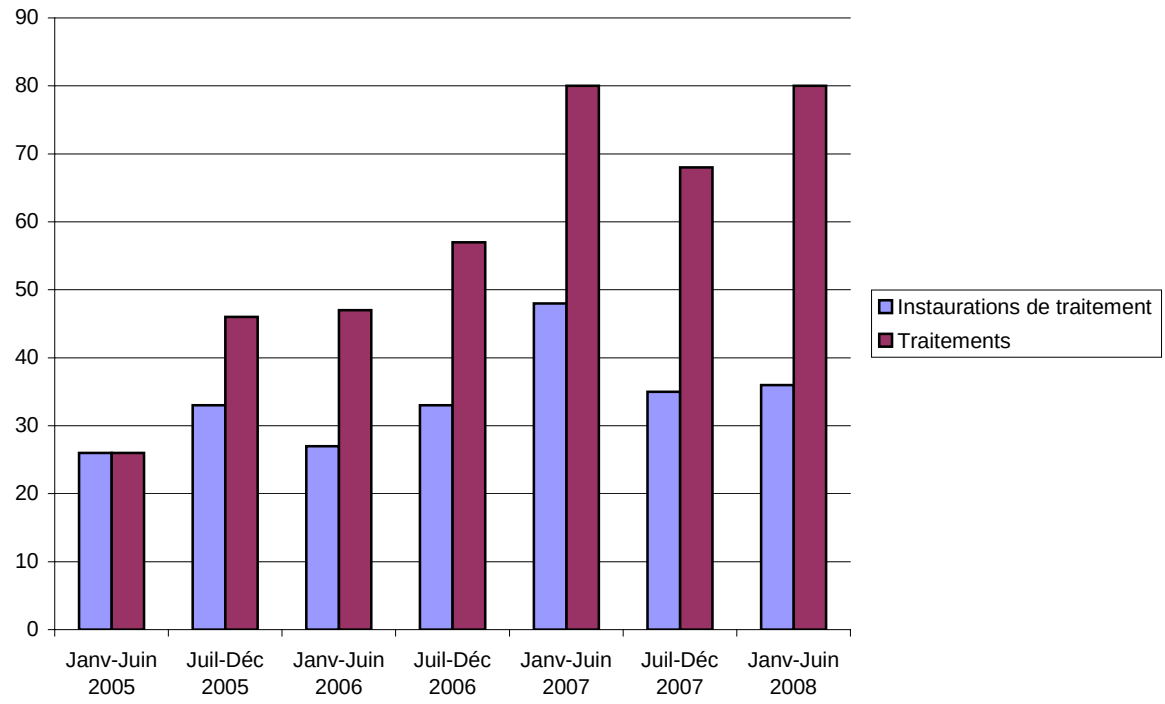



**Figure 11. Nombre d'instaurations de traitement versus nombre de traitements par Risperdalconsta® Lpau CPN par semestre de 2005 à 2008.**

#### 6.3.2.3. *Nombre d'injections de Risperdalconsta® LP par patients, injections réalisées au CPN*

Le nombre total d'injections de Risperdalconsta® LP réalisées au CPN par patient et tous séjours confondus est compris entre 1 et 74, avec un nombre d'injections moyen à 7 et une médiane à 3 injections par patient.

Si nous répartissons maintenant les 238 patients ayant reçu du Risperdalconsta® LP en 3 classes en fonction du nombre d'injections réalisées au CPN : patients ayant reçu moins de 3 injections, patients ayant reçu entre 4 et 10 injections et patients ayant reçu plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP au CPN ; nous constatons que 55% des patients reçoivent moins de 3 injections de Risperdalconsta® LP au CPN, tous séjours confondus ; 29% reçoivent entre 4 et 10 injections de Risperdalconsta® LP et 16% reçoivent plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP au CPN.

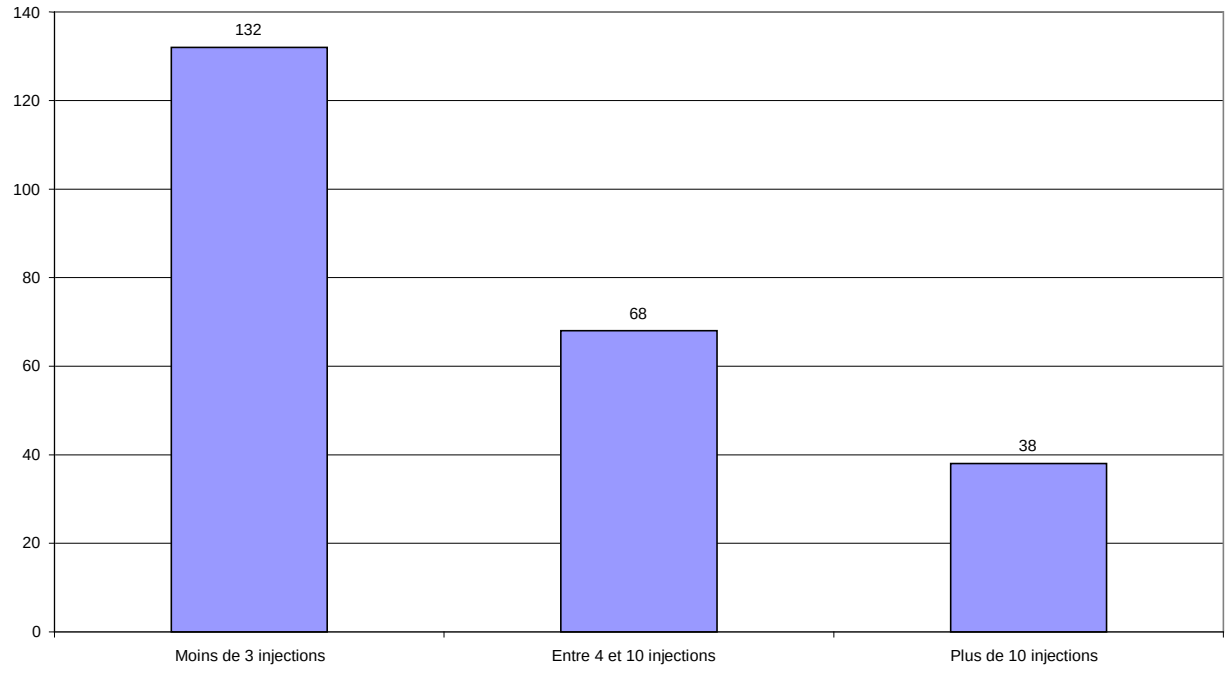



**Figure 12. Nombre total d'injections de RisperdalConsta® LP par patient au CPN entre 2005 et 2008.**

Pour plus de justesse, intéressons nous au nombre d'injections de Risperdalconsta® LP reçu au cours d'un séjour au CPN. 329 séjours, pendant lesquels au moins une injection de Risperdalconsta® LP a été réalisée, ont été enregistrés pour nos 238 patients.

Dans 72% des séjours au CPN, les patients ont reçus moins de 3 injections de Risperdalconsta® LP. L'administration de 4 à 10 injections de Risperdalconsta® LP a été réalisée dans 17% des séjours et plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP ont été réalisées dans 11% des séjours.

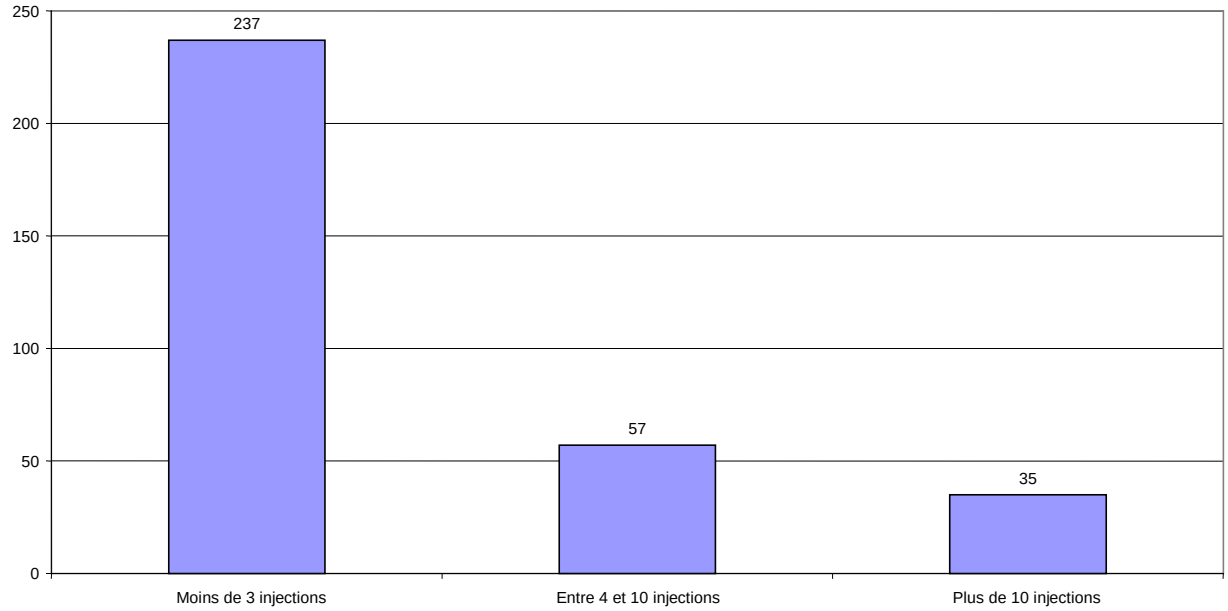



**Figure 13. Nombre d'injections de RisperdalConsta® LP par séjour entre 2005 et 2008 au CPN.**

#### 6.3.2.4. *Traitement antérieur à la rispéridone*

Le traitement antérieur à la rispéridone est connu pour 110 des 238 patients traités par la suite par Risperdalconsta® LP. Sur ces 110 patients, 74 (67%) étaient traités par un antipsychotique de 2ème génération (Zyprexa, Solian ou Abilify) et 19 (17%) par un NAP (Haldol Decanoas, Clopixol AP, Piportil L4 ou Fluanxol LP). Ceci est en accord avec les stratégies thérapeutiques : passage d'un traitement par AP2G à un NAP en cas de mauvaise observance, changement de NAP pour le Risperdalconsta® LP (première forme retard d'AP2G).

**Tableau VIII. Traitement antérieur à la rispéridone per os chez 110 des 238 patients ayant reçu par la suite du RisperdalConsta® LP au CPN entre 2005 et 2008.**

| Traitement antérieur à la rispéridone orale | Effectif |
|---|---|
| Zyprexa | 49 (44,6%) |
| Solian | 15 (13,6%) |
| Abilify | 10 (9,1%) |
| Haldol Decanoas | 9 (8,2%) |
| Haldol | 7 (6,4%) |
| Clopixol AP | 6 (5,5%) |
| Dépakote | 3 (2,7%) |
| Piportil L4 | 3 (2,7%) |
| Clopixol | 1 (0,9%) |
| Clopixol AP + Solian | 1 (0,9%) |
| Clopixol AP + Zyprexa | 1 (0,9%) |
| Dipiperon | 1 (0,9%) |
| Fluanxol LP | 1 (0,9%) |
| Haldol + Dépakote | 1 (0,9%) |
| Haldol Decanoas + Abilify | 1 (0,9%) |
| Tiapridal | 1 (0,9%) |
| Total | 110 |

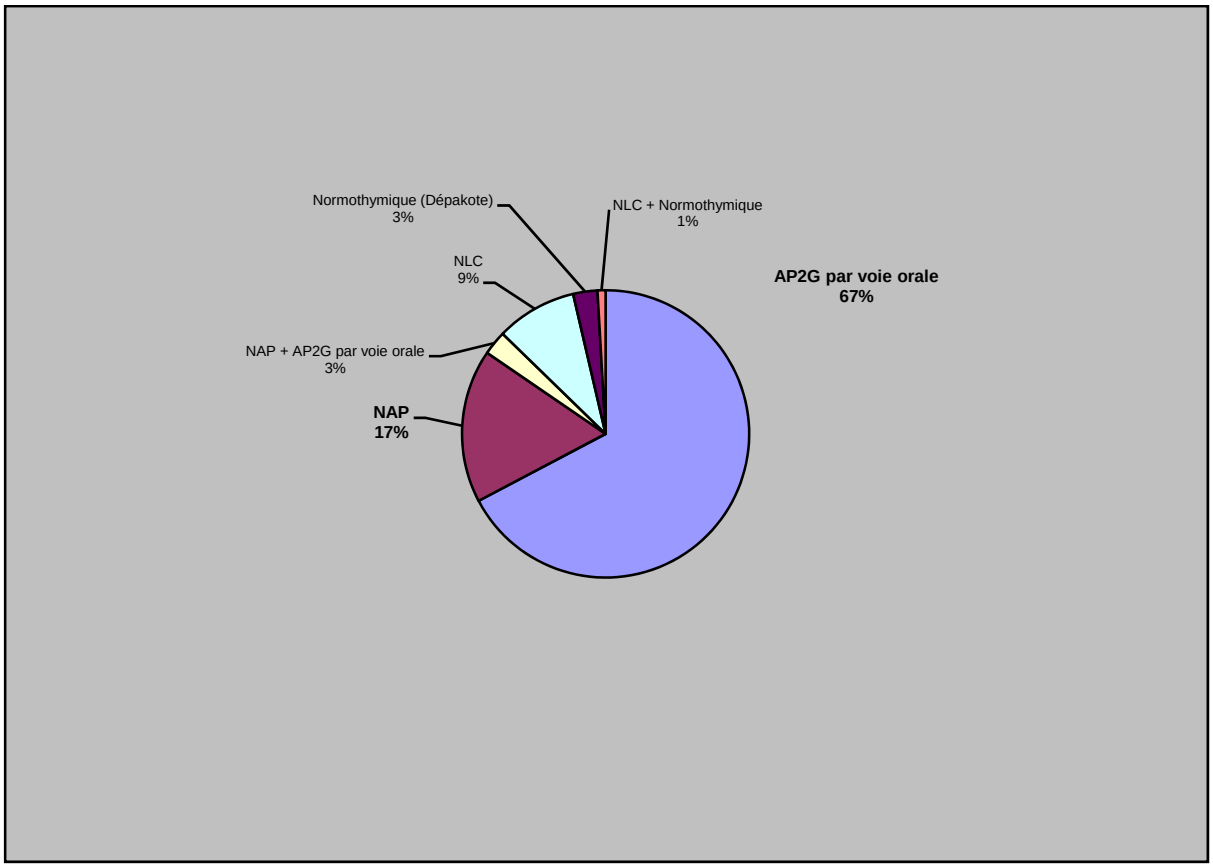



Figure 14. Traitement antérieur à la rispéridone per os chez 110 des 238 patients ayant reçu par la suite du Risperdalconsta® LP au CPN entre 2005 et 2008

#### *6.3.2.5. Posologie du Risperdalconsta® LP lors de la première injection*

D'après le tableau IX, on constate que 74% des patients reçoivent une injection de 50 mg de Risperdalconsta® LP lors de la première administration, 11% une injection de 25mg et 12% une injection de 37,5mg. Ces 3 doses correspondant aux recommandations de l'AMM.

La posologie optimale usuelle de la rispéridone orale semble expliquer ces chiffres. En effet, elle est de 4 à 8 mg/jour ce qui correspond, selon le tableau d'équivalence de posologie entre la forme orale et la forme retard, à 50 mg de Risperdalconsta® LP.

On constate également que 6 patients (2,5%) ont reçu des doses supérieures à 50 mg de Risperdalconsta® LP, contrairement aux recommandations du RCP de ne pas dépasser la posologie maximale de 50 mg toutes les deux semaines.

**Tableau IX. Répartition des patients en fonction de la dose de RisperdalConsta LP lors de la première injection.**

| Dose de Risperdalconsta LP lors de la 1ère injection | Effectif |
|---|---|
| 18,75 mg | 1 (0,4%) |
| 25 mg | 27 (11,3%) |
| 37,5 mg | 28 (11,8%) |
| 50 mg | 176 (74%) |
| 75 mg | 2 (0,8%) |
| 87,5 mg | 0 |
| 100 mg | 4 (1,7%) |
| Total | 238 |

#### *6.3.2.6. Conditions du relais rispéridone voie orale-Risperdalconsta® LP*

##### 6.3.2.6.1. Respect des équivalences posologiques entre la rispéridone par voie orale et le Risperdalconsta® LP

Le tableau X permet de relier la première dose reçue de Risperdalconsta® LP à la posologie de rispéridone orale avant l'instauration de la forme retard.

La posologie de rispéridone orale avant instauration du traitement par Risperdalconsta® LP est connue pour 224 des 238 patients.
En tenant strictement compte des RCP du Risperdalconsta® LP, on constate que l'équivalence posologique a été respectée 80 fois sur 224, soit dans 36% des cas. Toutefois, si on accepte que pour des posologies de 4 à 8 mg/jour de rispéridone orale (et non plus 4 à 6 mg/jour), la dose de 50 mg de Risperdalconsta® LP puisse être administrée, le chiffre du respect de l'équivalence posologique est alors de 65%.

On remarque également que 39 fois sur 224 (17%), lorsque l'équivalence n'est pas respectée, la première dose de Risperdalconsta® LP est inférieure à ce qu'elle aurait du être.

Le passage au Risperdalconsta® LP a été réalisé 30 fois (13%) pour des posologies supérieures à 10 mg/jour de rispéridone orale bien qu'il ne soit pas recommandé dans les RCP du Risperdalconsta® LP.

**Tableau X. Dose de RisperdalConsta® LP lors de la première injection en fonction de la posologie de rispéridone per os avant instauration du RisperdalConsta® L.P.**

| Posologie de rispéridone per os avant instauration du Risperdalconsta® LP (en mg/jour) | Dose de Risperdalconsta® LP lors de la 1ère injection (en mg) | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18,75 | 25 | 37,5 | 50 | 75 | 100 | |
| 1 | 1 | 2 | | | | | 3 |
| 1,5 | | | 1 | | | | 1 |
| 2 | | 9 | | 4 | | | 13 |
| 3 | | | 2 | 2 | | | 4 |
| 4 | | 8 | 14 | 33 | 1 | | 56 |
| 5 | | 1 | 2 | 4 | | | 7 |
| 6 | | 1 | 5 | 30 | | 1 | 37 |
| 7 | | | | 1 | | | 1 |
| 8 | | 4 | 3 | 65 | | | 72 |
| 10 | | | | 9 | | | 9 |
| 12 | | | | 15 | | 2 | 17 |
| 16 | | | | 4 | | | 4 |
| Total | 1 | 25 | 27 | 167 | 1 | 3 | 224 |

#### 6.3.2.6.2. Existence d'une période de chevauchement entre les formes orale et retard de rispéridone.

Pour 223 des 238 patients, il a été possible de connaître l'existence ou pas d'une période de chevauchement entre les formes orale et retard de rispéridone après l'instauration du Risperdalconsta® LP.
Un chevauchement entre les deux formes a été observé chez 210 de ces 223 patients, soit chez 89% des patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été instauré au CPN.

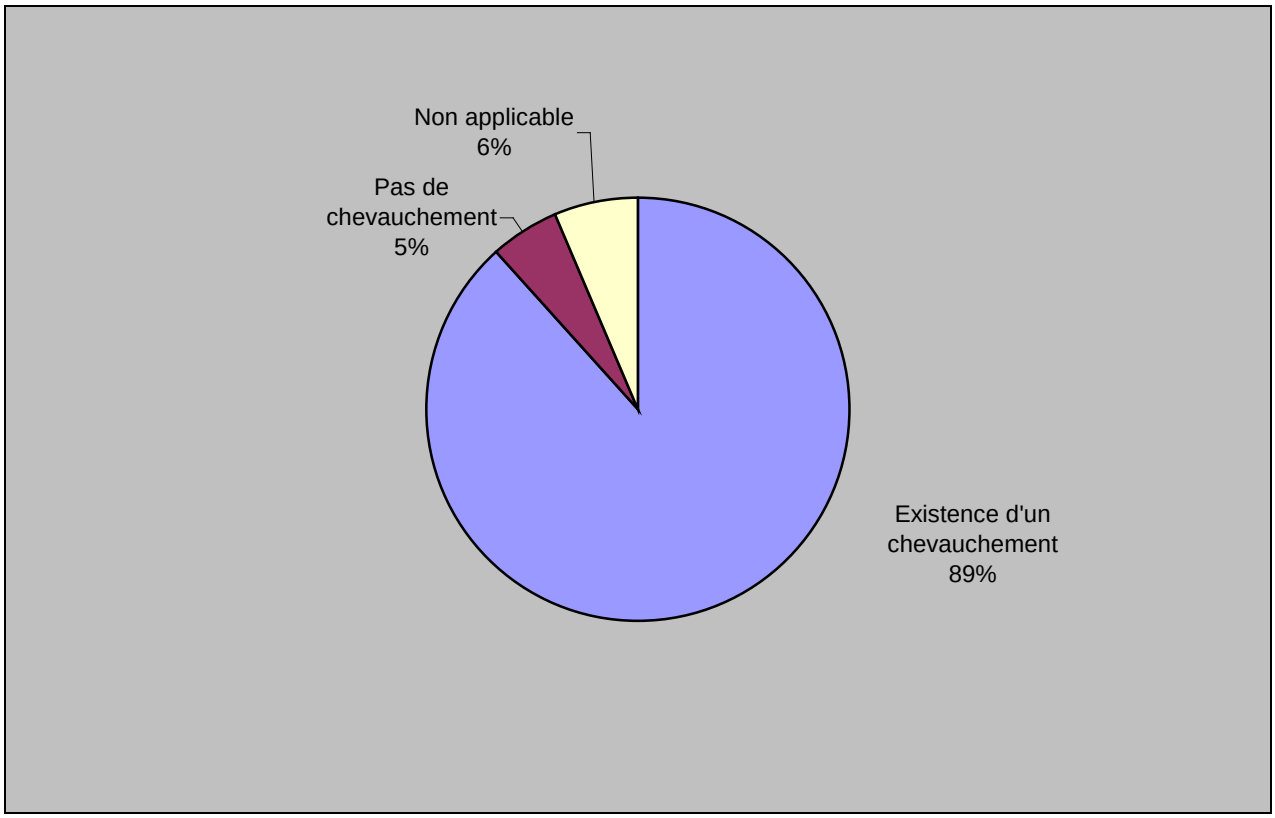



**Figure 15. Présence d'un chevauchement rispéridone per os-Risperdalconsta® LP lors de l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP.**

#### 6.3.2.6.3. Durée du chevauchement entre les formes orale et retard de rispéridone

La durée du chevauchement entre les deux formes de rispéridone a été connue pour 112 patients.
Cette durée varie de 2 à 112 jours, avec une moyenne à 28 jours et une médiane à 23 jours.
Pour 55 patients (49%), la durée de chevauchement entre les deux formes de rispéridone a été comprise entre 21 et 30 jours : ce qui est en accord avec le RCP

du Risperdalconsta® LP, recommandant une poursuite du traitement par la rispéridone orale pendant les 3 ou 4 premières semaines suivant l'instauration du Risperdalconsta® LP.

Pour les 29 patients (26%) dont la durée de chevauchement n'a pas excédé 20 jours, la concentration plasmatique de la rispéridone risque d'être infrathérapeutique avec risque de décompensation du patient équilibré sous rispéridone orale, pouvant entraîner la modification du traitement à tort.
Pour les 28 patients (25%) dont la durée de chevauchement excède 30 jours, l'équilibre obtenu par la co-prescription des 2 formes chez des patients à haut risque de décompensation peut expliquer cette durée allongée de chevauchement.

**Tableau XI. Répartition des 112 patients en fonction de la durée de chevauchement entre les 2 formes de rispéridone.**

| Durée de chevauchement rispéridone orale-Risperdalconsta® LP | Effectif |
|---|---|
| Entre 2 et 7 jours | 7 (6%) |
| Entre 10 et 20 jours | 22 (20%) |
| Entre 21 et 30 jours | 55 (49%) |
| Plus de 30 jours | 28 (25%) |
| Total | 112 |

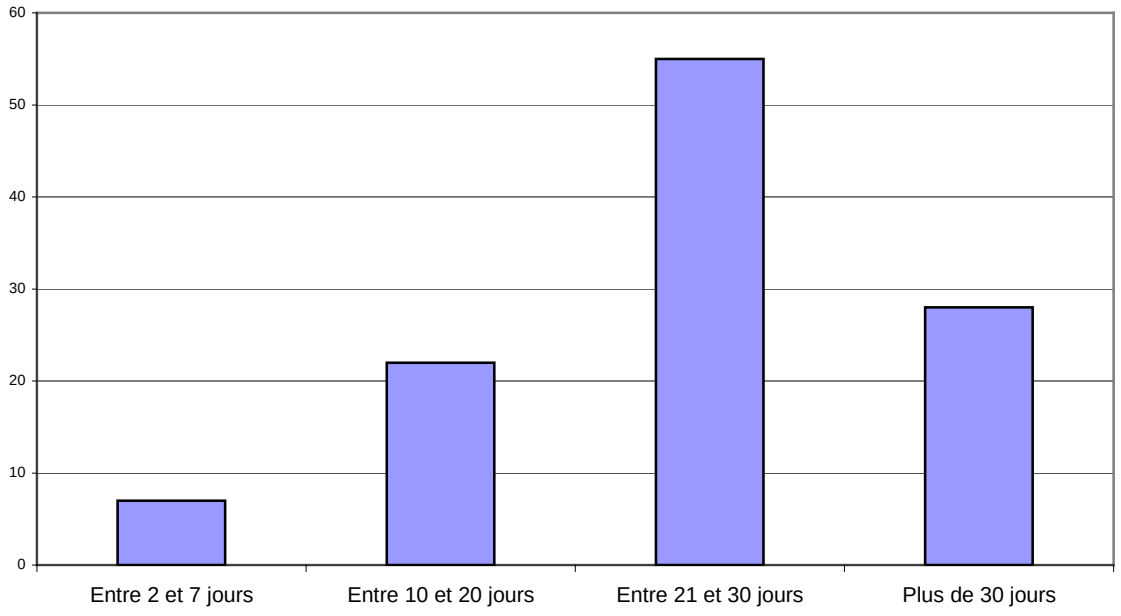



**Figure 16. Durée de chevauchement rispéridone orale-RisperdalConsta® LP**

### *6.3.2.7. Traitements par Risperdalconsta® LP*

#### 6.3.2.7.1. Modifications de posologie

Parmi les 238 patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN, 52 (22%) ont bénéficié d'une modification de posologie de leur traitement. Ces 52 patients se répartissant de façon égale entre augmentation et diminution de posologie.
L'ajustement de posologie a concerné 34 patients (65%) dont la dose de Risperdalconsta® LP était de 50 mg lors de la première injection. Parmi ces 34 patients, 23 ont bénéficié d'une diminution de posologie : 14 patients étant passés à la dose de 37,5 mg et 9 à la dose de 25 mg.
La distribution observée des patients ayant subi une modification de posologie du Risperdalconsta® LP en fonction de leur première dose de Risperdalconsta® est proche de la répartition des 238 patients en fonction de la première dose de Risperdalconsta® LP (tableau XII). Ainsi, le chiffre plus élevé de modifications de posologie chez les patients ayant reçu la dose de 50 mg de Risperdalconsta® LP s'explique uniquement par le fait que le nombre de patients traités par du Risperdalconsta® LP 50 mg lors de leur première injection était plus important que pour les autres dosages.

Tableau XII. Posologie modifiée de RisperdalConsta® LP en fonction de la dose de la première injection de RisperdalConsta® LP.

| Dose de la 1ère injection de Risperdalconsta® LP | Modification de la posologie de Risperdalconsta® LP | | | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 25 mg | 37,5 mg | 50 mg | 75 mg | 87,5 mg | 100 mg | |
| 25 mg | | 4 | 4 | | | | 8 |
| 37,5 mg | 1 | | 7 | | | | 8 |
| 50 mg | 9 | 14 | | 4 | | 7 | 34 |
| 100 mg | | | 1 | | 1 | | 2 |
| Total | 10 | 18 | 12 | 4 | 1 | 7 | 52 |

#### 6.3.2.7.2. Délai entre l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP et la modification de posologie.

Parmi les 52 patients dont la posologie de Risperdalconsta® LP a été modifiée, cette modification est intervenue 40 fois dans les 6 mois suivant l'instauration du Risperdalconsta® LP, soit 77% des cas. Pour 16 patients (31%), le changement de posologie a été effectué dans les 2 mois suivant l'instauration de traitement par Risperdalconsta® LP, c'est-à-dire avant l'atteinte de l'équilibre des concentrations plasmatiques. Toutefois, selon les RCP, la posologie initiale peut être réévaluée et modifiée après 4 semaines de traitement effectif.

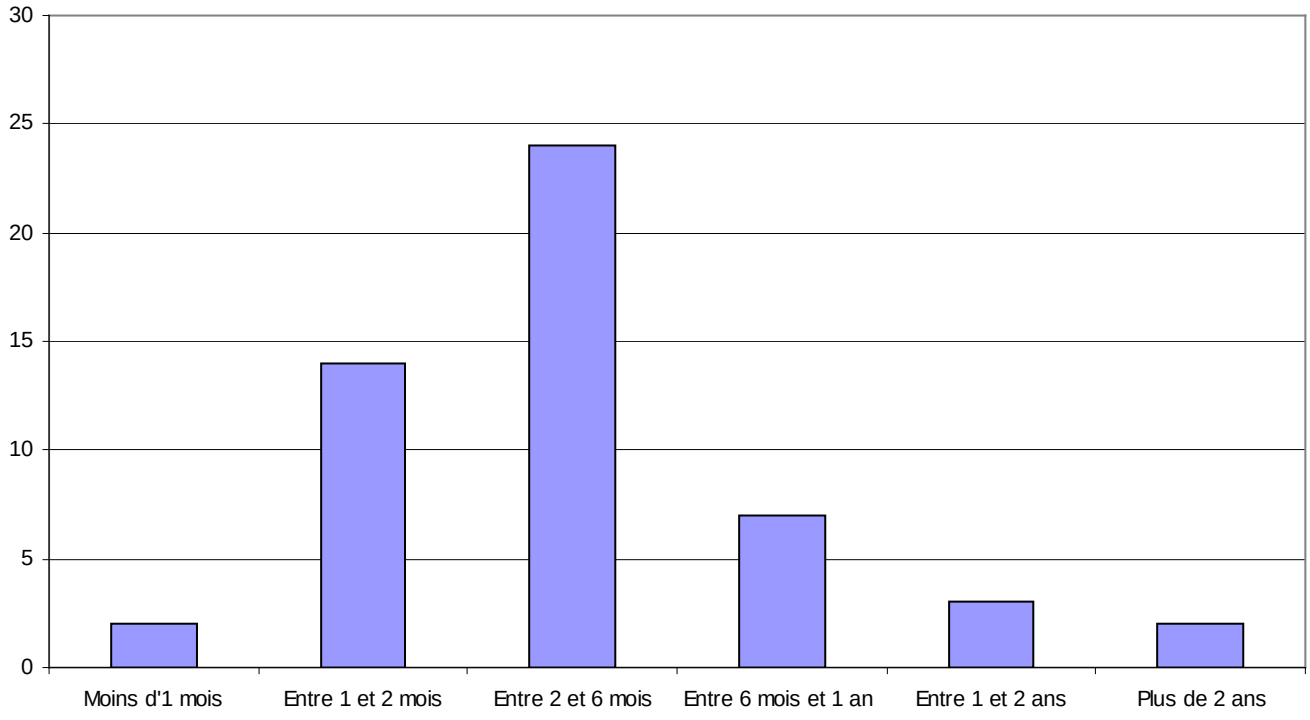



**Figure 17. Répartition des 52 patients en fonction du délai entre l'instauration du Risperdalconsta® LP et le changement de dosage.**

#### 6.3.2.7.3. Association d'un correcteur des TEP au traitement par Risperdalconsta® LP

On retrouve un correcteur de TEP associé au traitement par Risperdalconsta® LP chez 87 patients sur 238, soit chez 37% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN.
Parmi ces 87 patients traités par un correcteur de TEP, 54 (62%) étaient déjà sous correcteur de TEP avant l'instauration du Risperdalconsta® LP : seuls 31 patients, soit 13% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN, ont été traité par un correcteur de TEP après mise sous Risperdalconsta® LP.

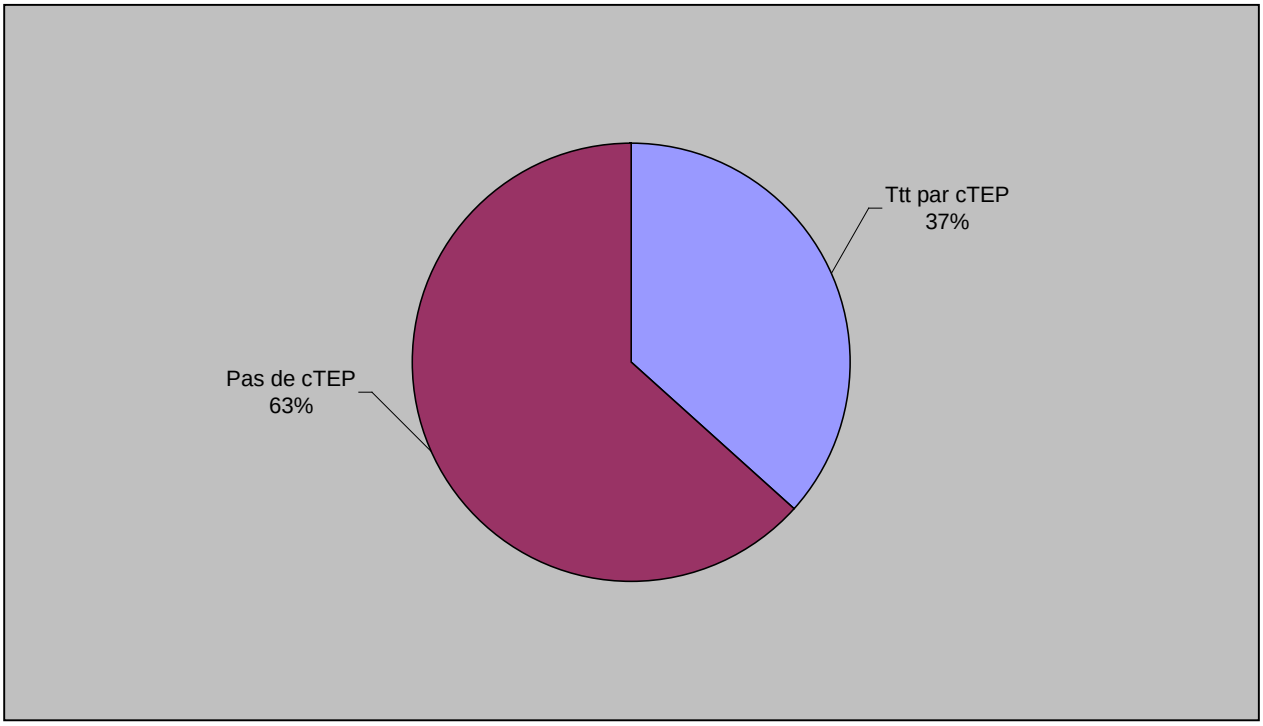



Figure 18. Association ou non d'un correcteur de TEP au Risperdalconsta® LP.

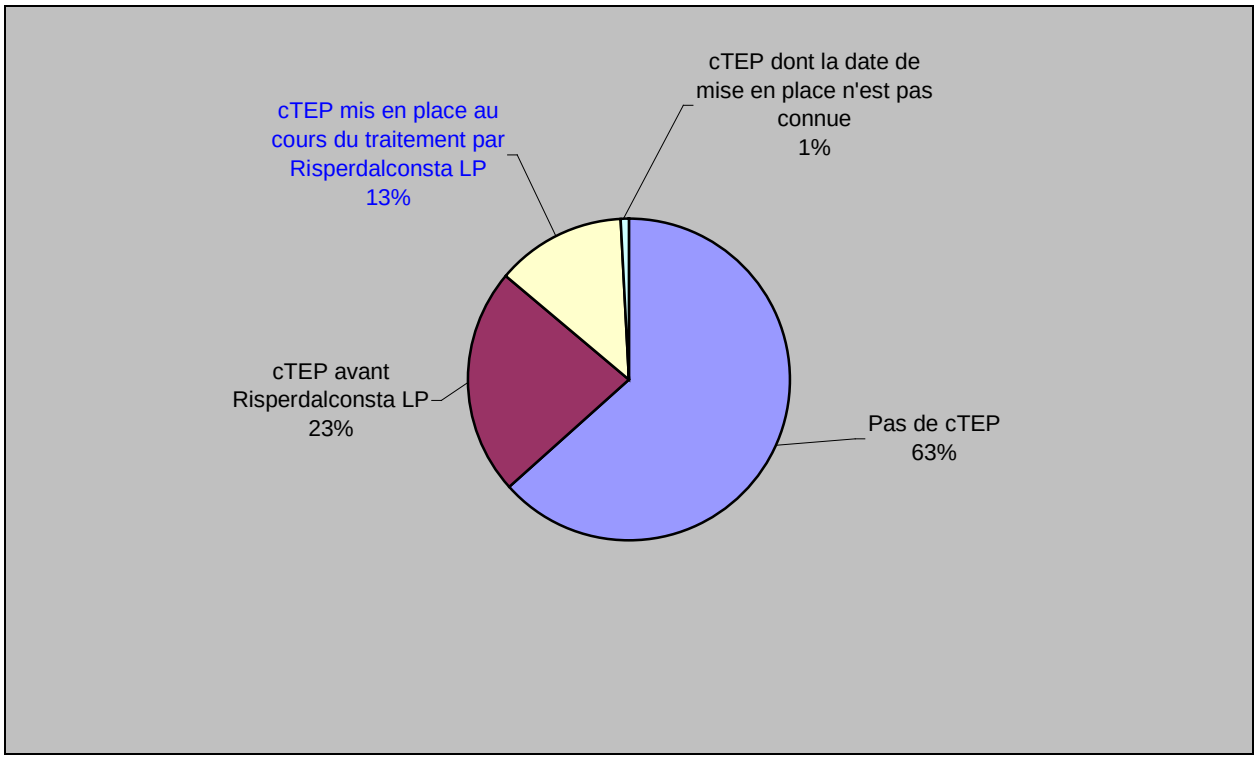



**Figure 19. Association ou non d'un correcteur de TEP au Risperdalconsta® LP, et sa date de mise en place par rapport à l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP.**

Le tableau XIII présente le nombre de patients traités par un correcteur de TEP en fonction de la posologie de Risperdalconsta® LP.
En comparant le nombre de patients traités par un correcteur de TEP en fonction de la posologie de Risperdalconsta® LP à l'effectif global de chaque posologie de Risperdalconsta® LP, on obtient que :

- pour la posologie de 25 mg/14 jours, 19% des patients (5/27) sont traités par un correcteur de TEP ;
- pour la posologie de 37,5 mg/14 jours, 29% des patients (8/28) ;
- pour la posologie de 50 mg/14 jours, 40% des patients (70/176) ;
- pour la posologie 75 mg/14 jours, 50% des patients (1/2) ;
- et pour la posologie de 100 mg/14 jours, 75% des patients (3/4).

**Tableau XIII. Répartition des 87 patients traités par correcteur de TEP en fonction de leur posologie en Risperdalconsta® LP.**

| Posologie de Risperdalconsta LP (en mg/14 jours) | Patients traités par cTEP |
|---|---|
| 25 | 5 |
| 37,5 | 8 |
| 50 | 70 |
| 75 | 1 |
| 100 | 3 |
| Total | 87 |

#### 6.3.2.7.4. Co-prescriptions

**Risperdalconsta LP + Neuroleptique sédatif**

Les neuroleptiques utilisés plus pour leurs effets sédatifs que leurs effets antipsychotiques sont : la cyamémazine (Tercian®), la lévomépromazine (Nozinan®) et la loxapine (Loxapac®).

Parmi les 238 patients traités par Risperdalconsta® LP, 144 étaient également traités par un neuroleptique sédatif, soit 61% de l'ensemble des patients ; et principalement par la cyamémazine, 128 de ces 144 patients.

**Risperdalconsta LP + Neuroleptique (autre que sédatif)**

34 des 238 patients traités par Risperdalconsta® LP, soit 14%, étaient également traités par un autre neuroleptique (autre que sédatif).

L'analyse de ces co-prescriptions de neuroleptique montre que, 22 des 34 patients ont reçu de la rispéridone orale au long cours en association au Risperdalconsta® LP, soit 9% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN.

**Tableau XIV. Répartition des 34 patients en fonction du neuroleptique (autre que sédatif) associé au Risperdalconsta® LP**

| Neuroleptique (autre que sédatif) associé au Risperdalconsta® LP | Effectif |
|---|---|
| Risperdal® per os | 22 |
| Abilify® | 5 |
| Clopixol® AP | 2 |
| Haldol® | 2 |
| Zyprexa® | 2 |
| Solian® | 1 |
| Total | 34 |

Le tableau XV présente la répartition des patients dont le traitement associe de la rispéridone orale au long cours au Risperdalconsta® LP, en fonction de la posologie de rispéridone orale avant instauration du Risperdalconsta® LP.

Parmi les 22 patients ayant comme traitement l'association des 2 formes de rispéridone, 14 avaient une posologie supérieure à 6 mg/jour de rispéridone orale avant l'instauration du Risperdalconsta® LP.

**Tableau XV. Nombre de patients traités au long cours par une injection de Risperdalconsta® LP associée à de la rispéridone orale en fonction de la posologie de rispéridone orale avant instauration du Risperdalconsta® LP.**

| Posologie de rispéridone orale avant l'instauration du Risperdalconsta® LP | Patients traités par une injection de 50 mg/14jours de Risperdalconsta® LP + rispéridone orale |
|---|---|
| 2 mg/jour | 2 |
| 4 mg/jour | 4 |
| 5 mg/jour | 1 |
| 6 mg/jour | 6 |
| 8 mg/jour | 6 |
| 10 mg/jour | 1 |
| 12 mg/jour | 1 |
| Non connue | 1 |
| Total | 22 |

**Risperdalconsta LP + Normothymique**

Un normothymique a été co-prescrit au Risperdalconsta® LP chez 34 patients, soit 14% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN. Les normothymiques co-prescrits sont : du divalproate de sodium (Dépakote® ; retrouvé 21 fois), du valpromide (Dépamide® ; 7 fois), du valproate de sodium (Dépakine® soluté buvable ; 3 fois) et du lithium (Téralithe® ; 3 fois).

#### 6.3.2.7.5. Arrêt du Risperdalconsta® LP et traitement mis en place

L'arrêt du Risperdalconsta® LP est intervenu chez 93 patients sur 238, soit chez 39% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP.
2 patients ont vu leur traitement par Risperdalconsta® LP arrêté et un traitement par antidépresseur seul instauré.
Chez près de 50% des patients ayant reçu un traitement par neuroleptique ou normothymique suite à l'arrêt du Risperdalconsta® LP (45/91), un AP2G par voie orale a été instauré ; tandis qu'un autre NAP était mis en place chez 33 de ces patients (36%).
Parmi les 45 patients dont un traitement par AP2G (forme orale) est mis en place, 15 passent de la forme retard de rispéridone à la forme orale.

Parmi ces 93 patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté, 10 patients ont été remis par la suite sous Risperdalconsta® LP.

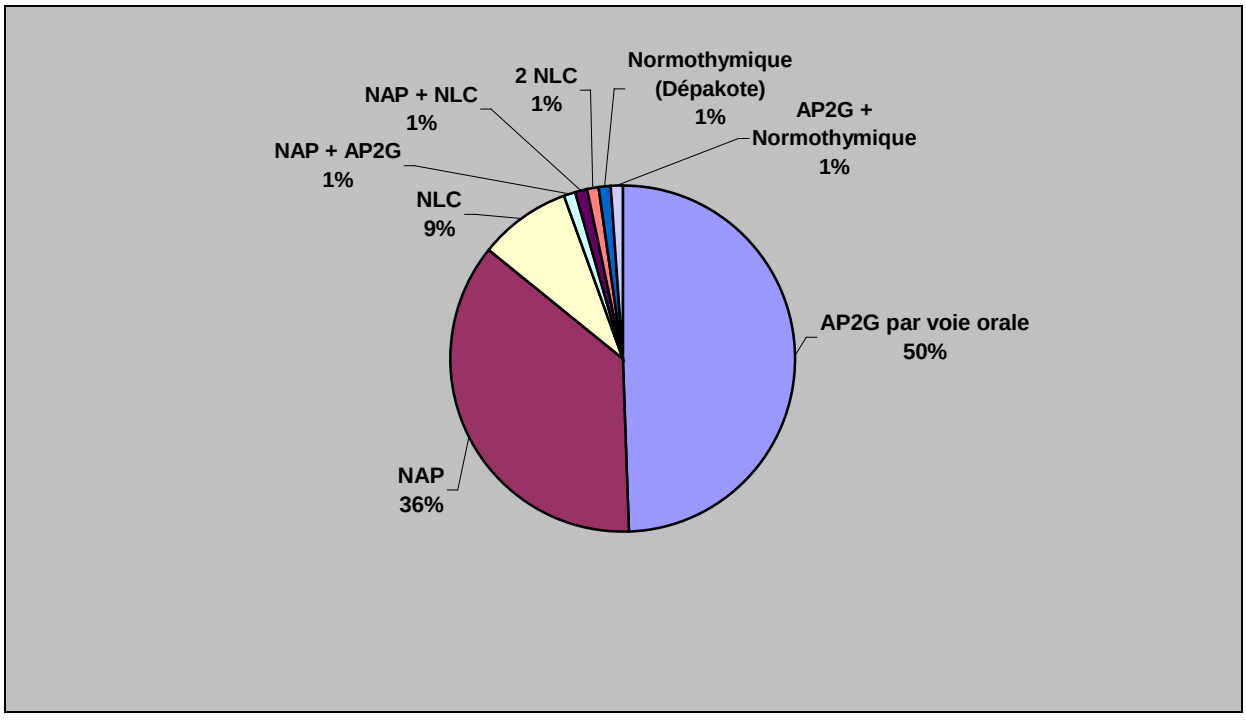



**Figure 20. Traitements mis en place chez les 91 patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté.**

**Tableau XVI. Traitements mis en place chez les 91 patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté.**

| Traitement mis en place après l'arrêt du Risperdalconsta® LP | Effectif |
|---|---|
| Haldol® Decanoas | 21 (23%) |
| Risperdal® per os | 15 (17%) |
| Zyprexa® | 12 (13%) |
| Solian® | 8 (9%) |
| Abilify® | 7 (8%) |
| Clopixol® AP | 7 (8%) |
| Haldol® | 5 (6%) |
| Clozapine® | 3 (3%) |
| Fluanxol® LP | 3 (3%) |
| Modecate® Retard | 2 (2%) |
| Clopixol® | 1 (1%) |
| Clopixol® AP + Dipiperon® | 1 (1%) |
| Dépakote® | 1 (1%) |
| Haldol® + Largactil® | 1 (1%) |
| Haldol® Decanoas + Zyprexa® | 1 (1%) |
| Loxapac® | 1 (1%) |
| Orap® | 1 (1%) |
| Risperdal® per os + Dépakote® | 1 (1%) |
| Total | 91 |

#### 6.3.2.7.6. Délai entre l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP et son arrêt.

Chez 48 des 93 patients (52%) dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté, cette interruption de traitement a eu lieu dans les 6 mois suivants l'instauration du traitement.
L'arrêt du traitement par Risperdalconsta® LP est intervenu 42 fois sur 93 (45%) entre 6 mois et 2 ans après son instauration, témoignant d'un traitement au long cours par Risperdalconsta® LP.

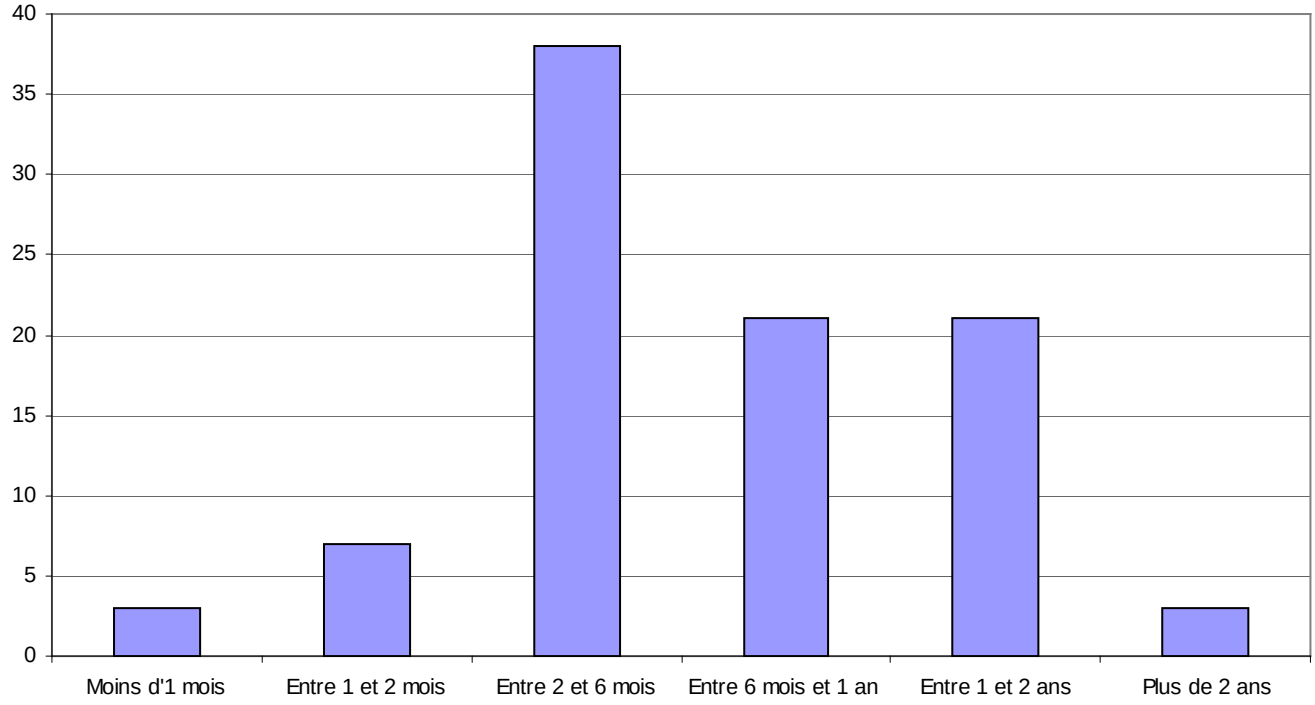



**Figure 21. Répartition des 93 patients en fonction du délai entre l'instauration du Risperdalconsta® LP et son arrêt.**

## 6.4. DISCUSSION

### 6.4.1. Consommation du Risperdalconsta LP au CPN

Le nombre d'unités de Risperdalconsta® LP administrées au CPN a été multiplié par 2,5 entre le deuxième semestre 2005 et le premier semestre 2008, passant de 127 unités administrées à 315. Au vu du prix unitaire de ce produit (90,57 € le flacon de 25 mg en 2008 ; 117,62 € celui de 37,5 mg et 141,17 € celui de 50 mg), cela s'est traduit par une augmentation de la part des neuroleptiques à action prolongée dans le budget médicament de la pharmacie du CPN. Ainsi, les NAP qui représentaient en 2004 3% du budget médicament, représentent aujourd'hui 18,9% de celui-ci ; augmentation uniquement due au Risperdalconsta® LP. La légère baisse du prix de ce médicament n'a pas compensé le nombre croissant d'unités administrées.
Toutefois, la baisse du prix d'autres médicaments et l'achat de médicaments génériques a permis une augmentation moindre du budget médicament de la pharmacie du CPN dans le même temps : il est passé de 340 600 € au premier semestre 2004 à 379 465 € au premier semestre 2008, soit une augmentation de 11,4%.

Cette augmentation du nombre de Risperdalconsta® LP consommés s'explique par le fait que c'est le premier antipsychotique de deuxième génération à exister sous une forme retard, mais également par la promotion qui en a été faite par le laboratoire. En 2005, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a ainsi remboursé plus de 100 000 boîtes de Risperdalconsta® LP (tous dosages confondus) pour un montant de plus de 17 millions d'euros.[61]

### 6.4.2. Recueil de données

Le recueil du nombre de patients ayant eu au moins une injection de Risperdalconsta® LP au CPN est exhaustif, car basé sur les relevés nominatifs des injections de Risperdalconsta® LP, relevés validés par le pharmacien ou l'interne en pharmacie lors de la dispensation de chaque flacon.

L'utilisation d'une méthode rétrospective pour la quête des données n'a pas permis d'être totalement exhaustif, malgré l'emploi de différents supports (relevés nominatifs, prescriptions informatisées) : ceci est lié à la complexité du recueil de données rétrospectif sur 3 ans. Ainsi, certaines données manquantes nous empêche d'exploiter l'ensemble de nos résultats. Une enquête prospective aurait été plus pertinente, à condition de définir au préalable les données à recueillir.

## 6.4.3. Du bon usage du Risperdalconsta® LP au CPN

### *6.4.3.1. Population cible*

Parmi les 238 patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN, on observe pratiquement autant d'hommes (54%) que de femmes (46%). Cependant, on constate que leur répartition en fonction de leur âge au moment de la première injection de Risperdalconsta® LP est différente. En effet, la proportion d'hommes traités par Risperdalconsta® LP est plus élevée entre 14 et 34 ans ; au-delà de 35 ans, celle des femmes devient alors plus élevée.
Ces chiffres peuvent être rapprochés du taux d'incidence de la schizophrénie en fonction de l'âge et du sexe : la schizophrénie est généralement d'apparition plus tardive chez la femme, mais les taux d'incidence cumulés en fonction du sexe semblent identiques sur la vie entière.

L'âge des patients, lors de leur première injection de Risperdalconsta® LP au CPN, varie de 14 à 85 ans, avec un âge moyen de 39 ans. L'âge moyen semble relativement tardif au regard des âges de survenue des pathologies traitées par le Rsiperdalconsta® LP : ceci peut s'expliquer par le fait que le Risperdalconsta® LP est utilisé en deuxième intention, une fois que la non observance du patient est constatée.

15 patients âgés de plus de 65 ans, soit 6% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP, ont reçu au moins une injection de Risperdalconsta® LP bien que son utilisation soit déconseillée chez les patients âgés (> 65 ans) déments.[57] En effet, une augmentation de la mortalité et du risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires) a été observée dans des essais contrôlés versus placebo réalisés avec de la rispéridone orale chez ce groupe spécifique de patients.
De manière anecdotique, 2 patients âgés de 14 ans ont été traités par Risperdalconsta® LP bien que ce médicament soit réservé à l'adulte : aucune étude avec du Risperdalconsta® LP n'a été réalisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

L'analyse des diagnostics, selon la CIM-10, des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN, montre que près de la moitié d'entre eux (49,2%) ont un diagnostic de schizophrénie et 71,9% un diagnostic de trouble mental de la catégorie F20-F29 (schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants). L'utilisation du Risperdalconsta® LP, selon les recommandations du RCP, dans le traitement des psychoses chroniques, en particulier des psychoses schizophréniques, est donc respectée plus de deux fois sur trois.

L'utilisation du Risperdalconsta® LP dans les autres troubles mentaux peut s'expliquer par la difficulté à poser un diagnostic arrêté en psychiatrie et par les indications de la rispéridone orale autres que les psychoses, telles que les épisodes maniaques aigus modérés à sévères (traitement à court terme), les troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques chez les enfants ainsi que les troubles du comportement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental.

#### *6.4.3.2. Nombre de patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN*

Lorsqu'on observe le nombre total de patients traités par Risperdalconsta® LP par semestre, on constate qu'il a augmenté entre le premier semestre 2005 et le premier semestre 2007 pour atteindre 70 à 80 patients traités par semestre ; alors que le nombre d'instaurations de traitement est resté stable pendant cette même période, autour de 34 patients par semestre. Etant donné que le Risperdalconsta® LP doit être prescrit aux patients non observant en vue de leur prise en charge en ambulatoire, le nombre d'instauration de traitement et le nombre de patients traités au CPN par semestre devraient être proches : les patients mis sous Risperdalconsta® LP compensant les patients sortant en ambulatoire sous Risperdalconsta® LP. La différence observée entre les instaurations de traitement et le nombre de traitements en cours correspond au nombre de patients traités au long cours par Risperdalconsta® LP au CPN.

On retrouve ces chiffres en observant le nombre d'injections de Risperdalconsta® LP par séjour. Ainsi, 33 patients ont reçu plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP au cours de leur séjour au CPN. L'analyse des modes d'hospitalisation de ces patients montre que 20 d'entre eux bénéficient d'injections de Risperdalconsta® LP au cours d'une prise en charge en hôpital de jour ou en accueil familial thérapeutique (AFT) ; 2 patients ont reçu plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP en alternant hospitalisation complète et hospitalisation de jour ; enfin, 11 de ces patients sont hospitalisés à temps complet dans des services de long séjour. Seules les prescriptions de Risperdalconsta® LP au long cours chez ces 11 patients ne semblent pas justifiées ; toutefois, le Risperdalconsta® LP, utilisé chez les patients non observants, peut également être utilisé pour les patients non coopérants, ce qui peut être le cas dans ces unités de soins.

Les patients recevant plus de 10 injections de Risperdalconsta® LP au CPN restent minoritaire : dans près de trois quart des séjours (72%) des patients ayant reçu au moins une injection de Risperdalconsta® LP au CPN, moins de 3 injections de Risperdalconsta® LP leur ont été administré. Ceci concorde avec l'utilisation qui

doit être faite du Risperdalconsta® LP : instauration du traitement au CPN puis prise en charge en ambulatoire.

#### *6.4.3.3. Traitement antérieur à la rispéridone*

Le traitement antérieur à la rispéridone est connu chez près de la moitié des 238 patients (46%). Parmi ces 110 patients, 74 étaient traités par un autre AP2G par voie orale (olanzapine, amisulpride ou aripiprazole) et 19 par un NAP (décanoate d'halopéridol, décanoate de zuclopenthixol, palmitate de pipotiazine ou décanoate de flupentixol).
Ceci est conforme aux consensus d'experts.[21],[22],[65].En effet, l'utilisation d'une forme retard d'un antipsychotique de deuxième génération est recommandée lorsqu'un patient en fait la demande (patient recevant usuellement un AP2G par voie orale), lorsqu'un patient a des troubles extrapyramidaux avec un NAP conventionnel ou quand un patient rechute en raison d'une mauvaise observance avec son traitement par AP2G par voie orale.

#### *6.4.3.4. Instauration du traitement par Risperdalconsta LP*

##### 6.4.3.4.1. Première dose de Risperdalconsta LP

On constate que près de trois quart (74%) des patients reçoivent une injection de 50 mg de Risperdalconsta® LP lors de leur première administration, ce qui correspond à une posologie de rispéridone par voie orale avant mise sous Risperdalconsta® LP comprise entre 4 et 6 mg par jour (Tableau IV) : ceci est donc en accord avec la posologie optimale usuelle de la rispéridone orale, qui est de 4 à 8 mg par jour.[54]

6 patients ont reçu une dose supérieure à 50 mg de Risperdalconsta® LP lors de la première administration ce qui est contraire au RCP : la posologie maximale recommandée est de 50 mg toutes les deux semaines ; la posologie de 75 mg toutes les deux semaines a été étudiée au cours du développement clinique et n'a pas montré d'avantage clinique par rapport à la posologie de 50 mg toutes les deux semaines.[62],[63]

Pour 94% des patients (224/238), il a été possible de comparer la dose de Risperdalconsta® LP lors de la première injection à la posologie de rispéridone par voie orale avant instauration du traitement par Risperdalconsta® LP.
On observe un respect strict du tableau d'équivalence posologique entre les deux formes de rispéridone dans seulement 36% des cas.

Toutefois, il est à noter qu'une modification du RCP est intervenue en juin 2006 suite à des cas de résurgences de délires ou d'hallucinations, et d'échec thérapeutiques. Cette modification a notamment consisté en un changement de ce tableau d'équivalence posologique et l'introduction d'une posologie maximale de rispéridone par voie orale (6 mg/jour) au-delà de laquelle le passage au Risperdalconsta® LP n'est pas recommandé.
On constate cependant que 30 patients (13%) ont bénéficié d'un passage au Risperdalconsta® LP malgré une posologie de rispéridone orale supérieure à 10 mg/jour.

Si on prend en compte la posologie optimale usuelle de la rispéridone orale (comprise entre 4 et 8 mg/jour), et que l'on accepte que pour ces posologies une injection de 50 mg toutes les deux semaines peut être réalisée, alors le chiffre du respect de l'équivalence posologique passe à 65%.

Chez 39 des 224 patients (17%) dont la première dose de Risperdalconsta® LP ne respecte pas le tableau d'équivalence posologique du RCP, on remarque que cette dose est inférieure à ce qu'elle aurait dû être. Ceci peut se traduire cliniquement par une résurgence des délires ou des hallucinations.

##### 6.4.3.4.2. Existence d'un chevauchement entre les deux formes de rispéridone et sa durée

Pour 94% de l'ensemble des patients (223/238), l'existence ou non d'un chevauchement entre les deux formes de rispéridone, après l'instauration du Risperdalconsta® LP a été connue : un chevauchement entre ces deux formes a été observé chez 88% de ces 223 patients.
La durée totale de ce chevauchement a pu être déterminé chez 112 patients. Pour près de la moitié de ces patients (49%), cette durée a été comprise entre 21 et 30 jours, soit la durée recommandée dans le RCP modifié en 2006 (durée recommandée du chevauchement entre les deux formes de rispéridone : 3 à 4 semaines).
Chez un quart de ces 112 patients (26%), la durée du chevauchement n'a pas excédé 20 jours : ceci pouvant se traduire par une concentration plasmatique de rispéridone infrathérapeutique (le pic de concentration plasmatique de la fraction active du Risperdalconsta® LP est atteint entre la 4$^{ème}$ et la 5$^{ème}$ semaine après l'injection) et une résurgence des délires et des hallucinations.
Chez l'autre quart de ces patients, la durée du chevauchement entre les deux formes de rispéridone est supérieure à 30 jours (durée maximale à 112 jours) : l'équilibre obtenu par la co-prescription des deux formes chez des patients à haut risque de décompensation peut expliquer une lente diminution des doses de rispéridone orale jusqu'à son arrêt total.

### *6.4.3.5. Au cours du traitement par le Risperdalconsta LP*

#### 6.4.3.5.1. Modifications de posologie du Risperdalconsta® LP et temps écoulé entre l'instauration du traitement et cette modification de posologie

52 patients des 238 traités par Risperdalconsta® LP au CPN, soit 22% d'entre eux, ont bénéficié d'un ajustement de posologie, ajustement qui a concerné autant d'augmentation que de diminution de posologie. On constate que ces modifications de posologie concernent principalement les patients traités par 50 mg de Risperdalconsta® LP toutes les 2 semaines lors de leur première injection (34 des 52 patients dont la posologie a été modifiée). Toutefois, ce plus grand nombre de modifications de posologie chez les patients traités à la posologie de 50 mg toutes les 2 semaines n'a pas de signification particulière : il est dû au plus grand nombre de patients dont la posologie de Risperdalconsta® LP, lors de l'instauration du traitement, est de 50 mg toutes les 2 semaines.

77% de ces modifications de posologie de Risperdalconsta® LP (40/52) sont intervenues dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement et 31% (16/52) ont eu lieu lors des 2 premiers mois de traitement. Le RCP recommande une réévaluation de la posologie initiale de Risperdalconsta® LP après 4 semaines de traitement effectif tandis que l'étude de Eerdekens a montré que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques était obtenu à partir de la 4$^{ème}$ injection (= à partir de la 7$^{ème}$ semaine de traitement).[59] Ceci peut entraîner un modification de posologie non nécessaire et, en cas d'augmentation, l'apparition de troubles extrapyramidaux.

#### 6.4.3.5.2. Traitements associés au Risperdalconsta® LP

**Correcteur de troubles extrapyramidaux (cTEP)**
Un correcteur de TEP est associé au Risperdalconsta® LP chez un peu plus d'un tiers de l'ensemble des patients (37%). Toutefois, seuls 31 patients (13%) ont été mis sous correcteur de TEP après l'instauration du Risperdalconsta® LP. Ce chiffre de 13% de patients nécessitant l'instauration d'un correcteur de TEP au cours du traitement par Risperdalconsta® LP est proche de celui de 8% rencontré dans la littérature.[66]

L'apparition de TEP avec la rispéridone est dose-dépendant. Ainsi, le pourcentage de patients nécessitant un correcteur de TEP était de 19% dans le groupe Risperdalconsta® LP 25mg et de 40% dans le groupe Risperdalconsta® LP 50 mg :

ces pourcentages étaient respectivement de 23% et 34% lors de l'étude à long terme de 12 mois réalisée par Fleischhacker et al. en 2003.[62]

**Neuroleptique (autre que sédatif)**
Bien que ce ne soit pas recommandé, le Risperdalconsta® LP est associé à un autre neuroleptique chez 34 des 238 patients. En effet, la monothérapie antipsychotique doit être privilégiée, et en présence de critères de résistance (échec de 2 neuroleptiques + durée de la maladie supérieure à 2 ans), l'instauration de la clozapine doit être réalisée.

Chez 22 de ces 34 patients, la rispéridone par voie orale est associée au long cours au Risperdalconsta® LP. L'intérêt d'une telle association au long cours peut être discutée. En effet, la rispéridone orale peut être associée temporairement au Risperdalconsta® LP en cas d'exacerbations des symptômes psychotiques.
L'analyse de la posologie de rispéridone orale, avant instauration du Risperdalconsta® LP chez ces 22 patients, montre que pour 14 d'entre eux celle-ci était supérieure ou égale à 6 mg/jour. L'association des 2 formes de rispéridone peut donc permettre l'équilibration de patients dont la posologie de rispéridone par voie orale, avant instauration du Risperdalconsta® LP, est élevée.

**Normothymique**
Chez 34 patients, un normothymique a été associé au Risperdalconsta® LP. Dans le consensus d'experts concernant le traitement de la schizophrénie et paru en 1999, le valproate est indiqué en traitement adjuvant au neuroleptique en cas de violence/agression ou d'agitation/excitation.[21] Toutefois, la prescription d'un normothymique peut également faire suspecter un trouble bipolaire : la fonction du Risperdalconsta® LP est alors la prévention des accès maniaques.

#### 6.4.3.5.3. Arrêt du Risperdalconsta® LP

Le traitement par Risperdalconsta® LP a été interrompu chez 39% de l'ensemble des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN (93/238). La moitié de ces patients se voyait alors instaurer un traitement par un AP2G par voie orale et un tiers (36%) par un NAP conventionnel.
Le retour à une prescription de neuroleptique par voie orale peut être envisagée lorsque le psychiatre juge que son patient est assez stabilisé.
Le changement de NAP est quant à lui équivoque d'une mauvaise tolérance du patient au traitement ou d'une inefficacité du traitement.

Lorsque l'on considère la durée du traitement par Risperdalconsta® LP avant son arrêt, on constate que cet arrêt se produit dans les six premiers mois de

traitement pour la moitié des patients (52%) : ce fait est plutôt en faveur d'une inefficacité du traitement ou de sa mauvaise tolérance par le patient. En effet, l'instauration d'un NAP se fait dans le cadre du traitement d'une psychose chronique et sa prescription n'est opportune que dans la perspective d'une chimiothérapie prolongée au moins six mois (délai d'apparition de l'effet thérapeutique). Une étude complémentaire auprès des prescripteurs serait nécessaire pour connaître les raisons de l'arrêt du Risperdalconsta® LP.

Globalement, les prescriptions du Risperdalconsta® LP sont conformes au RCP et aux différentes recommandations : ses indications sont respectées dans 72% des cas, la logique d'instauration du Risperdalconsta® LP est respectée, le tableau d'équivalence posologique et les recommandations de chevauchement sont suivis par les prescripteurs. Toutefois, les modifications de posologie du Risperdalconsta® LP sont précoces, de même que son arrêt.

### 6.4.4. Perspectives

La validation des prescriptions de Risperdalconsta® LP au CPN avant chaque dispensation est motivée par son prix unitaire élevé et sa part croissante dans le budget médicament de la pharmacie, mais aussi par ses modalités de conservation (entre +2°C et +8°C) et d'utilisation particulières (forme à reconstituer, tableau d'équivalence posologique, durée recommandée de chevauchement des formes orale et retard). Cette validation consiste à l'heure actuelle à vérifier : l'existence d'un traitement par rispéridone orale avant instauration de la forme retard, la posologie de Risperdalconsta® LP, le délai entre 2 injections, l'absence de neuroleptique (autre que sédatif) associé.

Pour un meilleur usage de ce médicament au CPN, les indications du Risperdalconsta® LP retenues au CPN devraient être définies avec les psychiatres. Ainsi, l'indication du Risperdalconsta® LP pourrait être mentionnée par le prescripteur et contrôlée par le pharmacien. Il est à noter que les hôpitaux psychiatriques ne sont pas soumis à la Tarification à l'Activité (T2A), ni au contrat de bon usage ; un tel système permettrait sans doute de palier à ces manques.
Lors d'une instauration de traitement, l'équivalence posologique entre les formes orale et retard de rispéridone pourrait être vérifiée, ainsi que la durée de chevauchement de ces deux formes lorsque cela est possible.
Pour toute modification de posologie précoce, un avis pharmaceutique pourrait être envoyé au prescripteur, lui rappelant le délai d'action du Risperdalconsta® LP et l'intérêt de la durée de chevauchement dans la prévention des résurgences des délires et des hallucinations.

Le nombre d'injections réalisées au CPN pourrait être surveillé et la justification de son emploi au long cours pour des patients hospitalisés demandée. En effet, différentes études pharmaco-économiques ont montré un taux coût-efficience en faveur de la rispéridone à libération prolongée versus olanzapine par voie orale ou décanoate d'halopéridol, ceci étant du à la réduction du taux d'hospitalisation des patients traités par Risperdalconsta® LP en ambulatoire : pour des patients hospitalisés, ce taux est en défaveur du Risperdalconsta® LP, les coûts de traitement et d'hospitalisation s'additionnant.

Enfin, suite à la modification du conditionnement du Risperdalconsta® LP depuis le mois de septembre 2008, il pourrait s'avérer intéressant de présenter cette modification aux unités de soins et de rappeler les étapes critiques de la préparation de la seringue de Risperdalconsta® LP, notamment la remise en suspension avant l'injection au patient (phénomène de sédimentation de la suspension dans la seringue), celle-ci conditionnant la dose réellement administrée au patient.

# CONCLUSION

Classiquement, les neuroleptiques à action prolongée constitue le traitement de référence du patient schizophrène non observant. En mars 2005, la rispéridone à libération prolongée (RisperdalConsta® LP), premier antipsychotique de deuxième génération à action prolongée, a été commercialisée, combinant ainsi les avantages d'un neuroleptique à action prolongée à ceux d'un antipsychotique de deuxième génération et modifiant les conditions de prise en charge du patient schizophrène non observant.

Un bilan de l'utilisation de ce produit au CPN a été réalisé sur une période de 39 mois. Dans un premier temps, la part du RisperdalConsta® LP dans le budget médicament du CPN a été évaluée : elle a augmenté entre 2005 et 2008 et représente actuellement 16% de ce budget.
D'autre part, l'évaluation des prescriptions du RisperdalConsta® LP a été effectuée en tenant compte des recommandations d'utilisation de ce produit. D'avril 2005 à juin 2008, 238 patients ont reçu au moins une injection de RisperdalConsta® LP au CPN. Parmi eux, 72% étaient traités pour un trouble mental de la catégorie F20-F29 (schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants) et 49% pour schizophrénie : ce qui est en conformité avec les indications du RCP du RisperdalConsta® LP.
Usuellement, le RisperdalConsta® LP est instauré en vue d'une prise en charge en ambulatoire. Le RisperdalConsta® LP a été utilisé au long cours au CPN chez 33 des 238 patients. Lors de l'instauration du traitement, l'équivalence posologique entre rispéridone per os et le RisperdalConsta® LP ainsi que la durée de chevauchement entre les deux formes de rispéridone ont été conformes au RCP du RisperdalConsta® LP chez un peu plus de la moitié des patients. La prescription d'un correcteur de TEP au cours du traitement par RisperdalConsta® LP a eu lieu chez 37% des patients, mais seuls 13% ont bénéficié d'une instauration de traitement par correcteur de TEP. L'arrêt du RisperdalConsta® LP a eu lieu chez 93 des 238 patients et pour 50% d'entre eux dans les six premiers mois de traitement par RisperdalConsta® LP : une mauvaise tolérance au traitement et/ou son inefficacité peuvent être en cause.
Le bon usage d'un traitement par neuroleptique à action prolongée est d'autant plus important qu'il diminue le risque de rechute chez des patients schizophrènes non observants.

Cependant, il est important de garder à l'esprit que la seule utilisation d'un neuroleptique retard n'est pas suffisante pour réduire le risque de survenue d'une éventuelle nouvelle décompensation psychotique. En effet, la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est non seulement pharmacologique, mais aussi psychologique et sociale.

# BIBLIOGRAPHIE


1. WHO. Schizophrenia. www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/, consulté le 26 août 2008.

2. Fédération Française de Psychiatrie. Conférence de consensus. Stratégies Thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques; 13 et 14 janvier 1994 ; Paris.

3. Saoud M., d'Amato T. La Schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements. Paris : Masson ; 2006.

4. Fédération Française de Psychiatrie. Conférence de consensus. Schizophrénies débutantes :diagnostic et modalités thérapeutiques ; 23 et 24 janvier 2003. Paris.

5. Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10/ICD-10. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. Descriptions Cliniques et Directives pour le Diagnostic. Paris : Masson ; 1993.

6. American Psychiatric Association. MINI DSM-IV-TR. Critères diagnostiques (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris, 2004.

7. Jablenski A. Epidemiology of schizophrenia: An european perspective. Schizophr. Bull. 1986;12:52-73.

8. McGrath J., Saha S., Welham J., et coll. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant statut and methodology. BMC Medecine 2004;2(13):1-22.

9. Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch. Gen. Psychiatry 1988;45(2):189-92.

10. Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., et coll. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2004;61(8):774-80.

11. Susser E.S., Lin S.P. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Arch. Gen. Psychiatry 1992 ;49(12) :983-8.

12. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W., et coll. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Arch. Gen. Psychiatry 1996 ;53(1) :25-31.

13. Hoek H.W., Brown A.S., Susser E. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1998;33(8):373-9

14. McCreadie R.G. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypothesis. Br. J. Psychiatr. 1997;170:334-7

15. Hollister J.M., Laing P., Mednick S.A. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. Arch. Gen. Psychiatry 1996 ;53(1) :19-24

16. Eaton W.W., Mortensen P.B., Frydenberg M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. Schizophr. Res. 2000 ; 43(2-3) :117-23.

17. Barbato A. Schizophrenia and public health. WHO, Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, Geneva; 1996

18. Gunderson J.G., Frank A.F., Katz H.M., et coll. Effects of psychotherapy in schizophrenia: II. Comparative outcome of two forms of treatment. Schizophr. Bull. 1984 ;10(4) :564-98

19. Pilling S., Bebbington P., Kuipers E., et coll. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. Psychol. Med. 2002 ; 32(5) :763-82.

20. Pilling S., Bebbington P., Kuipers E., et coll. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. Psychol. Med. 2002 ; 32(5) :783-91.

21. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Schizophrenia 1999. J. Clin. Psychiatry 1999 ; 60 (suppl 11)

22. American Psychiatric Association. Pratice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Part A: Treatment Recommandations for Patients with Schizophrenia. www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideChapToc_6.aspx, consulté le 27 août 2008.

23. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et psychiatrie. Paris : Elsevier ; 2004.

24. Ice R. Long-term compliance. Phys. Ther. 1985 ; 65(12°) :1832-9

25. Applebaum P.S., Crissot T. Assessing patient's capacities to consent to treatment. N. Engl. J. Med. 1988; 319:1635-8

26. Zagury D. Clinique, éthique et mutations sociales. Inform. Psychiatr. 1998 ; 74(1) :47-56

27. Larose D. Les habitudes de consommation de psychotropes chez les personnes agées. Sante Ment. Que. 1996 ;21(1) :291-4

28. Palazzolo J., Lachaux B. Entre compliance et liberté : le témoignage d'un patient. Encephale 1999 (b) ;25(6) :667-71.

29. Weiden P.J., Zygmunt A. Assessment of non-compliance in schizophrenia. J. Pract. Psy. Behav. Health 1997 ;3(1) :106-10.

30. Reynaud M., Malarewicz A. La souffrance de l'homme. Luçon : Albin Michel ; 1996.

31. Plouznikoff M. Voir ou écouter. Rev. Fr. Psy. Psychol. Med. 1997 ;10 :54-5.

32. Lieberman J.A. Compliance issues in primary care. J. Clin. Psychiatry 1996 ;57 suppl 7:76-82.?

33. Palazzolo J., Chabannes J.P. La compliance : du point de vue du patient. Inform. Psychiatr. 1998 ;14(10) :1017-20.

34. Young J.L., Spitz R.T., Hillbrand M., Daneri G. Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments and prospects. J. Am. Acad. Psychiatry Law 1999;27(3):426-44.

35. Ruscher S.M., de Wit R., Mazmanian D. Psychiatric patients' attitudes about medication and factors affecting non-compliance. Psychiatr. Serv. 1997 ;48 :82-5.

36. Fenton W.S., Blyler C.R., Heinssen R.K. Determinants of medication compliance in schizophrenia : empirical and clinical findings. Schizophr. Bull. 1997 ;23 :637-51.

37. Cuffel B.J., Alford J., Fisher E.P. Awareness of illness in schizophrenia and outpatient treatment adherence. J. Nerv. Ment. Dis. 1996 ;184(11) :653-9.

38. Teevan S. Drug information on mindinfoline. Open Mind 1995;82:6-7.

39. Seltzer A., Roncari I., Garfinkel P. Effect of patient education on medication compliance. Can. J. Psychiatry 1980 ;25(8):638-45.

40. Birchwood M. Early intervention in schizophrenia: theoretical background and clinical strategies. Br. J. Clin. Psychol. 1992 ;31 :257-78.

41. Blaska B. The myriad medication mistakes in psychiatry: a consumer's view. Hosp. Commun. Psychiatry 1990 ;41 :993-8.

42. Hansen T.E., Casey D.E., Hoffman W.F. Neuroleptic intolerance. Schizophr. Bull. 1997 ;23 :567-82.

43. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. J. Clin. Psychopharmacol. 1990 ;10 :12-21.

44. Wojcik J.D., Falk W.E., Fink J.S. A review of 32 cases of tardive dystonia. Am. J. Psychiatry 1991;148:1055-9.

45. Ginestet D., Kapsambelis V. Thérapeutique Médicamenteuse des Troubles Psychiatriques de l'Adulte. Paris : Flammarion ; 1996.

46. Hoge S.K., Appelbaum P.S., Lawlor T., Beck J.C., Litman R., Greer A. A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. Arch. Gen. Psychiatry 1990;47(10):949-56.

47. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. J. Clin. Psychiatry 2003 ;64 :598-604.

48. Mukherjee S., Decina P., Bocola V. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. Compr. Psychiatry 1996 ;37 :68-73.

49. Nasrallah H.A. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. Psychoneuroendocrinology 2003 ;28 :83-96.

50. Jibson M.D., Tandon R. New atypical antipsychotic medications. J. Psychiatr. Res. 1998 ;32(3-4) :215-28 ;

51. Vindreau C., Ginestet D. Neuroleptiques à action prolongée. In : Colonna L., Petit M., Lépine J.P. Dictionnaire des neuroleptiques. Paris : J.b. baillière, 1989, p. 243-248.

52. Girard M., Granier F., Gardes J.P. L'étude des concentrations des neuroleptiques à action prolongée dans le traitement des psychoses chroniques. Sem. Hop. Paris 1985;60:929-33.

53. Johnson D.A., Wright N.F. Drug prescribing for schizophrenia outpatients on depot injections. Br. J. Psychiatry 1990 ;156 :827-34.

54. Vidal 2008 : le dictionnaire. 84$^{e}$ éd. Paris : Ed. du Vidal, 2008, 2632 et 325p.

55. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C., Ayuso Gutierrez J.L., Brunello N. Fleischhacker W.W, et al.. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. Eur. Neuropsychopharmacol. 1998;8:55-66.

56. Bouhours P., Levron J.C. Rispéridone : de la pharmacologie à la clinique. La lettre du pharmacologue 1997 ;11 Suppl 10 :32-44

57. Risperdalconsta® LP. Brochure scientifique. Laboratoires Janssen-Cilag, 2005

58. Chue P. Risperidone long-acting injection. Expert Rev. Neurotherapeutics 2003;3(4):435-46.

59. Eerdekens M., Van Hove I., Remmerie B., Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. Schizophr Res 2004;70(1):91-100.

60. Mannaert E., Bouhours P., Levron J.C. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state, comparison with oral administration. Fund. Clin. Pharmacol. 2004;18(2):229.

61. Prescrire Rédaction. Risperidone injectable LP:modifications du RCP minimes au regard des risques. Rev. Prescrire 2006 ;26(278) :815.

62. Fleischhacker W.W, Eerdekens M., Karcher K., Remington G., Llorca P.M., Chrzanowski W., et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. J Clin Psychiatry 2003;64: 1250-1257.

63. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P., Keith S.J., Lesem M., Karcher K. Long-acting injectable risperidone : efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2003;160: 1125-1132.

64. Bloch Y, Mendlovic S., Strupinsky S., Altshuler A., Fennig S., Ratzoni G. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia : do they hurt? J. Clin. Psychiatry 2001;62(11):855-9.

65. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction : methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry 2003 ;64 Suppl. 12 : 5-19.

66. Swainston Harrison T., Goa K. L. Long-acting risperidone : a review of its use in schizophrenia. CNS Drugs 2004;18(2) :113-132.

67. Tribolet S. Vocabulaire de santé mentale. Paris : Editions de santé; 2006.

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Critères diagnostiques de la schizophrénie [5],[6] ..... 11
Tableau II. Effets secondaires des neuroleptiques (adapté de Jibson et Tandon[50]) ..... 54
Tableau III. Neuroleptiques à action prolongée (NAP) disponibles en France.[54],[55] ..... 61
Tableau IV . Equivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et le Risperdalconsta® LP ..... 67
Tableau V. Répartition des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe. ..... 78
Tableau VI. Diagnostics (selon la CIM-10) des patients traités par Risperdalconsta LP au CPN ..... 81
Tableau VII. Répartition des patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe. ..... 83
Tableau VIII. Traitement antérieur à la rispéridone per os chez 110 des 238 patients ayant reçu par la suite du RisperdalConsta® LP au CPN entre 2005 et 2008. ..... 87
Tableau IX. Répartition des patients en fonction de la dose de RisperdalConsta LP lors de la première injection..... 89
Tableau X. Dose de RisperdalConsta® LP lors de la première injection en fonction de la posologie de rispéridone per os avant instauration du RisperdalConsta® L.P. ..... 91
Tableau XI. Répartition des 112 patients en fonction de la durée de chevauchement entre les 2 formes de rispéridone. ..... 93
Tableau XII. Posologie modifiée de RisperdalConsta® LP en fonction de la dose de la première injection de RisperdalConsta® LP. ..... 94
Tableau XIII. Répartition des 87 patients traités par correcteur de TEP en fonction de leur posologie en Risperdalconsta® LP. ..... 98
Tableau XIV. Répartition des 34 patients en fonction du neuroleptique (autre que sédatif) associé au Risperdalconsta® LP ..... 99
Tableau XV. Nombre de patients traités au long cours par une injection de Risperdalconsta® LP associée à de la rispéridone orale en fonction de la posologie de rispéridone orale avant instauration du Risperdalconsta® LP. .....100
Tableau XVI. Traitements mis en place chez les 91 patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté. .....102

# LISTE DES FIGURES


Figure 1 : Stratégies thérapeutiques biologiques lors du premier épisode et des épisodes aigus ultérieures en l'absence des critères de résistance.[3] ..... 28
Figure 2 : Stratégies thérapeutiques biologiques en présence des critères de résistance ..... 29
Figure 3. Formule chimique de la rispéridone ..... 62
Figure 4. Modélisation de la dégradation des microsphères dans le temps .... 64
Figure 5. Simulation comparant les profils plasmatiques, à l'équilibre, de RisperdalConsta LP® et de la rispéridone oral (Mannaert et al. 2004) ... 66
Figure 7. Pourcentage des consommations en valeurs par rapport au budget médicaments du CPN par semestre entre 2004 et 2008. ..... 76
Figure 8. Consommation du Risperdalconsta® LP en quantité et par semestre au CPN entre 2005 et 2008. ..... 77
Figure 9. Répartition des patients traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe. ..... 79
Figure 10. Répartition des patients schizophrènes traités par Risperdalconsta® LP au CPN par classes d'âge et en fonction de leur sexe. ..... 83
Figure 11. Nombre d'instaurations de traitement versus nombre de traitements par Risperdalconsta® Lpau CPN par semestre de 2005 à 2008. ..... 84
Figure 12. Nombre total d'injections de RisperdalConsta® LP par patient au CPN entre 2005 et 2008. ..... 85
Figure 13. Nombre d'injections de RisperdalConsta® LP par séjour entre 2005 et 2008 au CPN. ..... 86
Figure 14. Traitement antérieur à la rispéridone per os chez 110 des 238 patients ayant reçu par la suite du Risperdalconsta® LP au CPN entre 2005 et 2008 ..... 88
Figure 15. Présence d'un chevauchement rispéridone per os-Risperdalconsta® LP lors de l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP. ..... 92
Figure 16. Durée de chevauchement rispéridone orale-RisperdalConsta® LP.. 93
Figure 17. Répartition des 52 patients en fonction du délai entre l'instauration du Risperdalconsta® LP et le changement de dosage. ..... 95
Figure 18. Association ou non d'un correcteur de TEP au Risperdalconsta® LP. ..... 96
Figure 19. Association ou non d'un correcteur de TEP au Risperdalconsta® LP, et sa date de mise en place par rapport à l'instauration du traitement par Risperdalconsta® LP. ..... 97
Figure 20. Traitements mis en place chez les 91 patients dont le traitement par Risperdalconsta® LP a été arrêté. .....101
Figure 21. Répartition des 93 patients en fonction du délai entre l'instauration du Risperdalconsta® LP et son arrêt. .....103

# LEXIQUE [67]

**Aboulie :** Perte de l'initiative motrice. Diminution de la volonté, fréquemment observée chez les psychasthéniques, les dépressifs et les obsessionnels. L'aboulie entraîne l'hésitation, la lenteur et l'indécision. Cette difficulté ou impossibilité du choix et de la décision résulte non d'une altération des opérations intellectuelles comme dans le cas de la confusion mentale ou de la démence mais d'une inhibition et d'un blocage affectif chez le sujet, par ailleurs lucide. Elle doit être distinguée de l'apathie, l'apragmatisme et l'inertie.

**Akathisie** : Impossibilité de rester assis ou allongé, immobile ; ce besoin de mouvement est en rapport avec une atteinte du système extrapyramidal. Il peut s'agir par exemple d'un effet indésirable des neuroleptiques.

**Akinésie** : Absence ou pauvreté du mouvement. Diminution de la motilité volontaire et automatique en rapport avec une lésion neurologique (syndrome parkinsonien) ou un trouble psychiatrique (la stupeur).

**Ambivalence (dissociative)** : Attitude affective, caractéristique de la schizophrénie, comportant simultanément à l'égard d'un même objet, l'émergence de tendances contradictoires de haine et d'amour, de crainte et de désir, de fuite et de recherche

**Anhédonie :** Perte de la capacité à éprouver du plaisir.

**Anosognosie** : Méconnaissance d'une maladie (du grec nosos) ou d'une infirmité ; par exemple , ignorance de l'hémiplégie gauche par un sujet qui souffre d'une lésion de l'hémisphère mineur et attribue l'hémicorps paralysé à une autre personne, couchée dans son lit (syndrome d'Anton Babinski).

**Apragmatisme** : Tendance à l'inertie caractérisée par l'incapacité à effectuer complètement des actions nécessitant une certaine coordination alors qu'elles peuvent être conçues (différence avec l'anarchie des actes du confus et du dément) et commencées (différence avec l'aboulie) et qu'il n'existe aucune lésion neurologique (différence avec les apraxies). S'observe dans la schizophrénie où il est à l'origine de l'incurie notamment.

**Athétose :** Trouble de la motricité caractérisé par des mouvements involontaires, incoordonnés, de grande amplitude, lents et ondulants (à type d'enroulements), affectant surtout les extrémités des membres mais aussi le cou, la langue, le faciès. Souvent associé à un syndrome choréique (voir : chorée), donnant un syndrome choréo-athétosique.

**Autisme** : Repli sur soi. Perte du contact vital avec la réalité. Le terme est souvent utilisé pour désigner des formes de psychose infantile. Chez l'adulte schizophrène, l'autisme désigne l'incapacité à établir des relations avec autrui, un manque de réciprocité sociale ou émotionnelle, un hermétisme. Toute sa vie mentale est polarisée sur son monde intérieur.

**Camptocormie** : Elle consiste en une incurvation de la colonne vertébrale avec flexion des hanches due à la contracture de muscles paravertébraux (plicature du tronc). Synonyme : camptorachis.

**Catatonie** : Syndrome psychomoteur grave caractérisé par l'alternance de phases d'immobilité avec forte résistance à la mobilisation passive, et de phases de passivité avec persévération des attitudes imposées (catalepsie) et reproduction en écho des mimiques, paroles et gestes de l'interlocuteur. Cet état s'observe dans certaines séquelles d'encéphalites ou après certaines prises de substances (pharmacocatatonie) mais surtout dans la schizophrénie.

**Chorée :** Trouble moteur caractérisé par des mouvements brusques, saccadés, imprévisibles, touchant un ou plusieurs segments corporels. Ce mouvement involontaire est facilité par l'émotion, l'attention, l'activité motrice à distance. Il est atténué par l'isolement et disparaît dans le sommeil.

**Délirante (idée) :** Idée fausse, sans fondement, à laquelle le sujet attache une foi absolue, non soumise à la preuve et à la démonstration, non rectifiable par le raisonnement. Voir délire

**Délire** : Trouble du contenu de la pensée caractérisé par une permanence d'idées centrées sur le même thème (exemple délire de la persécution, délire de la jalousie…), ou avec des thèmes multiples (délire polymorphe). Ces idées, sous tendues par un ou plusieurs mécanismes, peuvent s'organiser selon une logique ou rester sans liens immédiats entre elles.
Sur le plan psychopathologique le délire dans la psychose est un mode d'accès à une réalité propre, distinct de la réalité commune. Il est une construction psychique à caractère défensif. Selon Freud le délire est une « tentative de guérison ».

**Dyskinésie :** Mouvements anormaux et involontaires d'origine neurologique ou médicamenteuse. Leur observation en psychiatrie est liée aux effets indésirables des neuroleptiques. On distingue : la dyskinésie aiguë ( hyperextension du cou, plafonnement du regard, crise oculogyres, trismus, spasmes des membres), l'hyperkinésie (augmentation du mouvement à type de tasikinésie ou akathisie), les dyskinésies tardives (mouvements involontaires permanents particulièrement de la région bucco-linguo-faciale).

**Dystonie :** Trouble du tonus musculaire entraînant des attitudes involontaires parfois douloureuses (torticolis), des spasmes. Elle peut être iatrogène (voir dyskinésie). La dystonie neurovégétative est une modification du tonus par exagération des composantes sympathique et parasympathique.

**Dysthymie (psychose)** : Forme clinique de schizophrénie évoluant par accès périodiques sur un mode maniaco-dépressif.

**Emoussement affectif** : Diminution de l'affectivité. Disparition de l'expression émotionnelle. Le sujet semble peu sensible, dépourvu de tact. Ce trouble de l'émotivité s'observe dans le syndrome dépressif où il s'associe à des troubles conatifs, perte des centres d'intérêt, une anhédonie, une anesthésie affective et douloureuse. Il s'observe aussi dans le syndrome démentiel.

**Hallucination** : Perception sans objet, c'est à dire en l'absence de stimulus extérieur de l'organe sensoriel concerné. On la distingue de l'illusion qui est la perception déformée d'un objet réel. Deux grands types d'hallucinations sont décrites :

- les hallucinations psychiques caractérisées par l'absence de caractère sensoriel,
- les hallucinations psychosensorielles impliquant un ou plusieurs organes sensoriels : hallucinations auditives, visuelles, olfactives,…

**Hallucinatoire chronique (psychose)** : Délire chronique comportant une très grande richesse hallucinatoire : voix injurieuses et menaçantes, sensations douloureuses produites à distance, odeurs toxiques…La personnalité peut être longtemps respectée. Son apparition est souvent tardive chez la femme (en période ménopausique) et plus précoce chez l'homme (30-40 ans)

**Hébéphrénie** : Forme clinique de la schizophrénie, marquée par un refus hargneux de communiquer, l'absence ou la pauvreté du délire, l'importance de la discordance, le caractère imprévisible et brutal des comportements. Cette forme apparaît habituellement chez le sujet jeune (adolescent)

**Hyperkinétique** : Le plus souvent utilisé pour qualifier l'état psychomoteur de certains enfants instables, agités, turbulents, incapables d'une attention soutenue et de la conservation d'une attitude, ou d'une position déterminée du corps.

**Hypertonie** : Augmentation du tonus musculaire. L'hypertonie plastique se manifeste par l'aptitude à conserver les attitudes imprimées passivement aux membres. Elle peut s'observer dans la catalepsie ou dans le syndrome Parkinsonien ou syndrome extrapyramidal. Dans l'hypertonie spastique, les mouvements imposés rencontrent une résistance dont l'intensité s'accroît avec le degré d'étirement, à l'origine d'un caractère élastique (le membre reprend sa position initiale dès qu'on le lâche). Cette hypertonie spastique s'observe dans le syndrome pyramidal.

**Incurie** : Absence de soins dans l'hygiène, ou dans une activité. Abandon des pratiques d'hygiène et des tâches ménagères élémentaires conférant à un individu et son habitation un caractère de saleté repoussante.

**Inhibition** : En psychiatrie, suspension ou entrave involontaire, d'un comportement sous l'effet d'une émotion, d'une idée parasite ou délirante.

**Inertie** : Absence d'activité et d'initiative ne dépendant pas d'un manque de stimulations de l'ambiance

**Mélancolie** : Dépression profonde de l'humeur marquée par :

- l'inhibition psychomotrice avec perte de l'initiative, prostration, bradypsychie, apragmatisme, incurie
- la douleur morale avec désespoir
- les idées délirantes mélancoliques (indignité, culpabilité, autoaccusation, ruine, incurabilité)
- le risque suicidaire élevé

**Opisthotonos** : Contracture musculaire soudaine et prolongée concernant la musculature axiale à l'origine d'une hyperextension du tronc et de la nuque. S'observe dans la crise dystonique du syndrome extrapyramidal.

**Paranoïa :** Terme générique regroupant :

- Un trouble de la personnalité marquée par une psychorigidité, une méfiance, une surestimation de soi et sous-estimation des autres, un orgueil démesuré, une fausseté de jugement, une susceptibilité, une tendance à l'autoritarisme, une absence d'autocritique.
- Délire chronique bien systématisé, cohérent, clair et communicable, manifestant une agressivité importante liée à des idées de persécution, de préjudice, de tromperie, de dépossession, de revendication,..

**Paraphrénie** : Délire chronique assez bien systématisé, comportant une conservation de la lucidité et de l'adaptation au réel, contrastant avec des élaborations délirantes extravagantes, avec thèmes fantastiques, cosmiques ou féeriques. Le mécanisme délirant prévalent est l'imagination.

**Parkinson (maladie de)** : Dégénérescence du corps strié et du locus niger, atteignant généralement les sujets de plus de 50 ans, qui se caractérise par un tremblement au repos(disparaissant lors de l'exécution d'un mouvement volontaire), une akinésie, et par une rigidité musculaire de type extrapyramidal. Parfois accompagnée de troubles cognitifs et associée à une démence, la maladie de Parkinson est liée à un déficit du système dopaminergique du cerveau.

**Psychose** : Terme générique désignant un ensemble de maladies mentales caractérisées par un rapport à la réalité commune différent de la norme requise pour une adaptation sociale : on distingue les psychoses aiguës (bouffée délirante, psychose puerpérale, syndrome confusionnel) et les psychoses chroniques (schizophrénie, psychose hallucinatoire chronique, paraphrénie, paranoïa))

En psychanalyse, structure psychique distincte de la névrose. La genèse de la structure psychotique est en rapport avec l'absence d'opération Œdipienne pendant la petite enfance.

**Retrait :** Eloignement du monde et des zones conflictuelles pour des raisons affectives, par déception, échec, frustration, sans que cela implique un trouble psychique.

Synonyme de repli sur soi

**Tasikinésie** : Besoin incoercible de mouvement se traduisant fréquemment par un piétinement sur place, ou la marche. Souvent associée à l'akathisie.

**Trismus** : Contracture permanente des muscles masticateurs aboutissant à une ouverture irréductible de la bouche avec une protrusion de la langue. Il peut être d'origine périphérique, mettant en jeu un mécanisme réflexe (accidents de la dent de sagesse). S'observe classiquement dans la crise dystonique ou dyskinésie aiguë (effet neurologique indésirable des neuroleptiques).

**Vol de la pensée :** Phénomène hallucinatoire : le sujet a la conviction qu'on devine et dérobe ses propres pensées

**Xerostomie** : Sensation de sécheresse buccale. Synonymes : hypoptyalisme, hyposialie

**N° d'identification : 3144**

**TITRE**

# EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE RISPERIDONE A LIBERATION PROLONGEE (RISPERDALCONSTA LP®) AU CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY ENTRE 2005 ET 2008

**Thèse soutenue le 20 novembre 2008**

**Par Alexandre DELFOUR**

**RESUME :**

Les neuroleptiques à action prolongée constitue le traitement de référence du patient schizophrène non observant. En mars 2005, la rispéridone à libération prolongée (RisperdalConsta® LP), premier antipsychotique de deuxième génération à action prolongée, a été commercialisée, combinant ainsi les avantages d'un neuroleptique à action prolongée à ceux d'un antipsychotique de deuxième génération et modifiant les conditions de prise en charge du patient schizophrène non observant.
L'objectif de ce mémoire est de réaliser une évaluation des prescriptions de Risperdalconsta® LP depuis sa mise à disposition des services de soins au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN).
Le recueil des informations s'est fait à partir des relevés nominatifs de dispensation du Risperdalconsta® LP, des prescriptions informatisées et du dossier médical des patients.
Le bilan d'utilisation de ce médicament au CPN a été réalisé sur une période de 39 mois. La part du RisperdalConsta® LP dans le budget médicament du CPN a été évaluée : elle a augmenté entre 2005 et 2008 et représente actuellement 16% de ce budget. L'évaluation des prescriptions de RisperdalConsta® LP a été effectuée en tenant compte des recommandations d'utilisation de ce produit. D'avril 2005 à juin 2008, 238 patients ont reçu au moins une injection de RisperdalConsta® LP au CPN. Parmi eux, 72% étaient traités pour un trouble mental de la catégorie F20-F29 (schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants) et 49% pour schizophrénie : ce qui est en conformité avec les indications du RCP du RisperdalConsta® LP. Le RisperdalConsta® LP a été utilisé au long cours au CPN chez 33 des 238 patients. Lors de l'instauration du traitement, l'équivalence posologique entre rispéridone per os et le RisperdalConsta® LP ainsi que la durée de chevauchement entre les deux formes de rispéridone ont été conformes au RCP du RisperdalConsta® LP chez un peu plus de la moitié des patients. La prescription d'un correcteur de TEP au cours du traitement par RisperdalConsta® LP a eu lieu chez 37% des patients, mais seuls 13% ont bénéficié d'une instauration de traitement par correcteur de TEP. L'arrêt du RisperdalConsta® LP a eu lieu chez 93 des 238 patients et pour 50% d'entre eux dans les six premiers mois de traitement par RisperdalConsta® LP.
Le bon usage d'un traitement par neuroleptique à action prolongée est d'autant plus important qu'il diminue le risque de rechute chez des patients schizophrènes non observants. Cependant, il est important de garder à l'esprit que la seule utilisation d'un neuroleptique retard n'est pas suffisante pour réduire le risque de survenue d'une éventuelle nouvelle décompensation psychotique. En effet, la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est non seulement pharmacologique, mais aussi psychologique et sociale.

**MOTS CLES : Schizophrénie – Observance - Neuroleptique à action prolongée (NAP) - rispéridone à libération prolongée**

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|---|---|---|
| **Melle Anne MANGIN** | **Pharmacie du Centre Psychothérapique de Nancy (CPN)** | **Expérimentale** ☒<br>**Bibliographique** ☐<br>**Thème** 3 |

**Thèmes** **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
**3 – Médicament** **4 – Alimentation – Nutrition**
**5 - Biologie** **6 – Pratique professionnelle**