



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**LA QUALITE DE PRESCRIPTION DES
CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES
ASSOCIES AUX ANTIPSYCHOTIQUES**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 janvier 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Guillaume BARTOIS**
né le 12 septembre 1986 à Toul (54)

Membres du Jury

Président : M. Bertrand RIHN, Professeur

Juges : M. André GIESENFELD, Pharmacien Hospitalier, Hôpitaux de Brabois
M. Jean-Pierre KAHN, Professeur – Chef de Service, Hôpitaux de Brabois
M. Thierry MONTAUT, Praticien Hospitalier, Hôpitaux de Brabois
M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ☒	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ☒	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☒	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☒	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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 ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur Bertrand RIHN

Professeur

Pour avoir accepté de présider le jury chargé d'évaluer ce travail,

Pour votre intérêt envers ce dernier, et votre patience dans sa relecture et sa correction,

Pour votre soutien et votre aide,

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

A Monsieur André GIESENFELD

Pharmacien Hospitalier

Pour avoir accepté de diriger ce travail,

Pour votre aide, votre patience et vos conseils,

Pour m'avoir inclus dans l'enquête dont il sera mention ici,

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Jean-Pierre KAHN

Professeur – Chef de Service

Pour ces quelques mois de stage dans votre service, qui m'ont permis de réaliser ce travail,

Pour avoir accepté de juger ce travail,,

Pour votre intérêt envers celui-ci, et votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A Monsieur Thierry MONTAUT

Praticien Hospitalier

Pour faire partie du jury évaluant mon travail,

Pour avoir dirigé le groupe de travail ayant réalisé cette enquête, au fil des réunions,

Pour votre disponibilité aujourd'hui,

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A Monsieur Gabriel TROCKLE

Maître de Conférences

Pour votre présence aujourd'hui,

Pour votre intérêt envers mon travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes parents,

Pour votre soutien indéfectible tout au long de ces années, malgré les embûches et les découragements. Les années à venir seront probablement plus sereines. Merci pour tout.

A Carole,

Pour me supporter depuis déjà 23 ans. Il t'en a fallu, de la patience. Mais je tiens à rappeler que, « fort heureusement, l'incident n'a fait aucune victime ».

A Emilie,

Pour ton amour et ta patience, ta présence réconfortante et indispensable, ta bonne humeur en toute circonstance, et ta joie de vivre. Reste toujours comme ça. Nous irons loin, tous les deux !

A ma famille,

D'ici et de Vichy. Malgré le peu d'occurrences où l'on peut se retrouver, chaque moment passé ensemble est, et restera toujours, un plaisir. Merci pour tout.

A mes amis, et notamment :

Ilan, Lucile, Isabelle, Olivier, Lisa, Marie(s), Nicolas, Steven, Romain, et tous les autres

Pour ces années de fac qui resteront dans ma mémoire.

Alex, David, Amélie, Baptiste, Dyno

Pour les débats enflammés, et pour ce qu'il en restera.

Audrey

Les choses ont fait que tu n'as jamais été bien loin, depuis déjà un bon nombre d'années ... Pourvu qu'il en soit ainsi encore longtemps.

A Mme Breit et Mme Vincent

Pour ces années (déjà nombreuses !) de travail avec vous, au fil des stages, des étés, des samedis, puis au quotidien ; pour votre gentillesse, votre humour, votre patience. Merci pour tout !

A Adeline

Travailler avec toi est un réel plaisir !

Sommaire

Introduction..... p 1

Chapitre 1 : Les Antipsychotiques

1. Aspects historiques	p 3
1.1. La chlorpromazine.....	p 3
1.2. La réserpine.....	p 5
1.3. L'avènement des antipsychotiques	p 6
1.4. Définition de Delay et Deniker	p 8
1.5. Les antipsychotiques "atypiques"	p 9
2. Anatomie des voies dopaminergiques centrales	p 10
2.1. La voie mésolimbique et l'hypothèse dopaminergique des symptômes positifs des psychoses.....	p 11
2.2. La voie mésocorticale.....	p 12
2.3. La voie nigrostriée.....	p 13
2.4. La voie tubéro-infundibulaire	p 14
3. Pharmacologie des neuroleptiques	p 15
3.1.1. Mécanisme essentiel : l'antagonisme dopaminergique D2.....	p 15
3.2. Le « dilemme neuroleptique »	p 18
3.3. Conséquences sur un traitement à long terme	p 19
3.4. Autres mécanismes pharmacologiques	p 20
3.4.1. Le blocage cholinergique muscarinique	p 20
3.4.2. Autres propriétés pharmacologiques	p 21
3.5. Pharmacologie des « neuroleptiques atypiques ».....	p 22
3.5.1. Définition.....	p 22

3.5.2. Propriétés pharmacologiques	p 22
3.5.2.1. L'antagonisme sérotoninergique-dopaminergique	p 22
3.5.2.2. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie nigrostriée	p 23
3.5.2.3. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie mésocorticale	p 25
3.5.2.4. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie tubéro-infundibulaire	p 26
3.5.2.5. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie mésolimbique	p 26
3.5.3. Une famille thérapeutique hétérogène	p 27
3.5.3.1. La clozapine	p 29
3.5.3.2. La rispéridone.....	p 32
3.5.3.3. L'olanzapine	p 33
4. Effets cliniques indésirables.....	p 35
4.1. Effets indésirables hors symptômes extrapyramidaux.....	p 36
4.2. Effets indésirables extrapyramidaux	p 38
4.2.1. Les antipsychotiques classiques.....	p 37
4.2.1.1. Les syndromes précoces	p 39
4.2.1.2. Le parkinsonisme	p 40
4.2.1.3. La pathologie intriquée (hyperkinésies, akathisies, tasinésies).....	p 41
4.2.1.4. Les dyskinésies tardives	p 42
4.2.2. Les antipsychotiques « atypiques »	p 43
4.2.3. Pharmacologie des effets indésirables extrapyramidaux.....	p 43
4.2.3.1. L'akinésie initiale.....	p 44
4.2.3.2. Les hyperkinésies précoces.....	p 45
4.2.3.3. Le parkinsonisme	p 45
4.2.3.4. Les pathologies intriquées	p 45
4.2.3.5. Les dyskinésies tardives	p 46
5. Conclusion du chapitre	p 47

Chapitre 2 : Autres médicaments inducteurs de troubles extrapyramidaux

1.	Les Neuroleptiques « cachés »	p 48
1.1.	Définition.....	p 48
1.2.	Les antihistaminiques H1	p 48
1.3.	Les antiémétiques	p 49
1.4.	Deux hypnotiques	p 50
1.5.	Conclusion	p 50
2.	La trimétazidine	p 51
2.1.	Présentation	p 51
2.2.	Données chimiques et pharmacologiques.....	p 51
2.3.	Importance de la consommation	p 52
2.4.	Indications thérapeutiques	p 52
2.5.	Présentations	p 52
2.6.	Evaluation clinique	p 53
2.7.	Effets indésirables	p 54
2.7.1.	Profil historique.....	p 54
2.7.2.	Troubles extrapyramidaux	p 54
3.	Les inhibiteurs calciques	p 56
3.1.	Le diltiazem	p 56
3.1.1.	Indications thérapeutiques	p 56
3.1.2.	Effets extrapyramidaux décrits	p 57
3.1.3.	Chimie	p 57
3.2.	Le vérapamil	p 58
3.2.1.	Indications thérapeutiques	p 58
3.2.2.	Effets extrapyramidaux décrits	p 58
3.3.	L'amlodipine.....	p 58
3.3.1.	Indications thérapeutiques	p 58

3.3.2.	Effets extrapyramidaux décrits	p 59
3.4.	La flunarizine	p 59
3.4.1.	Données chimiques et pharmacologiques.....	p 59
3.4.2.	Indication thérapeutique	p 60
3.4.3.	Effets extrapyramidaux décrits	p 60
3.5.	Conclusion	p 61
4.	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	p 61
4.1.	Indications thérapeutiques	p 62
4.2.	Effets extrapyramidaux décrits	p 63
4.2.1.	Dystonies aiguës.....	p 63
4.2.2.	Akathisies	p 63
4.2.3.	Syndromes parkinsoniens	p 64
4.2.4.	Dyskinésies tardives	p 64
4.3.	Facteurs de risque	p 64
4.3.1.	L'âge du patient	p 64
4.3.2.	La durée de traitement	p 65
4.3.2.1.	Aggravation d'une maladie de Parkinson	p 65
4.3.3.	Interactions médicamenteuses.....	p 66
4.3.4.	Autres facteurs de risque	p 66
4.4.	Incidence de ces effets indésirables	p 66
4.5.	Mécanismes pharmacologiques invoqués.....	p 67
4.6.	Conclusion	p 67
5.	Conclusion du chapitre	p 68

CHAPITRE 3 : LES CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES

1.	Les différents correcteurs utilisés	p 69
2.	Les spécialités	p 69
3.	Les indications selon Autorisations de Mise sur le Marché	p 70
4.	Contre-indications	p 71
5.	Effets indésirables	p 71
5.1.	Effets atropiniques périphériques	p 71
5.2.	Effets atropiniques centraux.....	p 72
5.3.	Potentiel d'abus des anticholinergiques.....	p 72
5.3.1.	Définition et cadre juridique	p 73
5.3.2.	Abus d'anticholinergiques	p 74
5.3.2.1.	Abus chez les patients psychotiques	p 75
5.3.2.2.	Abus chez les toxicomanes	p 77
6.	Interactions médicamenteuses	p 77
6.1.	Association avec d'autres anticholinergiques.....	p 78
6.2.	Association avec le lisuride	p 78
6.3.	Association avec d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (hors lisuride)	p 79
7.	Conclusion du chapitre	p 80

Chapitre 4 : Evaluation des Pratiques Professionnelles

1.	Définition	p 81
2.	Cadre réglementaire	p 81
3.	Méthodes utilisables : exemple des approches par comparaison	p 83
3.1.	L'audit clinique	p 84
3.1.1.	Définition.....	p 84
3.1.2.	Démarche générale.....	p 84
3.1.3.	Déroulement	p 85
3.1.3.1.	Choix du thème	p 85
3.1.3.2.	Choix des critères	p 86
3.1.3.3.	Choix de la méthode de mesure	p 86
3.1.3.4.	Recueil des données	p 88
3.1.3.5.	Analyse des résultats	p 88
3.1.3.6.	Plan d'actions d'amélioration et réévaluation.....	p 89
3.2.	L'audit clinique ciblé	p 90
3.2.1.	Définition.....	p 92
3.2.2.	Démarche générale	p 90
4.	Conclusion du chapitre	p 91

Chapitre 5 : Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques

1.	Présentation de l'article initial	p 92
1.1.	Cadre réglementaire	p 92
1.2.	Démarche générale.....	p 92
1.3.	Constitution du groupe de travail.....	p 93
1.4.	Choix du thème	p 93
1.5.	Référentiel de pratique de prescription et algorithme	p 94
1.6.	Recueil des données	p 96
1.7.	Critères : résultats et analyses	p 97
1.8.	Conclusion.....	p 99
2.	Démarche d'Evaluation des Pratiques Professionnelles dont il est question dans ce travail.....	p 101
2.1.	Cadre de la démarche	P 101
2.2.	Méthode choisie	P 106
2.3.	Déroulement de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles.....	P 106
2.3.1.	Choix du thème	p 106
2.3.2.	Choix des critères.....	p 110
2.3.3.	Choix de la méthode de mesure	P 138
2.3.4.	Recueil des données	P 143
2.3.5.	Analyse des résultats	P 144
2.3.6.	Plan d'action d'amélioration et réévaluation	P 149
3.	Conclusion du chapitre et adaptation potentielle à l'exercice officinal.....	P 152

Chapitre 6 : Différents outils existant de « qualité officinale »

1.	Introduction	P 154
2.	Meddispar	P 154
3.	La formation PRAQ (Pharmacien Responsable de l'Assurance-Qualité)	P 157
3.1.	Apport de la formation	P 157
3.2.	Intérêt de la formation.....	P 158
3.3.	La formation en chiffres	P 159
3.4.	La formation AQEO	P 159
4.	Le projet EQO (Evaluation de la Qualité en Officine).....	P 159
5.	Le Guide d'Assurance Qualité Officinale.....	P 161
5.1.	Objectif du Guide	P 162
5.2.	Champ d'application du Guide.....	P 162
5.3.	Mode d'emploi du Guide	P 163
5.4.	Réponses aux questions du Guide	P 163
5.5.	Organisation du Guide	P 164
5.6.	Apport du Guide.....	P 167
6.	Conclusion du chapitre	p 167
Conclusion		p 169
ANNEXES.....		p 170
BIBLIOGRAPHIE.....		p 174

Table des Illustrations

1.	Figure 1 : Noyau phénothiazine	p 3
2.	Figure 2 : Structure de la chlorpromazine	p 3
3.	Figure 3 : Plant de <i>Rauwolfia serpentina</i>	p 5
4.	Figure 4 : Structure de la réserpine	p 6
5.	Figure 5 : Structure de l'halopéridol	p 7
6.	Figure 6 : Voies dopaminergiques mésolimbique et mésocorticale.....	p 11
7.	Figure 7 : Voie dopaminergique nigrostriée	p 14
8.	Figure 8 : Blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques	p 16
9.	Figure 9 : Structure de la clozapine	p 30
10.	Figure 10 : Structure de la rispéridone	p 32
11.	Figure 11 : Structure de l'olanzapine	p 34
12.	Figure 12 : Structure chimique de la trimétazidine	p 51
13.	Figure 13 : Structure chimique de la flunarizine	p 51
14.	Figure 14 : Structure du diltiazem	p 57
15.	Figure 15 : Structure de la clozapine	p 57
16.	Figure 16 : Roue de la Qualité.....	p 83
17.	Figure 17: Algorithme de prescription	p 96
18.	Figure 18: Document d'aide à la prescription	p 100

Table des Annexes

- i. Référentiel utilisé lors de l'enquête

- ii. Questionnaire utilisé lors de l'étude de dossiers – recto

- iii. Questionnaire utilisée lors de l'étude de dossiers - verso

- iv. Fiche d'aide à la prescription des correcteurs réalisée à l'issue de l'action

GLOSSAIRE

Akathisie : Peut se définir comme l'impossibilité pour le patient de rester assis, de rester au repos. Associe des éléments subjectifs, par exemple sensation désagréable pour le patient d'agitation intérieure, de mal-être et d'angoisse au repos, et objectifs, comme la production de mouvements stéréotypiques et répétitifs, et la difficulté à rester assis.

Akinésie : Se définit comme la difficulté pour le patient, voire l'impossibilité, d'initier ou de réaliser des mouvements volontaires.

Anthelminthique : Se dit d'une substance capable de lutter contre les pathologies entraînées par les helminthes, au sens large, ces derniers étant un ensemble de vers parasite pouvant être hébergés par l'Homme ou l'animal.

Anticholinergique : Fait référence dans ce travail à toute substance capable de bloquer les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, et ainsi d'empêcher l'action de cette dernière sur lesdits récepteurs. Afin de rendre la lecture plus agréable, des termes synonymes sont employés, tels que *atropinique*, *parasympholytique*, ou *correcteur* uniquement pour désigner la classe thérapeutique en question.

Antipsychotique : Désigne dans ce travail toute substance capable de s'opposer aux symptômes rencontrés dans les maladies psychotiques. Recouvre ainsi les termes usuels de « neuroleptique », lorsque employé pour décrire une classe thérapeutique, et de « neuroleptiques atypiques », qui semble être un contresens, étant donné que les antipsychotiques dits atypiques se démarquent des molécules classiques par un éloignement, justement, des propriétés neuroleptiques.

Atropinique : voir *Anticholinergique*.

Chorée : Maladie neurologique se caractérisant par la survenue irrésistible de mouvements brusques, irréguliers, affectant tout ou partie du corps.

Choréo-athétose : Combinaison de la chorée et de l'athétose, cette dernière étant définie par un mouvement non coordonné, involontaire, et non contrôlé des membres et, dans une moindre mesure, du tronc et du visage. Ce mouvement, lent et sinueux, évoque l'attitude d'un reptile.

Correcteur : voir *Anticholinergique*.

Eclampsie : Complication sérieuse de la grossesse, pouvant survenir avant, pendant ou au décours de l'accouchement, notamment caractérisée par l'apparition de convulsions.

Extrapyramidal : Qui appartient ou fait référence aux circuits cortico-spinaux autres que pyramidaux qui jouent un rôle dans la production motrice.

Neuroleptique : Désigne dans ce travail la propriété d'une molécule à, étymologiquement, « laisser le nerf derrière elle », c'est-à-dire, entre autres, à induire des manifestations neurologiques à type d'effets extrapyramidaux. Consulter à ce sujet la section 1.4 du chapitre 1.

Opisthotonos : Contracture musculaire généralisée, concernant principalement les muscles extenseurs, entraînant une incurvation du corps vers l'arrière et une extension des membres.

Parasympatholytique : voir *Anticholinergique*.

Réflexe naso-palpébral : Fermeture des paupières à la percussion de la racine du nez.

Tasikinésie : Se définit comme l'impossibilité totale pour le patient de résister à l'initiation d'un mouvement, notamment la marche, d'où une incapacité à rester au repos, et une incapacité à demeurer sur place.

Trismus : Contraction involontaire, prolongée et douloureuse des muscles de s mâchoires, entraînant une limitation, voire une impossibilité, de l'ouverture de la bouche.

Liste des Abréviations et Acronymes

5HT : 5-Hydroxy-Tryptamine

AAQTE : Association Assurance Qualité Thérapeutique et Evaluation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale

APA : *American Psychiatric Association*

AQEO : Assurance Qualité par l'Equipe Officinale

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Club Inter Pharmaceutique

CKS : *Clinical Knowledge Summaries*

CMP : Centre Médico-Psychologique

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DIM : Département d'Information Médicale

DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition*

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

EQO : Evaluation de la Qualité Officinale

HAS : Haute Autorité de Santé

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

Meddispar : Médicaments à Dispensation Particulière

NHS : *National Health Service*

NICE : *National Institute for Clinical Excellence*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PORT : *Patient Outcomes Research Team*

PRAQ : Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMM : Revue de Morbidité et de Mortalité

RMO : Références Médicales Opposables

URL : *Uniform Resource Locator*

INTRODUCTION

La quasi-totalité des secteurs d'activité est aujourd'hui concernée par les questions de qualité, et le domaine de la santé ne fait pas exception. Tous les professionnels, quel que soit leur mode d'exercice, sont concernés. Médecins, pharmaciens, libéraux, salariés, la notion de qualité est prise en compte à tous les niveaux de la chaîne des soins. Dans ce contexte, le pharmacien officinal est entièrement impliqué dans la mise en place d'une dynamique d'évaluation et d'amélioration de la qualité de ses pratiques professionnelles.

Le cadre réglementaire et législatif n'est pas encore totalement posé, à l'heure actuelle. Cependant, des outils existent et sont à la disposition de l'officiel soucieux de la qualité de ses pratiques. Et l'exemple venu d'autres professionnels, notamment issus du milieu hospitalier peut se révéler très instructif, et devenir une source d'inspiration judicieuse pour la mise en place d'outils d'évaluation de la qualité.

L'objet de ce travail est la description d'une action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, à laquelle nous avons participé au cours de notre cinquième année hospitalo-universitaire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, lors d'un passage dans le Service de Psychiatrie et Psychologie Clinique du Professeur Jean-Pierre KAHN, au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy. De l'initiation du projet jusqu'à l'évaluation des mesures correctives proposées à l'issue de l'action initiale, presque deux ans après le début du travail, nous avons suivi et nous sommes fortement impliqués dans cette action, afin d'en comprendre les mécanismes et la dynamique. Cette démarche nous a amené à réfléchir à une éventuelle mise en pratique au niveau officinal.

Cette action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles s'est déroulée de Novembre 2007 à Juin 2009, en incluant l'évaluation des mesures correctives proposées.

Nous allons donc décrire cette action, portant sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques de première et de seconde génération. Pour comprendre également les bases pharmacologiques du travail mené, nous commencerons par un rappel concernant les antipsychotiques et les autres médicaments potentiellement inducteurs de troubles

extrapyramidaux. Il nous faudra alors présenter les médicaments au centre de notre étude, les correcteurs anticholinergiques, ou antiparkinsoniens, de ces troubles extrapyramidaux.

Viendra ensuite le temps d'envisager les différents cadres réglementaires et méthodologiques concernant l'Évaluation des Pratiques Professionnelles, pour ensuite présenter l'enquête au centre de notre travail. Nous formulerons ensuite des hypothèses quant à une éventuelle adaptation à l'exercice officinal, et ferons un rapide tour d'horizon de divers "outils-qualité" déjà existant en officine.

Chapitre 1 : Les Antipsychotiques

1. Aspects historiques

Les moyens disponibles avant 1950 pour traiter les états psychotiques étaient extrêmement pauvres et limités : on disposait, en tout et pour tout, de quelques bromures et barbituriques, du chloral, et de quelques « méthodes de choc » sur lesquelles nous ne nous étendrons pas ici. Dans ce contexte, l'inauguration de l'ère de la psychopharmacologie constitua, pour les psychotiques et les soignants, une véritable révolution. Ce tournant historique et chimique fut rendu possible par l'avènement presque simultané de deux molécules, développées de façon indépendante (1).

1.1. La chlorpromazine

La première de ces deux molécules "miraculeuses" fut la chlorpromazine. Synthétisée en 1950 par Charpentier, au sein de la firme Rhône-Poulenc, elle reçut le numéro de code 4560 RP, et appartient à la famille chimique des phénothiazines, en référence au noyau de sa structure organique, auxquelles on souhaitait des effets anthelminthiques, qu'elles n'eurent pas.

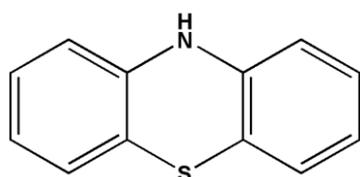


Figure 1 : Noyau phénothiazine (153)
(CAS 92-84-2)

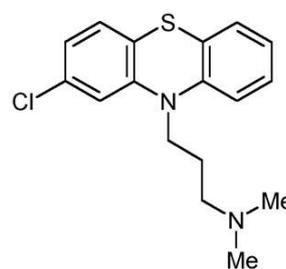


Figure 2 : Structure de la chlorpromazine
(CAS 50-53-3) (154)

Halpern et Ducrot distinguèrent cependant bientôt parmi elles un puissant antihistaminique H1 : la prométhazine. Ses effets sédatifs, observés nettement chez l'Homme et perçus comme un effet indésirable, orientèrent vers la recherche d'activités psychotropes (1).

Les premières expérimentations sur l'animal du 4560 RP furent menées par Courvoisier, Julou et Koetschel (1). Courvoisier et Julou, pharmacologues, avaient inclus dans leurs batteries d'épreuves de sélection un test de réalisation résolument simple, l'épreuve de la traction. Elle consistait à déterminer le temps que mettait une souris, agrippée par ses deux pattes antérieures à un fil tendu horizontalement à une trentaine de centimètres au-dessus du plan de la paille pour, dans une tentative de rétablissement, toucher ce fil avec une de ses pattes postérieures. Chez toutes les souris témoins, il fallait moins de dix secondes. Chez celles traitées par le 4560 RP, cela demandait un temps beaucoup plus long. Parfois même, rien ne se passait. Ce n'était pourtant le fait ni d'une anesthésie générale, ni d'un sommeil, ni d'une relaxation musculaire. Les animaux demeuraient dans un état rappelant celui « d'un trapéziste épuisé qui ne pourrait effectuer un ultime rétablissement » (1). On comprit plus tard que cet état singulier résultait de la conjonction d'une sédation et d'un état d'indifférence psychomotrice.

En ces temps où la production scientifique était plutôt rare, et le cercle des neuropsychopharmacologues très réduit, l'information circulait bien. Ainsi, Henri Laborit eut l'idée d'adjoindre cette substance au cocktail qu'il perfusait aux femmes atteintes d'éclampsie. Dès février 1952 (3), il décrit les effets psychiques généraux de cette molécule, et mena les premières études à son sujet en anesthésiologie. Elle fut à l'origine de sa carrière de neurophysiologiste, et lui permit d'obtenir le prix Albert Lasker pour la recherche médicale en 1957 (170).

En mai 1952, Jean Delay et Pierre Deniker spécifièrent et démontrèrent ces effets psychiques généraux dans le cadre des psychoses (4), en administrant la molécule à leurs patients psychotiques de l'hôpital Sainte-Anne, à Paris. Ils mirent ainsi en évidence l'originalité du profil de la chlorpromazine, et suggérèrent son intérêt thérapeutique potentiel. La même année, ce médicament devint donc le premier neuroleptique : la chlorpromazine fut mise sur le marché, sous le nom de spécialité Largactil®. Moins de deux ans se seront ainsi écoulés entre la synthèse de la molécule et sa commercialisation.

On peut, en outre, remarquer que la France est à l'origine des neuroleptiques, autant pour leur synthèse (Charpentier) et pour la mise en évidence d'un profil comportemental singulier chez l'animal (Courvoisier, Ducrot et Julou) que pour la caractérisation d'une efficacité en clinique humaine dans des situations pathologiques variées (Laborit, Delay, Deniker).

1.2. La réserpine

Les fondations de « l'empire neuroleptique » remontent cependant plus loin, et se trouvent dans une autre région géographique. En effet, dès 1931, Gananath Sen et Kartick Chandra Bose (5) relatèrent l'intérêt des extraits d'une Apocynacée des régions tropicales de l'Inde, entre autres, *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz, 1877, dans certaines affections, à savoir l'hypertension artérielle et les accès maniaques. Sur le moment, cette première publication, dans une revue indienne, n'eut aucun retentissement notable.



Figure 3 : Plant de *Rauwolfia serpentina* (155)

Cependant, en 1952, Robert Burns Woodward isola et caractérisa une molécule particulière à partir de la racine séchée de *Rauwolfia serpentina* : la réserpine. Il en proposa également une synthèse en 1956.

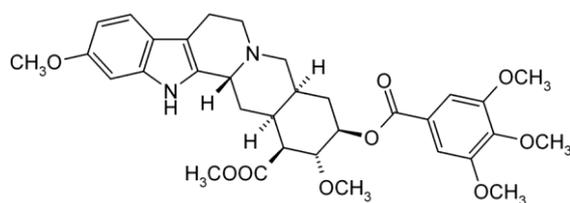


Figure 4 : Structure de la réserpine (CAS 50-55-5) (156)

Puis, en 1954, Nathan S. Kline (6) étudia certains extraits de *Rauwolfia* en clinique psychiatrique.

La même année, Jean Delay et Pierre Deniker (7) d'une part, et Robert H. Noce et David B. Williams (8) d'autre part, étudièrent l'activité de la réserpine elle-même. La réserpine fut donc mise sur le marché en 1954, sous le nom de spécialité Serpasil® (Ciba).

Enfin, en 1955, Rustom Jal Vakil (8b) essaya la réserpine chez des patients hypertendus. A l'issue de ces étapes successives, les propriétés antipsychotiques et antihypertensives de la réserpine devinrent notoires. Toutefois, la molécule n'aura de glorieuse carrière ni en psychiatrie, ni dans le domaine cardio-vasculaire, du fait de son intensité d'action assez modeste et de la fréquence de ses effets indésirables, parfois importants. Elle est aujourd'hui tombée en désuétude (1).

1.3. L'avènement des antipsychotiques

En 1954, Hans Steck (9) rapprocha les actions des deux molécules, et décrivit le syndrome extrapyramidal induit par ces agents : cet effet apparut alors comme partie intégrante de l'effet antipsychotique, et sera d'ailleurs à l'origine du vocable « neuroleptique », introduit par Jean Delay et Pierre Deniker. Pour ces auteurs, en effet, le terme signifie étymologiquement "qui laisse le nerf derrière lui", d'après le grec ancien.

Ce syndrome extrapyramidal servit par la suite, au travers de son équivalent expérimental chez le rat, à savoir la catalepsie, à sélectionner parmi les molécules issues de la synthèse chimique les agents antipsychotiques potentiels. Un animal dans un état cataleptique

acceptait de prendre et conservait activement, à la différence du sommeil ou de l'anesthésie générale, une attitude inhabituelle, inconfortable de surcroît, qui lui était imposée par l'expérimentateur. On pouvait l'asseoir dans un coin de sa cage dans toute attitude, ou le mettre en position verticale, les pattes avant prenant appui sur une barre horizontale élevée d'une dizaine de centimètres au-dessus du plan de paille sur laquelle reposaient les pattes arrière ; il demeurait alors immuablement dans cette position pendant plusieurs minutes. Notons que cet effet cataleptique était à l'époque recherché en thérapeutique, et comportait la notion de "camisole chimique".

Avec les connaissances dont on dispose aujourd'hui, on s'aperçoit immédiatement qu'à l'époque, on sélectionnait les potentiels agents thérapeutiques d'après leur capacité à induire ce qui est actuellement considéré comme un effet indésirable n'étant pas une "fatalité". Ainsi, jadis, une molécule n'entraînant pas d'effet extrapyramidal ne pouvait pas, par définition, être un neuroleptique, donc ne pouvait pas avoir d'action antipsychotique, puisque les actions "neuroleptiques" et antipsychotiques ne pouvaient être dissociées ... Nous reviendrons sur ce point extrêmement important par la suite. Suite à la commercialisation de la chlorpromazine, en 1952 donc, des dérivés de cette phénothiazine vont vite abonder, et une bonne dizaine d'entre eux va être commercialisée comme antipsychotiques. Citons, à titre d'exemples, la prochlorperazine en 1956, l'acépromazine et la lévomépromazine en 1957, l'alimémazine en 1958, la thiopropérazine en 1960, et la perphénazine en 1962 (1).

D'autres familles chimiques que les phénothiazines feront ensuite leur apparition parmi les antipsychotiques. Ainsi, par exemple, le groupe des butyrophénones, issu de la recherche d'analgésiques dérivés de la mépéridine, et dont le chef de file est l'halopéridol, mis sur le marché au début des années 1960 (2).

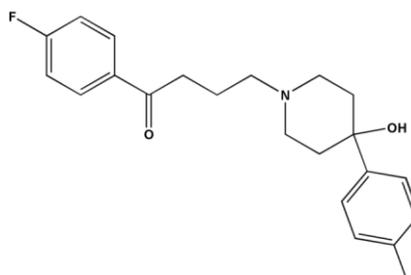


Figure 5 : Structure de l'halopéridol (157) (CAS 52-86-8)

1.4. Définition de Delay et Deniker

En ce qui concerne l'aspect purement sémantique, le terme "neuroleptique" fut précisé par une série de critères, énoncés par Jean Delay et Pierre Deniker en 1957 (2), à savoir :

- Action psycholeptique sans action hypnotique ;
- Action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité, réduction des états maniaques ;
- Action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques, et vis-à-vis des psychoses expérimentales ;
- Importance des manifestations psycho-motrices, neurologiques et neuro-végétatives.
- Prédominance d'action sur les centres sous-corticaux.

Premier constat au vu de cette définition : il n'y a aucune mention du mécanisme pharmacologique « intime » des molécules. En effet, ce dernier ne pouvait servir à définir la classe thérapeutique puisque, si la plupart des neuroleptiques étaient des antagonistes de la dopamine au niveau de ses récepteurs, la réserpine, elle, agissait par un autre mécanisme : elle affectait la « compartimentation » de la dopamine, et d'autres amines (noradrénaline, sérotonine) dans les terminaisons des neurones qui les contiennent.

Soulignons à nouveau l'un des traits essentiels amenés par cette définition : un médicament neuroleptique (un médicament «qui laisse le nerf derrière lui») possède des propriétés extrapyramidales. Le terme forgé par Jean Delay et Pierre Deniker, on ne le répétera jamais assez, met en exergue le syndrome extrapyramidal, notamment le syndrome parkinsonien suscité par ces médicaments déprimant les transmissions dopaminergiques centrales et ayant des effets antipsychotiques.

1.5. Les antipsychotiques “atypiques”

Pourtant, au hasard des essais, on découvrit des molécules dépourvues, ou peu porteuses, d'effets extrapyramidaux, mais néanmoins dotées d'activité antipsychotique. Impossible de faire entrer ces substances dans le cadre fermé des neuroleptiques, puisque le quatrième critère n'était pas présent ! On les appela donc des antipsychotiques “atypiques”. Il s'agissait, entre autres, de la thioridazine, de la clozapine, et du sulpiride (2). Comment alors expliquer la (ou les) raison(s) de ce caractère atypique, puisque ces agents antipsychotiques étaient dépourvus d'effets extrapyramidaux, en contravention avec le postulat de départ ?

Sans rentrer dans les détails pharmacologiques que nous aborderons dans la section 3 du présent chapitre, plusieurs raisons furent invoquées, différentes selon les molécules considérées. Ainsi, notons par exemple l'effet anticholinergique muscarinique de la thioridazine et de la clozapine, le blocage sélectif de certains types de récepteurs de la dopamine, pour le sulpiride et l'amisulpride, ou encore le blocage de certains récepteurs de la sérotonine, les récepteurs 5HT₂. Ces propriétés, accolées à l'activité antagoniste dopaminergique, peuvent à la fois réduire les effets indésirables et intensifier la propriété principale des antipsychotiques (2).

D'où le problème central historiquement posé au pharmacologue : doit-il viser à la pureté pharmacologique, ou au contraire jouer de ces multiples propriétés associées ? En d'autres termes, faut-il s'acharner à ne sélectionner que des agents pharmacologiques agissant sur une cible biologique, et une seule, et ainsi avoir un outil très spécifique ? Ou alors privilégier des molécules pouvant se lier, “s'accrocher”, agir sur des cibles biologiques diverses et variées (en l'occurrence, des récepteurs différents) ?

Au vu de l'évolution des médicaments, il semble que la seconde solution ait été sélectionnée. L'heure est en effet aujourd'hui aux antipsychotiques “atypiques”, ayant largement supplanté en pratique clinique et thérapeutique les molécules initiales affichant chacun des cinq critères de Jean Delay et Pierre Deniker. En termes de pharmacologie, il est impossible de définir un profil commun pour ces médicaments utilisés aujourd'hui pour le traitement des états psychotiques. On retrouve bien sûr des traits partagés, nous le verrons dans la section 3 de ce chapitre, notamment une part immuable d'antagonisme

dopaminergique D2, mais chacune a ses particularités propres, qui lui donne un profil thérapeutique unique. Ainsi rencontre-t-on aujourd'hui, la plupart du temps, dans les ordonnances des patients psychotiques d'autres dénominations communes internationales que celles citées jusque là dans ce bref historique des antipsychotiques : par exemple, la rispéridone, l'olanzapine ou l'aripiprazole. Et force est de constater qu'elles ne remplissent pas tous les critères de Jean Delay et Pierre Deniker, notamment le quatrième, ce qui fait tout leur intérêt en clinique.

2. Anatomie des voies dopaminergiques centrales

Afin de comprendre le fonctionnement pharmacologique et les effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques, il nous faut d'abord décrire le *substratum* biologique sur lequel leur action s'exerce. Pour cela, nous allons nous pencher rapidement sur l'anatomie des voies dopaminergiques centrales de l'encéphale humain.

Les premiers travaux concernant la répartition de la dopamine dans le cerveau humain remontent à 1959 et ont été menés par les Suédois Ake Bertler et Evald Rosengren (10). Depuis, de nombreux travaux neuro-anatomiques ont été consacrés aux neurones dopaminergiques centraux. Peu à peu, la cartographie de ces voies dopaminergiques s'est esquissée, puis affinée au fil du temps. Plusieurs méthodes expérimentales ont été utilisées pour décrire ces voies neuronales : histochimie de fluorescence sensibilisée par l'utilisation de l'acide glyoxylique (11) ; autoradiographie ; capture d'amines exogènes et de faux médiateurs ; injection de traceurs ; immunohistochimie faisant appel à l'immunofluorescence, à des techniques immuno-enzymatiques, comme la méthode du complexe peroxydase-anticorps antiperoxydase. Michel Geffard et al. (12) ont également proposé une méthode immunohistochimique basée sur l'utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre la dopamine.

Des travaux d'histofluorescence (13) ont permis de localiser les principaux groupements de neurones monoaminergiques dans le système nerveux central.

Ainsi, en simplifiant quelque peu les données, on peut distinguer quatre voies dopaminergiques majeures. Nous nous proposons de les évoquer successivement, en présentant, le cas échéant, les principales anomalies identifiées dans les états psychotiques.

2.1. La voie mésolimbique

La voie dopaminergique mésolimbique établit des projections des corps cellulaires des neurones dopaminergiques du *tegmentum* ventral, dans le tronc cérébral, vers les terminaisons axonales des aires limbiques, comme le noyau *accumbens*. Une hypothèse actuelle présente cette voie comme importante dans la production des hallucinations auditives, du délire et des troubles du cours de la pensée, qui sont les symptômes dits “positifs” des psychoses. Elle est également impliquée dans de nombreux comportements, comme la perception du plaisir, ou encore l’immense euphorie induite par la prise de certains stupéfiants. Il s’agit des circuits de la récompense positive. Dans la schizophrénie, cette voie serait hyperactive, ce qui serait à l’origine de la production des symptômes dits “positifs” (6).

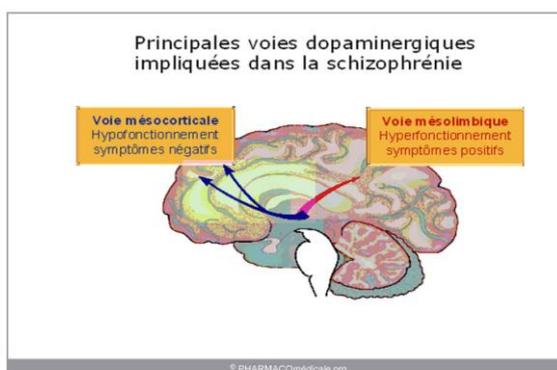


Figure 6 : Voies dopaminergiques mésolimbique et mésocorticale (158)

Depuis plus de vingt-cinq ans, de nombreuses observations mentionnent que les maladies ou substances qui augmentent les taux de dopamine favorisent ou produisent des symptômes psychotiques “positifs”, tandis que celles qui diminuent les taux de dopamine réduisent ou suppriment ces symptômes. Par exemple, des substances stimulantes comme

les amphétamines ou la cocaïne augmentent le tonus dopaminergique intra-cérébral et, à l'issue de prises répétées, peuvent induire une psychose paranoïde, cliniquement proche de certaines schizophrénies. En revanche, tous les neuroleptiques reconnus comme efficaces sur les symptômes positifs sont, comme nous le verrons dans la section 3 de ce chapitre, des antagonistes des récepteurs dopaminergiques, et plus particulièrement des récepteurs D2. Ces observations ont conduit à la genèse d'une théorie parfois appelée hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Toutefois, l'expression "hypothèse dopaminergique mésolimbique des symptômes psychotiques positifs" serait plus actuelle et pertinente, car il semble plus juste que ce soit une hyperactivité spécifique de cette voie dopaminergique en particulier qui soit à l'origine des symptômes "positifs". Cette hyperactivité explique théoriquement l'ensemble des symptômes psychotiques "positifs", qu'ils appartiennent à la schizophrénie, aux psychoses induites par des toxiques, ou à d'autres psychoses. L'hyperactivité de la voie mésolimbique jouerait également un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie et des maladies apparentées, surtout chez les patients porteurs d'un déficit de la maîtrise de l'impulsivité, et chez lesquels le contrôle de la dopamine sur les voies sérotoninergiques est perturbé (1, 6).

2.2. La voie mésocorticale (2, 14)

La voie dopaminergique mésocorticale est en lien avec la voie mésolimbique. Les corps cellulaires sont situés dans le tronc cérébral, et plus précisément dans le *tegmentum* ventral, non loin des corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique (voir figure 6). La voie mésocorticale, toutefois, se projette sur le cortex cérébral, et en particulier sur le cortex limbique. Au cours de la schizophrénie, cette voie interviendrait dans la production des symptômes dits "négatifs" et cognitifs, bien que cette hypothèse reste controversée. D'après certains auteurs (6), les symptômes dits "négatifs" de la schizophrénie, et peut-être certains symptômes cognitifs, seraient liés à un déficit en dopamine au niveau des aires de projection mésocorticales, comme le cortex préfrontal dorsolatéral. Plusieurs causes différentes de déficit en dopamine peuvent provoquer des symptômes "négatifs" et cognitifs. Dans la schizophrénie, il y aurait ainsi soit un déficit primaire en dopamine, soit un déficit secondaire au blocage des récepteurs

dopaminergiques D2 par un antipsychotique. Une hyperactivité portant sur la sérotonine, par stimulation excessive des récepteurs sérotoninergiques pré-synaptiques situés sur les neurones dopaminergiques, peut aussi créer un déficit relatif en dopamine lié à l'inhibition de la libération de dopamine. Qu'il soit primaire ou secondaire, le déficit en dopamine au niveau de cette voie provoquerait un émoussement cognitif, un retrait social, une indifférence, une apathie et une anhédonie (1). Une autre hypothèse avance qu'un processus dégénératif de la voie mésocorticale serait à l'œuvre dans l'aggravation progressive des symptômes et l'état déficitaire croissant de certains patients schizophrènes.

Si on admet qu'un déficit dopaminergique existe au niveau des neurones mésocorticaux et rend compte de la genèse des symptômes dits "négatifs" et cognitifs de la schizophrénie, on peut supposer que, sur le plan théorique, l'augmentation de dopamine de la voie mésocorticale devrait améliorer lesdits symptômes. Cependant, un excès de dopamine existerait déjà dans la voie mésolimbique, comme nous venons de le voir. Toute augmentation de dopamine au niveau de cette voie devrait alors aggraver les symptômes "positifs". Se pose donc un dilemme thérapeutique : comment parvenir à augmenter la dopamine dans la voie mésocorticale tout en diminuant simultanément les taux au niveau mésolimbique ? Nous verrons plus loin comment les antipsychotiques "atypiques" permettent, dans une certaine mesure, de répondre à ce problème.

2.3. La voie nigrostriée (2, 14)

La voie dopaminergique nigrostriée représente une autre voie majeure, qui nous intéresse tout particulièrement dans le cadre de ce travail. Elle envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de la base et le *striatum*. Elle fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité. Un déficit dopaminergique à son niveau provoque des troubles moteurs, comme des signes évocateurs d'une maladie de Parkinson, caractérisés par une rigidité, une akinésie ou une bradykinésie, c'est-à-dire une absence de mouvement ou un ralentissement moteur, ainsi qu'un tremblement. Un déficit en dopamine dans les ganglions de la base induit une akathisie et une dystonie caractérisée par des contractures musculaires violentes, en

particulier de la face et du cou. Nous reviendrons sur la clinique des effets extrapyramidaux dans la paragraphe 4.2 du présent chapitre.

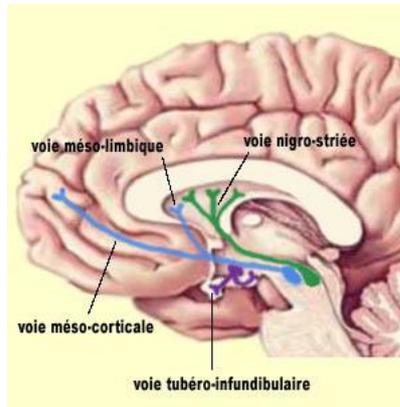


Figure 7 : Voie dopaminergique nigrostriée (en vert) (159)

L'hyperactivité dopaminergique au niveau de la voie nigrostriée provoquerait des mouvements hyperkinétiques, tels que chorée, dyskinésies, tics.

2.4. La voie tubéro-infundibulaire (14)

Les neurones dopaminergiques situés dans l'hypothalamus envoient des projections vers l'hypophyse antérieure pour former la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire (voir figure 7, en violet). A l'état normal, ils sont actifs et inhibent la libération de prolactine. Au cours du *post-partum*, toutefois, leur activité diminue, ce qui permet au taux de prolactine d'augmenter, et de provoquer la lactation. En cas d'interruption du fonctionnement des neurones tubéro-infundibulaires à cause d'une lésion ou d'un médicament, le taux de prolactine augmente également, ce qui a pour conséquence une galactorrhée, une aménorrhée et des troubles sexuels, entre autres problèmes. Ces symptômes peuvent apparaître au cours d'un traitement antipsychotique, par blocage des récepteurs D2.

3. Pharmacologie des neuroleptiques (1, 2, 14)

Les premiers traitements efficaces dans la schizophrénie et les autres maladies psychotiques furent issus, on l'a vu, d'observations éclairées plutôt que de la connaissance des bases neurobiologiques des psychoses ou des mécanismes d'action de ces produits, dont l'efficacité a été remarquée. Souvenons-nous de ce qui a été exposé ci-avant : les phénothiazines étaient initialement développées en vue de trouver des molécules anthelminthiques, et c'est en remarquant l'effet sédatif de la prométhazine que des propriétés psychotropes furent évoquées. Et, si les phénothiazines ont effectivement, pour beaucoup, des propriétés antihistaminiques, leurs effets thérapeutiques dans les états psychotiques ne passent pas par ces caractéristiques-là. Une fois découverts ses effets antipsychotiques, la chlorpromazine fit l'objet d'études afin de mettre en évidence ses mécanismes d'action pharmacologiques. Dans cette étude des, gardons toujours à l'esprit la distinction entre le caractère antipsychotique d'une molécule (soit sa capacité à soulager les symptômes caractéristiques des états psychotiques) et son éventuel caractère neuroleptique (soit sa conformité aux cinq critères de Delay et Deniker, dont sa capacité à induire des manifestations neurologiques, notamment extrapyramidales, nous l'avons vu).

3.1. Mécanisme essentiel : l'antagonisme dopaminergique D2

À la fin des années soixante, et dans les années soixante-dix, les propriétés pharmacologiques essentielles de tous les neuroleptiques furent découvertes. Si l'on passe rapidement sur le cas de la réserpine, neuroleptique n'ayant pas eu de "carrière" importante en thérapeutique, il s'est rapidement avéré que l'action thérapeutique des neuroleptiques était liée à leur capacité à bloquer, à occuper passivement, les récepteurs dopaminergiques D2, c'est-à-dire à empêcher la dopamine endogène de venir stimuler ces récepteurs. Rapidement, un problème émerge : en bloquant ces récepteurs D2 au niveau de certaines voies dopaminergiques, on apporte bel et bien un effet thérapeutique, antipsychotique. Mais, en les bloquant à d'autres localisations, on est à l'origine d'effets dits secondaires, et souvent particulièrement indésirables.

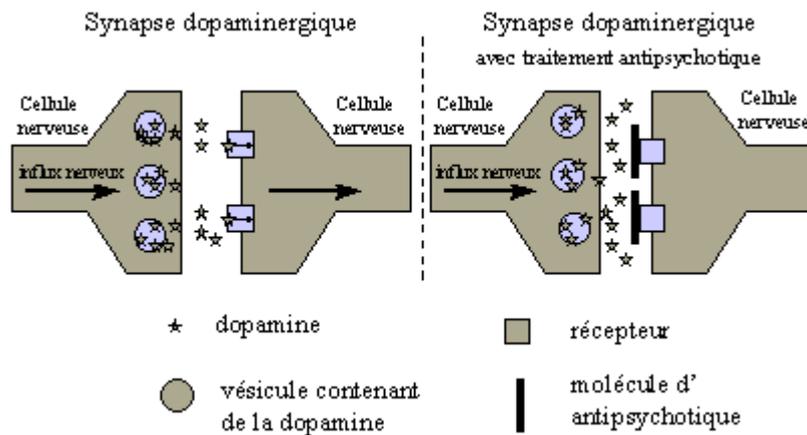


Figure 8 : Blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques (160)

Si l'on schématise, on peut résumer la situation en disant que les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs D2 spécifiquement au niveau de la voie mésolimbique, décrite ci-avant. Cet antagonisme entraîne la réduction de l'hyperactivité de cette voie, supposée être à l'origine des symptômes "positifs" des psychoses, comme nous l'avons vu. Cliniquement, on constate que tous les antipsychotiques diminuent l'intensité des symptômes psychotiques positifs à peu près de la même manière, chez les patients inclus dans de nombreux essais. Ceci ne signifie pas qu'un patient donné réagira de la même manière à tous les neuroleptiques, mais en termes d'efficacité globale, moyenne, les différences entre molécules sont peu marquées (1, 14).

Cependant, il est impossible, avec une molécule dotée de la seule propriété "anti-D2", d'aller bloquer uniquement et spécifiquement les récepteurs D2 de la voie mésolimbique : le médicament va se distribuer de manière homogène dans l'organisme et l'encéphale, et aller occuper passivement tous les récepteurs D2 à sa portée. Ainsi, on observe aussi :

- Un blocage dopaminergique D2 au niveau de la voie mésocorticale. Or, on a vu précédemment que cette voie est déjà pauvre en dopamine dans un certain nombre de psychoses, selon les hypothèses émises plus haut. Cet antagonisme entraîne donc une aggravation des symptômes cognitifs et "négatifs". On appelle parfois ce phénomène le "syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques", car il ressemble

beaucoup aux symptômes “négatifs” dus à la schizophrénie et à ce que l’on observe chez l’animal.

- Un blocage dopaminergique D2 au niveau de la voie nigrostriée. On voit alors apparaître des troubles moteurs qui ressemblent beaucoup à ceux de la maladie de Parkinson, comme nous l’avons déjà évoqué. C’est pourquoi on parle parfois de parkinsonisme iatrogène. Du fait que la voie nigrostriée appartient au système nerveux extrapyramidal, les effets indésirables moteurs associés au blocage D2 dans cette partie du cerveau sont aussi appelés symptômes extrapyramidaux. Nous reviendrons bien sûr en détail sur ces effets indésirables, dans la section 4 du présent chapitre. Le blocage chronique des récepteurs D2 de la voie nigrostriée finit par donner des troubles moteurs particuliers appelés dyskinésies tardives, auxquelles nous ne nous intéresserons pas lorsque nous évoquerons l’étude que nous avons menées, car il s’agit d’un trouble extrapyramidal particulier dans sa genèse. Ces anomalies motrices provoquent des mouvements stéréotypiques touchant la face et de la langue, et des mouvements des membres pouvant être rapides, saccadés ou choréiformes. Les dyskinésies tardives sont consécutives à l’administration au long cours d’antipsychotiques à propriétés neuroleptiques ; on pense qu’elles sont liées à des changements concernant les populations de récepteurs D2 de la voie nigrostriée. Précisément, il y aurait une “*up-regulation*”, terme pharmacologique indiquant une augmentation du nombre et de la sensibilité, des récepteurs D2, ce qui évoque une « réponse de l’organisme » à leur blocage par l’antipsychotique, afin de s’opposer à la perturbation du fonctionnement « habituel » induite par le médicament. Approximativement un patient sur vingt recevant un antipsychotique porteur de propriétés neuroleptiques au long cours développe chaque année des dyskinésies tardives, soit un sur cinq en 4 ans. En cas d’arrêt du traitement dès les premiers signes d’appel, les dyskinésies tardives peuvent éventuellement régresser, probablement suite à un retour à la normale du fonctionnement des récepteurs dopaminergiques D2 présents dans la voie nigrostriée, une fois que les antipsychotiques sont arrêtés. Toutefois, si le traitement a été maintenu trop longtemps, il semble que ce retour à la normale ne puisse plus se faire : les modifications survenues sont irréversibles, même après l’arrêt des antipsychotiques.

Les dyskinésies tardives vont alors persister, que le patient continue son traitement antipsychotique ou pas.

- Un blocage dopaminergique D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire. Cela est à l'origine d'une élévation de la prolactinémie, pouvant aller jusqu'à une situation d'hyperprolactinémie, ce qui peut entraîner des retentissements cliniques, avec galactorrhée et aménorrhée chez la femme. L'hyperprolactinémie peut parfois réduire la fertilité, surtout féminine, et peut aussi parfois accélérer un processus de déminéralisation du tissu osseux, probablement du fait de l'hypogonadisme induit, chez la femme, une fois la ménopause atteinte. L'augmentation de la prolactinémie peut aussi entraîner des troubles sexuels tels qu'impuissance ou anorgasmie, et une prise de poids, mais il est difficile d'évaluer l'imputabilité de la prolactine dans la survenue de ces symptômes (1, 2, 14).

3.2. Le « dilemme neuroleptique » (1, 2, 14)

D'après ce que nous venons de voir, il est désormais évident que les médicaments ayant des propriétés neuroleptiques, au sens de Jean Delay et Pierre Deniker, sont doués de propriétés thérapeutiques exceptionnelles sur les symptômes psychotiques "positifs", par leur capacité à réduire l'hyperactivité des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique. Mais, par ailleurs, il existe d'autres neurones dopaminergiques, dans d'autres voies cérébrales, et il s'avère que le blocage de ces autres neurones est préjudiciable.

Si l'on résume le tableau, un antipsychotique ayant des propriétés neuroleptiques :

- Diminue délires et hallucinations (effet recherché) ;
- Peut aggraver les symptômes négatifs et cognitifs (effet indésirable) ;
- Induit un syndrome extrapyramidal, voire des dyskinésies tardives (effet indésirable) ;
- Provoque une hyperprolactinémie, avec complications à la clé (effet indésirable).

Le pharmacologue se pose donc la question suivante : comment réussir à obtenir l'effet recherché, en se passant des effets indésirables sus-cités ? En d'autres termes, il aimerait

réussir à la fois à diminuer le tonus dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique, augmenter ce tonus dans la voie mésocorticale, et “ne pas toucher” à ce tonus dans les voies nigrostriée et tubéro-infundibulaire.

Nous verrons dans le paragraphe 3.5 dans quelle mesure il a réussi à résoudre ce problème soulevé par les antipsychotiques initiaux grâce aux antipsychotiques dits « atypiques » ou de seconde génération.

3.3. Conséquences sur un traitement à long terme (14)

Les antipsychotiques constituent un traitement symptomatique uniquement : en aucun cas ils ne résolvent la cause, l'étiologie, l'origine de la maladie psychotique. L'arrêt du traitement est suivi d'une rechute psychotique à un taux qui atteint environ un dixième des sujets par mois, de telle sorte que la moitié d'entre eux ou davantage rechute dans les six mois. Malgré cette incitation importante à maintenir leur traitement avec les antipsychotiques classiques de manière à éviter une rechute, le blocage des quatre voies dopaminergiques conduit les patients à considérer que le jeu n'en vaut pas la chandelle. Ainsi le parcours d'un patient psychotique est émaillé d'arrêts de traitement, de rechutes de la maladie, d'admissions à l'hôpital pour décompensation aiguë, de remise en route d'un traitement, de nouvel arrêt pour cause d'effet indésirable inacceptable, etc. Les symptômes les moins bien tolérés par les patients sont les impatiences et les symptômes extrapyramidaux, dont l'akathisie, la rigidité et le tremblement, ainsi que l'émoussement affectif, le retrait social, l'anhédonie et l'apathie, sans oublier le risque rare, mais potentiellement létal, de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques, qui associe rigidité musculaire extrême, forte fièvre et coma. Fort heureusement, le poids des effets indésirables des antipsychotiques “atypiques” est plus faible (en ce qui concerne la majorité de ceux présentés ci-dessus) qu'avec les antipsychotiques classiques, ce qui permet dans certains cas d'améliorer l'observance.

3.4. Autres mécanismes pharmacologiques

3.4.1. Le blocage cholinergique muscarinique (2, 14)

En plus du blocage des récepteurs dopaminergiques, les antipsychotiques classiques ont d'autres propriétés pharmacologiques importantes. L'une d'entre elles est leur capacité à bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques, à l'origine d'effets indésirables atropiniques périphériques et centraux (sécheresse buccale, vision floue, constipation, tachycardie, rétention urinaire, émoussement affectif, diminution de la libido...). Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliquent les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les antipsychotiques. Nous reviendrons sur cette propriété pharmacologique lorsque nous aborderons les correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux. Ce sont les antipsychotiques classiques les moins anticholinergiques qui présentent le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de symptômes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés anticholinergiques les plus puissantes.

On peut ainsi esquisser une raison pharmacologique de la diminution des symptômes extrapyramidaux liés au blocage des récepteurs D2 de la voie nigrostriée par le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques, ce qui éclairera également le mode d'action des correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux, que nous aborderons dans le chapitre 3. Cette raison se situerait dans la relation réciproque dopamine/acétylcholine de cette voie nigrostriée. Les neurones à dopamine dans cette dernière sont connectés aux neurones à acétylcholine. Dans les conditions normales, la dopamine inhibe la libération d'acétylcholine par les neurones cholinergiques postsynaptiques nigrostriés, ce qui supprime l'activité de l'acétylcholine à cet endroit. Si la dopamine ne peut plus supprimer la libération d'acétylcholine du fait du blocage des récepteurs dopaminergiques par un antipsychotique classique, alors l'acétylcholine devient exagérément active. Et une façon de compenser cette hyperactivité cholinergique est de la bloquer avec des produits anticholinergiques qui peuvent être, soit le neuroleptique lui-même via ses propriétés anticholinergiques, soit un correcteur anticholinergique donné spécifiquement à cet effet. Ainsi, ces derniers vont diminuer l'activité cholinergique excessive due à la suppression de l'inhibition dopaminergique, inhibition induite par le blocage des récepteurs de la dopamine. Si un

produit est doué à la fois de propriétés antagonistes D2 et anticholinergiques, ou si l'on administre en plus du produit antagoniste D2 un produit anticholinergique, alors il va avoir tendance à atténuer les effets du blocage D2 au niveau de la voie nigrostriée. Ainsi, les antipsychotiques classiques ayant des vertus anticholinergiques induisent moins de symptômes extrapyramidaux que ceux qui ont de faibles propriétés anticholinergiques. Et l'on est parfois amené à administrer un correcteur anticholinergique pour soulager les symptômes extrapyramidaux. Malheureusement, cette stratégie ne réduit pas le risque de survenue de dyskinésies tardives. Et le blocage des récepteurs cholinergiques provoque une foule d'effets indésirables : sécheresse buccale, vue floue, constipation, rétention urinaire, trouble des fonctions cognitives ... Nous y reviendrons en détail dans les sections 5.1 et 5.2.

3.4.2. Autres propriétés pharmacologiques (2, 14)

Les antipsychotiques classiques possèdent encore d'autres propriétés pharmacologiques sur les récepteurs adrénergiques alpha 1 et histaminiques H1. Ils agissent donc sur trois des systèmes de neurotransmission impliqués dans l'apparition des effets indésirables d'autres psychotropes, notamment les antidépresseurs tricycliques : ils sont antihistaminiques, donc provoquent prise de poids et somnolence ; ils bloquent les récepteurs adrénergiques alpha 1, donc entraînent des effets indésirables cardiovasculaires, de type hypotension orthostatique et somnolence ; et ils sont anticholinergiques, ce que nous avons vu avant.

Cependant, les neuroleptiques classiques ne bloquent pas tous de la même manière tous les types de récepteurs présentés ci-dessus. Par exemple, l'halopéridol a assez peu de propriétés anticholinergiques et antihistaminiques. Ainsi, les neuroleptiques classiques n'ont pas tous le même profil d'effets indésirables (en fonction de leur profil pharmacologique), mais leur profil d'efficacité est globalement le même pour tous (car ils partagent tous un caractère d'antagoniste D2 puissant). Ainsi certains antipsychotiques sont plus sédatifs que d'autres, tandis que certains ont plus d'effets cardiovasculaires, etc.

3.5. Pharmacologie des antipsychotiques dits “atypiques”

3.5.1. Définition (14)

Comment pourrait-on définir un antipsychotique dit “atypique” ? On peut se placer de différents points de vue :

- D’un point de vue pharmacologique, un antipsychotique dit “atypique” n’est pas un antagoniste D2 pur, comme le sont les antipsychotiques classiques. Il s’agit d’une classe composée d’antagonistes à la fois de la sérotonine et de la dopamine. D’autres caractéristiques pharmacologiques seront abordées dans la section 3.5.2.
- D’un point de vue strictement clinique, un antipsychotique “atypique” est surtout défini par des propriétés qui le distinguent des antipsychotiques classiques, notamment le fait de ne pas générer, ou beaucoup moins, de signes extrapyramidaux, et également le fait de présenter une certaine efficacité sur les symptômes “négatifs”. On considère actuellement que les antipsychotiques “atypiques” traitent les symptômes positifs au moins aussi bien que les molécules classiques.

Examinons plus avant les caractéristiques pharmacologiques essentielles de ces médicaments.

3.5.2. Propriétés pharmacologiques

3.5.2.1. L’antagonisme sérotoninergique-dopaminergique (1, 2, 14)

En premier lieu, il importe de souligner que la pharmacologie des antipsychotiques “atypiques” est très différente de celle des antipsychotiques classiques. Ceci a conduit certains auteurs à leur retirer le qualificatif de « neuroleptique », pour plutôt parler d’antipsychotiques “atypiques” (*atypical antipsychotics* en anglais). Bloquer uniquement les récepteurs D2 dopaminergiques avec un antipsychotique classique n’implique pas les mêmes conséquences que bloquer simultanément les récepteurs sérotoninergiques 2A et dopaminergiques D2 avec un antipsychotique dit “atypique”, au niveau des différentes voies

dopaminergiques. Les choses se compliquent encore lorsque l'on ajoute que certaines caractéristiques des antipsychotiques dits "atypiques" permettent de les distinguer entre eux, et interdisent de les considérer comme une famille thérapeutique "homogène". Voyons déjà cette caractéristique retrouvée chez beaucoup d'antipsychotiques dits "atypiques" : l'antagonisme sérotonine-dopamine.

La sérotonine joue beaucoup sur la dopamine, mais de manière très variable d'une voie dopaminergique à l'autre. Il est ainsi essentiel d'envisager cette différence de contrôle qu'exerce la sérotonine sur la dopamine pour comprendre la différence d'effets entre les antipsychotiques classiques, soit les neuroleptiques tels que définis par Jean Delay et Pierre Deniker, qui ne bloquent que les récepteurs D2, et les antipsychotiques dits "atypiques" qui bloquent à la fois les récepteurs 5HT2A et D2. Globalement, la sérotonine inhibe la libération de dopamine par les terminaisons axonales au niveau des différentes voies dopaminergiques, mais le degré de contrôle change d'une voie à l'autre.

3.5.2.2. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie nigrostriée (14)

La sérotonine inhibe la libération de dopamine, tant au niveau des corps cellulaires que des terminaisons axonales. Les neurones sérotoninergiques de la partie du raphé située dans le tronc cérébral projettent sur les corps cellulaires des neurones à dopamine situés dans la substance noire et sur les ganglions de la base, où les terminaisons axonales sérotoninergiques sont en relation étroite avec les terminaisons axonales dopaminergiques. Dans ces deux aires, la sérotonine vient stimuler des récepteurs 5HT2A (5 Hydroxy-Tryptamine-2A) postsynaptiques situés sur les neurones dopaminergiques, ce qui inhibe la libération de dopamine. Ainsi, au niveau de la voie nigrostriée, la sérotonine exerce un contrôle puissant, car s'exerçant à deux niveaux, sur la libération de dopamine. En ce qui concerne les projections sérotoninergiques sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones dopaminergiques de la substance noire, les terminaisons axonales proviennent du raphé. Au niveau des terminaisons axonales dopaminergiques, toutefois, les interactions sérotoninergiques avec les neurones dopaminergiques peuvent se faire par l'intermédiaire

de synapses axo-axonales, ou même par neurotransmission non synaptique grâce à la diffusion de sérotonine depuis les terminaisons axonales sérotoninergiques, sans synapse, jusqu'aux terminaisons axonales dopaminergiques. Dans les deux cas, la sérotonine interagit avec les neurones dopaminergiques, via les récepteurs 5HT2A.

Ainsi, on peut expliquer, du moins théoriquement, comment l'action antagoniste 5HT2A inverse l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée : en effet, le "frein" naturel à la production de dopamine et à sa libération au niveau du striatum et des ganglions de la base est levé par l'antagonisme 5HT2A. La libération de dopamine est donc théoriquement plus importante avec un antipsychotique dit "atypique", et cette dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique au niveau des récepteurs D2 du striatum et des ganglions de la base : stimulation *versus* antagonisme. Voici donc un support pharmacologique à l'observation clinique que les antipsychotiques dits "atypiques" induisent beaucoup moins de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives que les antipsychotiques classiques, "simples" antagonistes D2. Il s'agit d'une sorte de "bras de fer" au niveau des récepteurs D2, entre l'antipsychotique dit "atypique", qui bloque tout de même ces récepteurs, et la dopamine dont la libération synaptique est facilitée par ce même antipsychotique, via les récepteurs 5HT2A. Ainsi, lorsque l'on utilise une posologie élevée d'un antipsychotique dit "atypique", l'antagonisme D2 augmente, davantage que la libération de dopamine due à l'antagonisme 5HT2A. Il s'agit juste d'un frein naturel qui est levé, le neurone ne se met pas à fabriquer davantage de dopamine, et l'on peut retrouver un profil extrapyramidal d'antipsychotique classique.

Des études de tomographie à émission de positons ont montré, chez des patients schizophrènes sous antipsychotique dit "atypique", une moindre occupation des récepteurs dopaminergiques D2 des ganglions de la base que sous antipsychotique classique, pour une efficacité antipsychotique équivalente. Environ 90 % des récepteurs D2 sont bloqués par une dose antipsychotique d'un antipsychotique classique, tandis que moins de 70-80 % le sont avec un antipsychotique dit "atypique". Ce taux est inférieur au seuil nécessaire pour induire des symptômes extrapyramidaux chez de nombreux patients. Efficacité antipsychotique maintenue, symptômes extrapyramidaux réduits : défi pharmacologique réussi par les antipsychotiques dits "atypiques" au niveau de la voie nigrostriée !

3.5.2.3. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie mésocorticale (14)

L'antagonisme sérotoninergique 5HT_{2A} ne fait pas qu'inverser l'antagonisme dopaminergique D₂, il provoque aussi une augmentation de l'activité dopaminergique de la voie mésocorticale, où l'équilibre entre sérotonine et dopamine est différent de celui de la voie nigrostriée. Dans cette dernière, les récepteurs D₂ prédominent, alors que dans de nombreuses aires corticales, il y a davantage de récepteurs 5HT_{2A} que de récepteurs D₂. Ainsi, dans la voie mésocorticale, les antipsychotiques dits "atypiques", avec leurs propriétés antagonistes sérotoninergique et dopaminergique, bloquent plus puissamment les récepteurs des régions corticales à forte densité neuronale 5HT_{2A} (augmentant par conséquent la libération de dopamine) qu'ils ne bloquent les récepteurs des faibles populations de neurones D₂. Ainsi, dans cette région du cerveau, on assiste à une libération de dopamine massive car non "freinée" naturellement (cf. blocage 5HT_{2A} massif), sans antagonisme D₂ marqué. Ainsi, la libération de dopamine "gagne" contre le blocage de la dopamine. Théoriquement, la libération de dopamine dans cette partie de l'encéphale devrait améliorer les symptômes dits "négatifs" des psychoses, et effectivement les essais cliniques montrent que la plupart des antipsychotiques dits "atypiques" les améliore mieux que ne le font le placebo et les antipsychotiques classiques. Rappelons-nous que ce serait un déficit en dopamine qui serait une des causes des symptômes dits "négatifs" rencontrés dans les états psychotiques. Ainsi, la nature de l'antagonisme sérotonine-dopamine, au niveau de la voie mésocorticale, a permis aux antipsychotiques dits "atypiques" de résoudre au moins en partie le dilemme d'augmenter la dopamine mésocorticale déficitaire pour traiter les symptômes "négatifs", tout en continuant à réduire l'hyperactivité dopaminergique mésolimbique pour traiter les symptômes positifs.

Là encore, des études d'imagerie par tomographie à émission de positons ont permis de montrer que les antipsychotiques classiques ne bloquent pas les récepteurs 5HT_{2A} corticaux, comme on pouvait s'y attendre. En revanche, avec l'emploi d'un antipsychotique "atypique", on induit un blocage presque complet de ces mêmes récepteurs. De toute évidence, d'autres mécanismes neurochimiques entrent en jeu dans la physiopathologie des

symptômes “négatifs”, mais la sérotonine et la dopamine y contribuent pour beaucoup, comme c’est le cas au niveau de la voie mésolimbique.

3.5.2.4. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie tubéro-infundibulaire (14)

L’antagonisme 5HT2A est capable d’inverser l’antagonisme D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire. Il existe une relation antagoniste et réciproque entre sérotonine et dopamine dans le contrôle de la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires. En effet, la dopamine inhibe la libération de prolactine en stimulant les récepteurs D2, tandis que la sérotonine l’augmente grâce à la stimulation des récepteurs 5HT2A.

Ainsi, lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un antipsychotique classique, la dopamine ne peut plus stimuler ses récepteurs et ainsi ne peut plus empêcher la libération de prolactine, ce qui entraîne l’augmentation du taux de cette dernière. En revanche, dans le cas d’un antipsychotique dit “atypique”, on assiste dans le même temps à un blocage des récepteurs 5HT2A, de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. Ce phénomène atténue donc l’hyperprolactinémie due au blocage D2. Toutefois, sur le plan clinique, on remarque que tous les antagonistes sérotonine-dopamine ne sont pas équivalents concernant cette question de l’hyperprolactinémie : certains sont plus enclins que d’autres à élever les taux de prolactine. Ainsi, la rispéridone est plus souvent impliquée que d’autres antipsychotiques atypiques dans la survenue de ce trouble..

3.5.2.5. Interactions sérotonine-dopamine au niveau de la voie mésolimbique (14)

On observe que l’antagonisme 5HT2A n’inverse pas l’antagonisme D2 au niveau du système mésolimbique, ce qui explique au moins en théorie que les antipsychotiques « atypiques » conservent une bonne efficacité sur le contrôle des symptômes « positifs » des psychoses. Il est logique de se demander pourquoi l’antagonisme 5HT2A qui, pourtant, inverse au moins en partie les effets du blocage D2 dans les autres voies dopaminergiques, n’inverse pas

l'effet antipsychotique du blocage D2 au niveau de la voie mésolimbique. Il est difficile de répondre avec précision, cependant les observations cliniques nous confirment ce que la théorie nous laissait suggérer : les antipsychotiques « atypiques » sont efficaces. Manifestement, l'action antagoniste de la sérotonine sur les effets de la dopamine mésolimbique n'est pas suffisante, et n'est pas capable de renverser les effets des antipsychotiques dits "atypiques" sur les récepteurs D2, ni d'atténuer leur action sur les symptômes psychotiques positifs.

3.5.3. Une famille thérapeutique hétérogène (14, 15, 161)

Nous venons de voir dans quelle mesure l'antagonisme sérotonine-dopamine est un concept-clé pour expliquer l'action clinique « atypique » de plusieurs antipsychotiques, qui ne remplissent pas exactement toutes les cases du schéma proposé par Jean Delay et Pierre Deniker pour définir la notion de neuroleptique. Cependant, ce concept ne suffit pas pour expliquer toutes les propriétés de ces médicaments pris un par un : par exemple, la loxapine (*Loxapac*® 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé ; *Loxapac*®, solution buvable, *Loxapac*® 50 mg/2ml, solution injectable en ampoule (IM)) est un antagoniste sérotonine-dopamine, mais est considérée comme neuroleptique "à proprement parler", particulièrement à fortes doses, au vu de son profil clinique. A l'inverse, certaines molécules qui ne sont pas des antagonistes sérotoninergique-dopaminergique induisent pourtant peu, voire pas, de symptômes extrapyramidaux : par exemple, l'amisulpride (*Solian*® 100 mg, comprimé sécable ; *Solian*® 200 mg, comprimé sécable ; *Solian*® 400 mg, comprimé pelliculé sécable, *Solian*® 100 mg/ml, solution buvable ; *Solian*® 200 mg/4 ml, solution injectable ; et génériques), un dérivé de la famille des benzamides (encore appelés orthopramides ou orthoanisamides). Si l'on prend le cas de cette dernière molécule, il est reconnu qu'elle est un antipsychotique efficace (15). Cependant, à faible dose, l'amisulpride développe des effets stimulants tandis qu'au-delà de 600 mg, la tendance s'inverse et les propriétés neuroleptiques prédominent. Au niveau pharmacologique, ce benzamide est "discriminant", c'est-à-dire qu'il bloque préférentiellement une autre population de récepteurs dopaminergiques que les récepteurs D2 : les récepteurs D4, ce qui explique probablement ses propriétés cliniques. On sait également que certains antagonistes sérotonine-dopamine

perdent, à forte dose, leurs propriétés atypiques : par exemple, la rispéridone (*Risperdal*[®] 1 mg, comprimé pelliculé sécable ; *Risperdal*[®] 2 mg, comprimé pelliculé sécable ; *Risperdal*[®] 4 mg, comprimé pelliculé sécable ; *Risperdal*[®] 1 mg/ml, solution buvable ; *Risperdalconsta LP*[®] 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie ; *Risperdalconsta LP*[®] 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie ; *Risperdalconsta LP*[®] 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie ; *Risperdaloro*[®] 0,5 mg, comprimé orodispersible ; *Risperdaloro*[®] 1 mg, comprimé orodispersible, *Risperdaloro*[®] 2 mg, comprimé orodispersible ; *Risperdaloro*[®] 3 mg, comprimé orodispersible ; *Risperdaloro*[®] 4 mg, comprimé orodispersible ; et génériques).

Ainsi, il est impossible de considérer les antipsychotiques dits “atypiques” comme une famille “pharmacologiquement homogène”. Chaque substance de cette “famille” possède ses propriétés pharmacologiques propres en plus d’être, pour la plupart du moins, un antagoniste sérotonine-dopamine. Il n’existe pas actuellement deux substances ayant exactement le même profil pharmacologique, car elles agissent sur de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques (par exemple, D1, D3, D4, 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6 et 5HT7), et aussi sur des récepteurs d’autres systèmes de neurotransmetteurs : les récepteurs noradrénergiques alpha 1 et alpha 2, cholinergiques muscariniques et histaminergiques H1. Ils jouent également sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

De plus, si l’on digresse un peu quant à leurs propriétés cliniques (qui découlent, au moins en partie, de leur profil pharmacologique), on se rend logiquement compte qu’elles ne sont pas équivalentes entre les différentes molécules. Au-delà de la définition “de base” regroupant les effets extrapyramidaux limités malgré une action conservée sur les symptômes psychotiques positifs, certains effets cliniques “intéressants” varient selon les molécules, notamment : la capacité à améliorer les symptômes “négatifs” de la schizophrénie mieux que ne le font les antipsychotiques classiques, la capacité à n’augmenter que faiblement ou pas du tout le taux de prolactine, la capacité à améliorer les symptômes positifs chez les psychotiques résistants à un traitement conventionnel, la capacité à améliorer l’humeur et à réduire le risque suicidaire, non seulement chez les psychotiques, mais aussi chez les bipolaires pendant les phases maniaques, mixtes ou

dépressives de leur maladie. Certains effets indésirables varient également selon les médicaments, notamment la prise de poids, la sédation, les crises convulsives, les agranulocytoses.

Ainsi, chaque antipsychotique “atypique” majeur est différent d’un autre en termes de propriétés cliniques, recherchées ou indésirables. En outre, chaque patient peut répondre très différemment par rapport à la médiane des réponses obtenues par un groupe de malades lors des essais cliniques, tout comme il peut répondre de façon très variable d’un produit à l’autre. En pratique, les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché et appartenant à la classe des antipsychotiques “atypiques” peuvent être appréciés tout autant en fonction de leurs différences que de leurs points communs. La raison de leurs différences se trouve probablement ailleurs que dans l’antagonisme 5HT_{2A} et D₂, et les propriétés pharmacologiques “autres”, qu’ils ne partagent pas, sont certainement à l’origine d’effets thérapeutiques, mais aussi d’effets indésirables. Une meilleure connaissance des effets cliniques produits par ces autres propriétés, probablement pas encore toutes connues, au demeurant, permettrait d’envisager, par exemple, certaines associations d’antipsychotiques sur une base pharmacologique, ce qui est loin d’être le cas actuellement. Cette connaissance permettrait aussi d’obtenir les bases pharmacologiques du choix d’un produit au sein de cette classe de médicaments, dont la supériorité sur les antipsychotiques classiques semble désormais établie. A l’heure actuelle, le meilleur antipsychotique atypique pour un patient donné est souvent découvert par tâtonnement.

Nous nous proposons, à titre d’exemples, d’étudier quelques-unes de ces molécules d’un peu plus près, choisies parmi une liste de produits disponibles toujours en croissance.

3.5.3.1. La clozapine (14, 161)

Cette molécule est notamment présente dans les spécialités suivantes : *Leponex® 25 mg, comprimé sécable ; Leponex® 100 mg, comprimé sécable ; et génériques.*

La clozapine est considérée comme le prototype des antipsychotiques “atypiques”, parce qu’elle a été la première molécule entraînant un faible nombre d’effets indésirables extrapyramidaux, pas de dyskinésies tardives et pas d’hyperprolactinémie. En plus d’être un

antagoniste sérotoninergique-dopaminergique, la clozapine a l'un des profils pharmacologiques les plus complexes du monde des antipsychotiques, et de la psychopharmacologie en général, avec une action sur de multiples sous-récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, alpha-adrénergiques, histaminergiques H1, muscariniques.

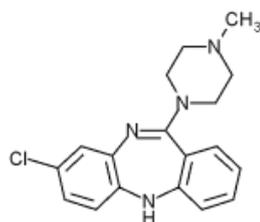


Figure 9 : Structure de la clozapine (162) (CAS 5786-21-0)

La clozapine est un antipsychotique “atypique” particulièrement efficace lorsque les antipsychotiques “classiques” ont échoué. Certains patients peuvent quelquefois, mais cela reste rare, obtenir un retour à un niveau de fonctionnement cognitif, interpersonnel et professionnel presque normal et pas simplement une amélioration des symptômes “positifs”. Le fait que cela puisse se produire apporte néanmoins l’espoir qu’un état de bien-être puisse être obtenu dans certaines psychoses grâce à une bonne combinaison de mécanismes pharmacologiques. De tels succès ont été observés en de rares occasions avec d’autres antipsychotiques “atypiques”, mais jamais sous antipsychotiques “classiques”.

La clozapine possède également des effets indésirables qui lui sont particuliers, elle fait notamment courir un risque vital au patient à cause d’une agranulocytose survenant dans 0,5 à 2 % des cas. Cette menace impose la surveillance de la numération-formule sanguine chaque semaine pendant les 18 premières semaines, puis tous les mois par la suite, aussi longtemps que le traitement est maintenu, les prescriptions et dispensations étant subordonnées à la conformité des résultats biologiques. La clozapine amène également un risque de crises épileptiques, surtout à fortes doses. Elle peut être très sédatrice, et entraîne fréquemment une forte prise de poids. Il s’agit donc d’un antipsychotique ayant une forte efficacité mais également de lourds effets indésirables. Pour ces raisons, ses indications selon l’autorisation de mise sur le marché sont limitées : elle est indiquée chez les patients schizophrènes résistant au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec

les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger, la résistance au traitement étant définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante. Elle est également indiquée pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

Les pharmacologues ont essayé de définir ce qui, pour la clozapine, participe à son efficacité spéciale, et ce qui est à l'origine de ses effets indésirables. Il est probable que les propriétés antagonistes sérotonine-dopamine entrent en ligne de compte dans la réduction des symptômes extrapyramidaux, des dyskinésies tardives et peut-être dans l'absence d'augmentation de la prolactine. L'amélioration des symptômes "négatifs" procéderait aussi des propriétés antagonistes sérotonine-dopamine. Toutefois, ces propriétés pharmacologiques n'expliquent pas l'action thérapeutique supérieure de la clozapine dans les cas de résistance au traitement, par rapport aux autres produits qui partagent ces caractéristiques.

Ces propriétés n'expliquent pas non plus la prise de poids sous clozapine, ni la sédation, ni les crises comitiales, ni, enfin, l'agranulocytose. Le mécanisme de cette dernière n'est pas totalement élucidé, et aucun autre antipsychotique atypique ne semble partager cette caractéristique. Les crises d'épilepsie ne semblent pas non plus poser de problèmes avec les autres produits atypiques, et restent mal comprises. La prise de poids est marquée sous clozapine, et pourrait être due au blocage des récepteurs histaminergiques H1 et sérotoninergiques 5HT2C. La sédation, elle, serait secondaire aux effets antihistaminiques et anticholinergiques.

Chimiquement, on peut parler de la clozapine comme d'une molécule à noyau dibenzodiazépine, ce qui la différencie des familles chimiques "traditionnelles", tout en lui reconnaissant une certaine parenté avec les phénothiazines et les thioxanthènes.

3.5.3.2. La rispéridone (14, 161)

Cette molécule est présente dans de très nombreuses spécialités, que nous avons énumérées ci-avant.

La rispéridone a une structure chimique différente et est douée d'un profil pharmacologique considérablement plus simple que celui de la clozapine. Elle est surtout "atypique" à faibles doses, mais peut retrouver un profil plus "classique", plus "neuroleptique", à même de "laisser le nerf derrière lui", à fortes doses, et notamment induire des symptômes extrapyramidaux.

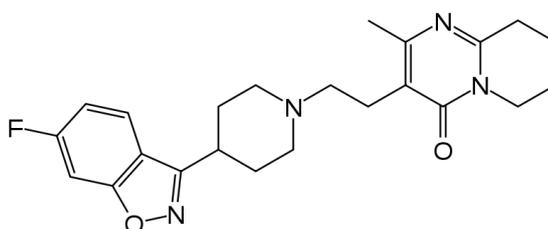


Figure 10 : Structure de la rispéridone (171) (CAS 106266-06-2)

Elle dispose d'un panel d'indications assez large en France :

- Traitement de la schizophrénie ;
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ;
- Traitement de courte durée (jusqu'à six semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ;
- Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à six semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de cinq ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un

retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

- Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux (forme injectable à libération prolongée).

Bien que la rispéridone soit un antagoniste sérotonine-dopamine, elle augmente, même à faibles doses, et pour des raisons peu claires, les taux de prolactine, tout autant que les antipsychotiques classiques.

Cliniquement, la rispéridone est un médicament très efficace contre les symptômes "positifs" des psychoses, et elle réduit les symptômes "négatifs", bien mieux que les antipsychotiques classiques. Lors d'une utilisation prolongée, l'incidence des dyskinésies tardives semble très faible, et la rispéridone peut améliorer certains patients n'ayant pas suffisamment répondu aux antipsychotiques classiques, mais sans égaler la clozapine, semble-t-il. La prise de poids est généralement moindre qu'avec les autres antipsychotiques "atypiques", peut-être parce qu'elle n'intervient pas sur les récepteurs histaminergiques H1.

3.5.3.3. L'olanzapine (14,161)

Cette molécule est notamment présente dans les spécialités suivantes : *Zyprexa® 5 mg, comprimé enrobé ; Zyprexa® 7,5 mg, comprimé enrobé ; Zyprexa® 10 mg, comprimé enrobé ; Zyprexa® 10 mg, poudre pour solution injectable ; Zyprexa Velotab® 5 mg, comprimé orodispersible ; Zyprexa Velotab® 10 mg, comprimé orodispersible ; Zyprexa Velotab® 15 mg, comprimé orodispersible ; Zyprexa Velotab® 20 mg, comprimé orodispersible ; Zypadhera® 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée ; Zypadhera®*

300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée ; Zypadhera®
405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Chimiquement, l'olanzapine est proche de la clozapine, mais les deux molécules diffèrent sur plusieurs points. Elle est atypique dans le sens où elle provoque peu de symptômes extrapyramidaux.

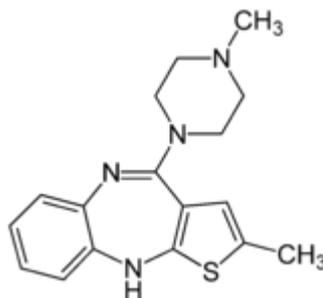


Figure 11 : Structure de l'olanzapine (172) (CAS 132539-06-1)

Elle est loin d'être aussi sédatrice que la clozapine, bien qu'elle puisse l'être faiblement. Elle entraîne une prise de poids, sans doute à cause de ses propriétés antihistaminiques et antagonistes 5HT_{2C}. Elle n'augmente que rarement les taux de prolactine.

Lors d'une utilisation au long cours, l'incidence des dyskinésies tardives semble faible, et l'olanzapine semble pouvoir améliorer des patients peu répondeurs aux antipsychotiques classiques, là encore probablement d'une manière moins importante que la clozapine. Son efficacité sur les symptômes psychotiques "positifs" est très bonne, et elle semble améliorer les symptômes "négatifs" mieux que ne le font les antipsychotiques classiques.

Ses indications en France sont :

- Traitement de la schizophrénie ;
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères ;
- Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ;

- Contrôle rapide de l'agitation chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par ce médicament doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet. (forme injectable à libération immédiate) ;
- Contrôle rapide des troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement en forme injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet ;
- Contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement en forme injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet ;
- Contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement en forme injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet.

4. Effets cliniques indésirables

Les antipsychotiques, qu'ils soient neuroleptiques au sens où ils respectent la définition donnée par Jean Delay et Pierre Deniker, ou bien "atypiques", sont des molécules, on l'a vu, ayant nombre d'effets indésirables, de nature variée. L'objet de ce travail n'est pas de les étudier tous en détail, mais de se concentrer sur quelques-uns d'entre eux, de type neurologique. Nous nous contenterons de mentionner simplement les plus courants, et nous insisterons uniquement sur ceux qui nous intéressent ici.

4.1. Effets indésirables hors symptômes extrapyramidaux (16, 161)

Le profil d'effets indésirables des neuroleptiques est principalement constitué de :

- Effets sédatifs, particulièrement intenses pour certaines phénothiazines telles que la chlorpromazine (*Largactil® 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; Largactil® 100 mg, comprimé pelliculé sécable ; Largactil® 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule ; Largactil® 4 pour cent, solution buvable en gouttes*), ou la lévomépromazine (*Nozinan® 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; Nozinan® 100 mg, comprimé pelliculé sécable ; Nozinan® 25 mg/ml, solution injectable en ampoule (IM) ; Nozinan® 4 pour cent, solution buvable*), et moins marqués pour d'autres phénothiazines telles que la fluphénazine (*Moditen® 25 mg, comprimé enrobé ; Moditen® 100 mg, comprimé enrobé ; Modecate® 25 mg/1 ml, solution injectable IM en ampoule ; Modecate® 125 mg/5 ml, solution injectable IM en flacon*), la perphénazine (*Trilifan Retard® 100 mg/1 ml, solution injectable*), les butyrophénones et les benzamides ;
- Rares syndromes malins des neuroleptiques ;
- Atteintes musculaires, rhabdomyolyses ;
- Hypotensions artérielles (par effet alphabloquant), à l'origine de syncopes lors d'une utilisation par voie injectable chez des patients agités ;
- Troubles de la régulation thermique, avec hypothermie lors d'exposition au froid, et hyperthermie en cas d'exposition à la chaleur ;
- Convulsions ;
- Symptômes atropiniques d'intensité variable selon les antipsychotiques, dont des constipations, iléus et perforations digestives ;
- Hyperprolactinémies, gynécomasties et galactorrhées, troubles menstruels, troubles sexuels ;
- Chez les enfants : troubles de la croissance staturopondérale, troubles pubertaires ;

- Allongements de l'intervalle QT et troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves, dont des torsades de pointes ;
- Myocardites, liées à la clozapine
- Troubles thromboemboliques veineux ;
- Idées et comportements suicidaires ;
- Apathies, sensations vertigineuses ;
- Prises de poids, hyperlipidémies, hyperglycémies et diabètes, particulièrement marqués pour les antipsychotiques dits "atypiques", tels que l'olanzapine ;
- Incontinences urinaires ;
- Rares syndromes des jambes sans repos ;
- Agranulocytoses, relativement fréquentes avec la clozapine, qui motivent une surveillance hématologique particulière, que nous avons décrite ci-avant ;
- Photosensibilisations et pigmentations cutanées pour certaines phénothiazines ;
- Cataractes pour la quétiapine, actuellement en Autorisation Temporaire d'Utilisation en France ;
- Augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les personnes âgées atteintes de démence ;
- Augmentation de la mortalité des patients âgés déments selon certains essais et études épidémiologiques, un essai ayant montré une diminution de mortalité après arrêt de l'antipsychotique.

Nous n'évoquerons volontairement pas davantage ces différents effets indésirables, pour nous consacrer plus particulièrement à un type particulier d'effets non voulus, non évoqués dans la liste précédente : les effets indésirables extrapyramidaux, en lien direct avec notre enquête, et donc avec le présent travail.

4.2. Effets indésirables extrapyramidaux

4.2.1. Les antipsychotiques classiques

Une revue de 1983 a comparé la fréquence de survenue d'effets extrapyramidaux et la distribution de ces derniers au cours de deux périodes d'observation : 1955-1961 et 1961-1981 (17). La première période comporte une population de près de 4000 patients tandis que la seconde en contient 5000.

Comparativement aux chiffres de 1961, la fréquence des effets extrapyramidaux de la seconde période tend à s'accroître (40 % en 1961 contre 60 % en 1981) avec une nette augmentation des pathologies dites intriquées, avec akathisie et tasikinésie, au détriment du parkinsonisme, qui décroît. La distribution en 1981 est la suivante :

- Hyperkinésies précoces : 11,9 % ;
- Parkinsonisme : 13,2 % ;
- Pathologies intriquées (akathisie, tasikinésie) : 36,8 % ;
- Pourcentage des troubles extrapyramidaux induits chez les patients traités par antipsychotiques : 61,9 %.

Ainsi, on se rend compte que les tendances de prescription influencent les effets indésirables : en effet, pendant la première période étaient essentiellement utilisés des antipsychotiques "réducteurs" susceptibles d'engendrer un parkinsonisme, alors que la seconde a vu l'avènement d'agents "désinhibiteurs", plus volontiers inducteurs d'hyperkinésies, surtout employés dans un but antidéficitaire.

L'analyse de ces chiffres qui ne recensent pas les dyskinésies tardives évaluées quant à elles, selon Ayd (17), entre 0,5 et 50 % des cas traités, indique une prévalence de survenue qui varie en fonction de plusieurs paramètres :

- Le sexe : on note dans cette revue une prévalence féminine significative, en particulier en ce qui concerne le parkinsonisme et les pathologies intriquées (deux fois plus fréquentes), tandis que les hyperkinésies précoces seraient deux fois moins fréquentes.

- L'âge : les hyperkinésies précoces semblent affecter les sujets les plus jeunes, tandis que parkinsonisme et pathologies intriquées voient leur fréquence croître avec l'âge.
- La structure chimique du neuroleptique : les dérivés pipérazinés paraissent souvent incriminés, dérivés dont on connaît les particularités d'emploi à faibles posologies (incidence thérapeutique désinhibitrice), et les effets indésirables à type d'hypermotricité.
- La forme galénique : si les neuroleptiques à action prolongée ne paraissent pas induire de troubles extrapyramidaux plus fréquemment ou plus rarement que les neuroleptiques « ordinaires », ils semblent toutefois les engendrer plus précocement.

Une revue de 1979 a détaillé les différents types d'effets extrapyramidaux pouvant exister, en les classant par ordre chronologique d'apparition (18)

4.2.1.1. Les syndromes précoces (1,2, 14)

Ils apparaissent au cours des 24 ou 48 premières heures du traitement :

- Une akinésie initiale précoce, souvent accompagnée d'une légère hypertonie a été décrite lors de l'utilisation de phénothiazines sédatives et réductrices. Généralement, les antiparkinsoniens anticholinergiques ne sont guère actifs sur cette symptomatologie, mais certains auteurs ont noté une efficacité de l'imipramine.
- Les hyperkinésies précoces, ou syndromes excito-moteurs paroxystiques, ou dystonies aiguës (c'est ce dernier qualificatif que nous retiendrons pour la suite de notre travail) apparaissent également dans les premières heures du traitement. Le tableau clinique réalisé peut s'avérer spectaculaire, dramatique, particulièrement éprouvant pour le malade qui, s'il n'a pas été prévenu de la survenue de tels effets, pourra les intégrer comme des modifications corporelles morcellantes et angoissantes. Ces brusques dystonies émergent sous forme de contractures pénibles affectant :

- La zone bucco-linguo-faciale, qui présente des contractions homogènes ou dysharmoniques des muscles péribuccaux, un trismus ou un défaut d'occlusion buccale avec protrusion de la langue, hypersalivation, troubles de la déglutition, apparition de crises dyspnéiques. Parallèlement, des crises oculogyres avec plafonnement du regard et hyperextension de la tête ont été décrites ;
- L'axe corporel est lui aussi affecté sous forme de contorsions diverses (torticolis, rétrocolis spasmodiques, opisthotonos, hyperextension des membres alternant avec des mouvements d'enroulement).

Tous ces symptômes peuvent être observés avec tous les neuroleptiques (en particulier chez l'enfant traité par neuroleptiques « cachés », notamment à visée antiémétique, nous y reviendrons dans le chapitre 2), mais plus particulièrement avec les phénothiazines pipérazinées et avec les butyrophénones.

Ils surviennent précocement dans deux circonstances principales :

- Soit avec des posologies moyennes ou fortes de neuroleptiques ;
- Soit lors de l'utilisation de très faibles posologies destinées à apprécier la tolérance du sujet à un traitement par neuroleptiques désinhibiteurs.

Dans le premier cas, l'introduction d'un correcteur anticholinergique se montrera efficace pour faire céder le trouble, mais devra être renouvelée. Dans le second, une telle prescription se montrera tout aussi efficace, ainsi que l'augmentation de la posologie du neuroleptique.

4.2.1.2. Le parkinsonisme (1, 2, 14)

Ce syndrome apparaît plus tardivement, quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement. Il comporte :

- Une hypertonie, le plus souvent généralisée, mais parfois localisée, nécessitant une recherche de l'hypertonie aux quatre membres. Les formes particulièrement

discrètes pourront être mieux décelées grâce, entre autres, à la recherche du réflexe naso-palpébral, qui en révélera le caractère inépuisable.

- Une akinésie, dont le malade se plaint peu spontanément, et qui est le plus souvent rapportée par l'entourage, alarmé par la rareté des gestes et la pauvreté de la mimique.
- Un tremblement mixte, de repos et intentionnel, différent par cette caractéristique du tremblement parkinsonien. Ce tremblement, particulièrement handicapant pour le malade, l'entravant dans les gestes les plus élémentaires est, pour ces raisons, l'objet de doléances légitimes.

Les deux premiers symptômes constitutifs du parkinsonisme neuroleptique peuvent répondre totalement à l'introduction de correcteurs anticholinergiques. Toutefois, la correction peut ne pas être systématique.

4.2.1.3. La pathologie intriquée (hyperkinésies, akathisies, tasikinésies)

Cette pathologie comporte (1, 2, 14) :

- Des crises dyskinétiques aiguës rappelant celles des syndromes précoces. Elles peuvent émailler un tableau de parkinsonisme. Elles sont surtout observées lors de réductions de posologies ;
- Des manifestations hyperkinéto-hypertoniques à type de tremblements, akathisie, tasikinésie. Cette symptomatologie succède, lorsqu'elle apparaît, au syndrome parkinsonien. L'akathisie peut se définir par des éléments subjectifs et objectifs :
 - Subjectivement, les patients se plaignent de sensations de malaise, d'angoisse, et d'agitation intérieure. Cette dernière est particulièrement désagréable et problématique.
 - Objectivement, un observateur extérieur peut remarquer des mouvements répétitifs des jambes et des pieds : le patient arpente la pièce, piétine sur place, se balance d'un pied sur l'autre, etc. On peut également noter, par

exemple, une incapacité à rester assis : la personne se lève et s'assied sans cesse, se balance sur sa chaise, bouge sans arrêt. Il est important de poser un diagnostic différentiel avec une agitation psychomotrice.

Il existe plusieurs types d'akathisie, selon les relations qui existent entre le début du trouble et le traitement antipsychotique. L'akathisie aiguë apparaît rapidement après le début du traitement ou l'augmentation de la dose d'antipsychotique. L'akathisie tardive survient au cours d'un traitement antipsychotique de longue durée, et n'est pas corrélé à un changement de molécule et/ou de dose. L'akathisie de sevrage (*withdrawal akathisia*) survient au décours d'une baisse de posologie ou d'un arrêt brutal du traitement. Indépendamment du mode d'apparition (aiguë, tardive, ou de sevrage), l'akathisie peut devenir chronique. Il n'y a pas de différence majeure en ce qui concerne les phénomènes moteurs entre l'akathisie aiguë et chronique, bien que la sensation subjective d'agitation puisse être moins intense dans la seconde (19, 20).

Les correcteurs anticholinergiques sont considérés inefficaces. Comme nous le verrons dans le chapitre 5, d'autres thérapeutiques peuvent être utilisées tout de même, avec des résultats plus ou moins probants selon les patients, ainsi notamment certains bêta-bloquants (21, 22). Les résultats peuvent être immédiats sur les manifestations périphériques, tandis que l'anxiété et la tension interne ne cèdent que plus tardivement, dans un délai d'au moins deux semaines.

4.2.1.4. Les dyskinésies tardives

Si leur fréquence d'apparition (de 0,5 à 50 % des patients traités par neuroleptiques) paraît indépendante du choix du dérivé, la durée de traitement ainsi que la quantité totale du neuroleptique administré paraissent très importants à considérer (1, 2).

Nous distinguerons (23, 24) :

- Un syndrome bucco-linguo-facial caractérisé par des mouvements lents d'enroulement de la langue contre la face interne des joues alternant avec sa protrusion ;
- Un syndrome bucco-linguo-masticatoire avec mouvements de mastication, de succion et de claquements de langue ;
- Un syndrome choréo-athétosique d'intensité variable affectant les membres et le tronc (« danse du ventre ») ;
- Le « syndrome du lapin » où le tremblement des lèvres s'accompagne de mouvements d'extension du maxillaire inférieur.

Malgré un nombre important de thérapeutiques proposées, toutes ont une efficacité très relative et, de surcroît, transitoire.

4.2.2. Les antipsychotiques “atypiques”

Les antipsychotiques “atypiques” sont de moindres inducteurs de troubles extrapyramidaux. Néanmoins, un effet seuil existe pour beaucoup d'entre eux, et l'ensemble des symptômes cités ci-dessus ont été décrits lors de l'utilisation de ces molécules. Malgré leur profil « atypique », ces médicaments restent des antagonistes dopaminergiques et sont susceptibles d'induire des troubles extrapyramidaux.

4.2.3. Pharmacologie des effets indésirables extrapyramidaux (1, 2, 14)

Les données les plus cohérentes concernant l'étiopathogénie de ces divers symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques sont fournies par les études biochimiques et comportementales portant sur le système nigro-strié.

Un modèle post-synaptique binaire comportant des récepteurs inhibiteurs et des récepteurs post-synaptiques est suffisant pour rendre compte de ces émergences cliniques. Classiquement, les récepteurs inhibiteurs étaient, dans le contexte de cette synapse

simplifiée, localisés sur la membrane pré-synaptique, et on considérait que les antipsychotiques étaient susceptibles de s'y fixer. Si l'existence de ces récepteurs pré-synaptiques paraissait confirmée, il s'avérait que certains antipsychotiques possédaient une très faible affinité pour ce type de récepteurs, et qu'il convenait d'envisager l'existence de récepteurs inhibiteurs post-synaptiques.

Schématiquement, on peut réduire le système nigro-striatal à un neurone à dopamine, s'articulant dans le striatum avec un inter-neurone à acétylcholine. Les mécanismes assurant la régulation de cette synapse mettent en jeu :

- Des auto-récepteurs inhibiteurs localisés sur les terminaisons dopaminergiques qui, lorsqu'ils se trouvent stimulés par la libération de dopamine, tendent à inhiber la synthèse et la libération du médiateur ;
- Un mécanisme de *feed-back* : la stimulation par la dopamine des récepteurs post-synaptiques exerce un tonus inhibiteur sur la libération d'acétylcholine, ceci ayant pour lointaine conséquence d'accroître l'activité électrique du neurone nigro-striatal via la boucle de régulation striato-nigrique comportant un neurone gabaergique.

4.2.3.1. L'akinésie initiale

Elle peut se concevoir sous la forme d'un blocage des récepteurs post-synaptiques nigro-striataux. Il est toutefois possible que d'autres structures cérébrales soient concernées, en particulier le *nucleus accumbens* dont la stimulation des récepteurs dopaminergiques engendre chez l'animal un syndrome hyperlocomoteur ; et, *a contrario*, dont le blocage pourrait entraîner une akinésie. Il est possible également que l'akinésie initiale soit rattachée à l'effet sédatif résultant de l'effet alpha-bloquant noradrénergique de certains neuroleptiques.

4.2.3.2. Les hyperkinésies précoces

Comme dit plus haut, il faut différencier les hyperkinésies survenant à fortes posologies de neuroleptiques de celles survenant à faible dose. Les hyperkinésies type « faible posologie » pourraient s'expliquer comme suit : les autorécepteurs (somato-dendritiques et des terminaisons), ayant une plus grande affinité pour les neuroleptiques que les récepteurs post-synaptiques, se trouveraient bloqués par les faibles posologies prescrites. Il s'ensuivrait alors un accroissement de la synthèse et de la libération de dopamine, dont les conséquences post-synaptiques, c'est-à-dire les hyperkinésies ne pourraient être prévenues, les récepteurs post-synaptiques étant dans ces conditions non ou insuffisamment bloqués. Les hyperkinésies ne seraient susceptibles alors de disparaître que lors de l'augmentation de posologie. Des travaux de 1976 corroborent cette hypothèse, en montrant que les hyperkinésies aiguës engendrées par une prise unique de butapérazine ne sont observées que lorsque les taux sériques de ce neuroleptique sont faibles (décroissance de 80 % par rapport au plateau) (25). Cette observation est à mettre en parallèle avec la survenue, en pratique courante, de telles hyperkinésies dans les premières heures et les derniers jours de l'administration d'un neuroleptique retard.

En revanche, dans cette optique pharmacologique, le phénomène des hyperkinésies des fortes doses ne peut être expliqué, et pose la question de savoir s'il concerne tous les neuroleptiques, et, sinon, à quelle propriété associée à l'antagonisme dopaminergique il convient de le rattacher. De plus, l'efficacité des correcteurs anticholinergiques, en raison de l'hypotonie cholinergique, demeure inexpliquée.

4.2.3.3. Le parkinsonisme (1, 2, 14)

Ce syndrome peut être expliqué par une levée de l'inhibition du neurone cholinergique, que la dopamine ne peut plus exercer, en raison du blocage des récepteurs par le neuroleptique.

Cette schématisation paraît confirmée par les données fournies par la thérapeutique de ces syndromes. On connaît en effet l'inefficacité de la lévodopa, du moins aux doses usuelles.

En revanche, les atropiniques, dont l'action est nette sur l'hypertonie, pourraient exercer leur action sur la voie effectrice, où les effets antimuscariniques du correcteur rétablissent l'équilibre de la balance acétylcholine-dopamine, perturbé par l'hyperfonctionnement du neurone cholinergique.

4.2.3.4. Les pathologies intriquées (1, 2)

Les crises dyskinétiques observées lors de la diminution des taux plasmatiques de neuroleptiques sont faciles à interpréter : ce sont des crises hyperkinétiques en réaction à la libération des récepteurs post-synaptiques, ou au démasquage d'un début d'hypersensibilité (*up-regulation*), rapidement jugulé par la réascension de la concentration en neuroleptique.

Les manifestations hyperkinéto-hypertoniques pourraient quant à elles répondre au même processus étiopathogénique que les dystonies aiguës lorsqu'elles surviennent précocement, comme cela a été décrit dès 1978 avec la fluphénazine chez l'adolescent (26). Lorsqu'elles surviennent plus tardivement, il pourrait s'agir d'une hypersensibilité masquée des récepteurs dopaminergiques, qui sera confirmée par l'apparition ultérieure de dyskinésies tardives (27).

4.2.3.5. Les dyskinésies tardives

On sait, par l'expérimentation animale, qu'une privation aiguë ou chronique en dopamine engendre, en tant que mode d'adaptation, une augmentation du nombre de récepteurs à ce neuromédiateur. En ce qui concerne la "privation" engendrée par la prescription de neuroleptiques, ce mode d'adaptation s'avère particulièrement net dans le système nigrostrié, tandis que les voies mésolimbiques et mésocorticales ne développeraient ce type de réaction que beaucoup plus lentement, ce qui a pour corollaire d'entraîner un maintien de l'effet antipsychotique, tandis que les dyskinésies tardives peuvent déjà apparaître (28 à 33).

Ainsi, le modèle de l'hypersensibilité des récepteurs à la dopamine apparaît comme le modèle neurophysiologique le plus cohérent et le plus apte à rendre compte du phénomène des dyskinésies tardives. (34, 35).

Ceci explique que les stratégies thérapeutiques utilisées historiquement aient eu pour cible un blocage post-synaptique, réalisé en augmentant la posologie des neuroleptiques, ce qui entraîne des résultats bénéfiques à court terme, puis une aggravation à plus long terme, puisque les dyskinésies réapparaissent inévitablement, obligeant alors à une nouvelle augmentation de posologie, etc.

5. Conclusion du chapitre

Nous venons donc de nous intéresser aux neuroleptiques, principaux médicaments inducteurs de troubles extrapyramidaux. Dans l'enquête que nous avons menée, et qui sera évoquée au chapitre 5, les troubles extrapyramidaux des patients sous correcteurs anticholinergiques étaient induits par des neuroleptiques, classiques ou atypiques, à visée antipsychotique. Néanmoins, il existe d'autres médicaments pouvant être à l'origine de ces troubles. Ce sont ces médicaments que nous allons désormais évoquer.

Chapitre 2 : Autres médicaments inducteurs de troubles extrapyramidaux

D'autres médicaments que les antipsychotiques peuvent être à l'origine de troubles extrapyramidaux. Nous allons évoquer ces différentes molécules, en commençant par les "neuroleptiques cachés", molécules chimiquement quasi-identiques aux antipsychotiques neuroleptiques, mais utilisées hors champ de la psychiatrie.

1. Les Neuroleptiques "cachés"

1.1. Définition

Les neuroleptiques n'ont pas que des effets antipsychotiques, comme nous l'avons vu précédemment. C'est la raison pour laquelle des dérivés de cette classe, ou des substances chimiquement proches, sont régulièrement incorporés dans des médicaments, sans que le prescripteur soit toujours informé qu'il s'agit de molécules à propriétés neuroleptiques, au sens étymologique. Il convient pourtant de les recenser et de les connaître car, à des degrés divers, ces neuroleptiques "cachés" exposent les patients aux mêmes effets indésirables que les antipsychotiques, notamment neurologiques et endocriniens. Deux classes thérapeutiques regroupent une grande partie des neuroleptiques "cachés" d'usage quotidien : les antihistaminiques H1 et les antiémétiques (89).

1.2. Les antihistaminiques H1

Nous avons vu précédemment que des propriétés antihistaminiques H1 avaient été attribuées très tôt aux premières phénothiazines, notamment la chlorpromazine et la prométhazine. Les antagonistes des récepteurs histaminiques H1 de la famille des phénothiazines, comme l'alimémazine (*Théralène® 5 mg, comprimé pelliculé sécable ; Théralène® 0,05 pour cent, sirop ; Théralène® 4 pour cent, solution buvable en gouttes ;*

Théralène® 5 mg/ml, solution injectable) et la prométhazine (*Algotropyl®*, suppositoire ; *Fluisédal®*, sirop ; *Phénergan® 2 pour cent, crème* ; *Phénergan® 25 mg, comprimé enrobé* ; *Phénergan® 2,5 pour cent, solution injectable* ; *Phénergan® 0,1 pour cent, sirop* ; *Rhinathiol Prométhazine®*, sirop ; *Tussisédal®*, sirop), sont chimiquement très voisins des dérivés de la même famille utilisés en psychiatrie.

Qu'ils soient utilisés comme hypnosédatifs, ou comme anti-allergiques, ils exposent aux effets indésirables des neuroleptiques. En particulier, la responsabilité de certains d'entre eux, utilisés en cures prolongées, dans la survenue de syndromes parkinsoniens ou de dyskésies tardives est bien établie. L'utilisation pédiatrique des antihistaminiques H1 pose un problème particulier. L'un d'entre eux, la niaprazine (*Nopron Enfants® 15 mg/5 ml, sirop*), a fait l'objet en 1985 d'une enquête des centres de pharmacovigilance qui a mis en évidence la survenue de malaises graves chez les nourrissons (89).

1.3. Les antiémétiques

Les centres du vomissement, situés sous le plancher du quatrième ventricule (*area postrema*) sont riches en récepteurs dopaminergiques. On ne s'étonnera donc pas que des neuroleptiques, qui sont de puissants antagonistes de ces récepteurs, soient utilisés comme antiémétiques, que ce soit en cancérologie (*alizapride (Plitican®*, comprimé ; *Plitican®*, solution injectable) en particulier), ou en médecine générale. Les spécialités les plus connues sont celles à base de métopropramide (*Anausin Métopropramide® 15 mg, comprimé à libération prolongée* ; *Migpriv®*, poudre pour solution buvable en sachet ; *Primpéran® 0,1 % adultes, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique* ; *Primpéran® 100 mg, solution injectable* ; *Primpéran® 10 mg, comprimé sécable* ; *Primpéran® 10 mg, suppositoire sécable* ; *Primpéran 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule* ; *Primpéran Enfants® 2,6 mg/ml, solution buvable* ; *Primpéran Nourrissons et Enfants® 2,6 mg/ml, solution buvable* ; *Primpéran® 20 mg, suppositoire* ; *Prokinyl LP® 15 mg, gélule à libération prolongée* ; et génériques), mais d'autres sont aussi employées.

Les effets indésirables, relativement fréquents et dose-dépendants, sont surtout d'ordre neurologique : essentiellement des dystonies aiguës survenant dès les premières heures de

traitement, se manifestant par des crises de plafonnement du regard, des torticolis, ou encore des tremblements et des syndromes extrapyramidaux. Le risque de dyskinésies tardives est faible car ces substances sont rarement utilisées en cures prolongées. Il faut insister sur la sensibilité toute particulière des personnes âgées d'une part, des enfants et des adultes jeunes d'autre part, pour lesquels il est impératif de respecter la posologie, et les précautions d'emploi, ce qui doit faire prendre garde à la présentation sous forme de solution buvable, et au risque d'automédication (89).

1.4. Deux hypnotiques

Deux hypnotiques (*Mépronizine*[®], comprimé enrobé sécable ; *Noctran*[®] 10 mg, comprimé sécable) renferment de l'acéprométazine, une phénothiazine sédatrice. Si on les emploie, il faut penser d'une part aux effets anticholinergiques des neuroleptiques à savoir le risque de rétention aiguë d'urines en cas de troubles uréthro-prostatiques et le risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen, et d'autre part à l'hypotension orthostatique dont les conséquences peuvent être dangereuses chez les sujets âgés (89).

Ces deux spécialités, suite à une réévaluation de leur balance bénéfices-risques par l'AFSSAPS, ont été ou seront prochainement retirées du marché français.

1.5. Conclusion

La liste donnée ci-dessus est loin d'être exhaustive. En pratique, les neuroleptiques cachés appartiennent essentiellement à deux familles chimiques : les phénothiazines et les benzamides. La dénomination commune internationale des principes actifs concernés se termine généralement par « -azine », « -izine », « -pride » ou « -piride ». Cet indice n'est toutefois pas absolu, car il existe des dénominations communes internationales terminées par ces suffixes qui ne correspondent pas à des neuroleptiques.

La survenue de troubles extrapyramidaux, de dystonies aiguës, ou d'aménorrhée-galactorrhée-gynécomastie chez un(e) patient(e) doit systématiquement faire envisager,

entre autres, une origine médicamenteuse. Les dénominations communes internationales des médicaments administrés peuvent mettre sur la piste d'un neuroleptique « caché ».

2. La trimétazidine

2.1. Présentation

La trimétazidine est une molécule commercialisée en France depuis le milieu des années 1960, ainsi que dans seulement quelques autres pays : Irlande, Italie, Espagne, Inde, Japon principalement. On remarque ainsi qu'elle est indisponible dans les pays les plus soucieux des problèmes de pharmacovigilance. (36, 37, 41)

2.2. Données chimiques et pharmacologiques

Chimiquement, il s'agit d'un dérivé de la pipérazine proche de la flunarizine (*Sibélium*[®] 10 mg, comprimé sécable). Cette dernière molécule est un antihistaminique, également inhibiteur calcique, et est utilisée principalement dans le traitement de fond de la migraine. La trimétazidine est ainsi parfois qualifiée d'inhibiteur calcique, et de nombreuses et vagues propriétés pharmacodynamiques lui ont été attribuées au fil des années : « cytoprotectrice » sur le métabolisme énergétique du myocarde, « antioxydante », « anti-ischémique », « antianoxique », permettant « l'économie de l'effort myocardique »(1968) et agissant sur le « fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium »(1989) (35, 37, 41)

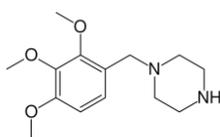


Figure 12 : Structure chimique de la trimétazidine (173) (CAS 13171-35-0)

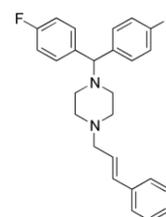


Figure 13 : Structure chimique de la flunarizine (174)(CAS 30484-77-6)

2.3. Importance de la consommation

La trimétazidine est une molécule très utilisée en France : neuf millions de boîtes de *Vastarel*[®] ou d'un générique ont ainsi été remboursées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie en 2006 (47).

Les dépenses de santé liées à cette molécule sont, elles aussi, importantes, malgré la baisse de son taux de remboursement de 65 % à 35 % en 2003 : sans compter les génériques, le montant remboursé par la CNAM pour les spécialités *Vastarel*[®] en 2003 a été de 58,8 millions d'euros. Cette somme s'élevait encore à plus de 50 millions d'euros en 2006, tous dosages et formes confondus, en incluant les spécialités *Vastarel*[®] et leurs différentes copies génériques.

2.4. Indications thérapeutiques

Les indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit sont, là encore, vastes : la trimétazidine est utilisée dans plusieurs disciplines médicales :

- En cardiologie : « Traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine ».
- En oto-rhino-laryngologie et neurologie : « Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes ».
- En ophtalmologie : « Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ».

2.5. Présentations

Le médicament est proposé sous diverses formes :

- En comprimés dosés à 20 milligrammes (*Vastarel*[®] 20 mg, comprimé pelliculé ; ou génériques) ;

- En comprimés à libération modifiée dosés à 35 milligrammes (*Vastarel® 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée ; ou génériques*) ;
- En solution buvable en gouttes (*Vastarel® 20 mg/ml, solution buvable, gouttes ; et génériques*).

2.6. Evaluation clinique

Une recherche de différents essais cliniques portant sur la trimétazidine afin d'évaluer de manière objective sa balance bénéfices-risques s'avère étonnamment pauvre. Dans l'angor, le dossier d'évaluation clinique est peu développé et ne comporte que quelques petits essais, de faible niveau de preuve, et ne mettant en évidence qu'un effet purement symptomatique sur la fréquence des crises, sans données sur la mortalité, ni sur le risque d'infarctus du myocarde. Aucun essai de puissance statistique suffisante ne permet de conclure que la trimétazidine est aussi efficace qu'un bêta-bloquant, et il n'est pas démontré que l'association de la trimétazidine à un bêta-bloquant en renforce l'action (36). Le même constat peut être fait en ce qui concerne le traitement des vertiges et des acouphènes, pour lequel on dispose de très peu d'essais, de faible niveau de preuves, et ne montrant pas de façon convaincante l'intérêt clinique d'un traitement par trimétazidine (36). En ophtalmologie, l'indication de la trimétazidine est très large, et susceptibles de recouvrir un grand nombre de pathologies (complications oculaires de l'hypertension artérielle et du diabète, occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, rétinopathies vasculaires secondaires à de multiples affections, etc.). Alors, la trimétazidine est-elle une véritable panacée ophtalmologique ? Il semble plutôt, au vu des essais disponibles, peu nombreux et peu rigoureux, qu'il n'ait pas été démontré que la trimétazidine soit plus efficace qu'un placebo pour maintenir ou améliorer la fonction visuelle des patients atteints d'affections oculaires, quelles qu'elles soient (37).

2.7. Effets indésirables

2.7.1. Profil historique

Pendant longtemps, très peu de données furent disponibles concernant les effets indésirables de la trimétazidine : ainsi, en près de quarante cinq ans d'existence, la molécule a acquis chez les praticiens une réputation de bénignité et d'innocuité. On comptait ainsi quelques troubles gastro-intestinaux, des céphalées, mais guère plus (36, 37).

2.7.2. Troubles extrapyramidaux

Mais des données publiées en 2004 ont modifié le profil de tolérance connu de la trimétazidine. Ainsi, un neurologue espagnol a rapporté une série de huit observations de syndromes parkinsoniens (tremblements, akinésies, troubles de la marche, etc.) imputables à la trimétazidine, survenus chez six femmes et deux hommes, âgés de 72 ans à 94 ans. Ces patients prenaient tous une dose de 60 mg par jour et avaient développé des syndromes parkinsoniens « typiques » (tremblements, akinésies, troubles de la marche, ...) (38, 39, 42). Afin d'explorer plus en détail les effets indésirables de la trimétazidine, la même équipe de neurologues basques a étudié de manière rétrospective les dossiers de 10 258 patients ayant été vus en consultation dans le service entre janvier 1990 et août 2003. Parmi eux, 130 patients prenaient de la trimétazidine : ce traitement a été arrêté chez 128 d'entre eux. (Pour 29 des 130 patients initiaux, d'autres médicaments capables d'induire des syndromes parkinsoniens étaient pris : ils furent arrêtés également). Les auteurs ont alors recherché une amélioration des fonctions motrices après arrêt de la (ou des) molécule(s). Chez 56 des 130 patients qui étaient traités par trimétazidine, soit 43 %, un effet indésirable moteur induit ou aggravé par l'un des médicaments arrêtés a été détecté, et ce trouble a régressé totalement ou partiellement après arrêt :

- Un parkinsonisme induit par un médicament a été détecté chez vingt patients, qui a totalement régressé à l'arrêt des traitements. Parmi eux, dix étaient traités par trimétazidine seule, tandis que les dix autres recevaient simultanément d'autres molécules potentiellement capables d'induire un parkinsonisme.

- Le traitement par trimétazidine a aggravé une maladie de Parkinson précédemment diagnostiquée chez douze patients.
- Des troubles de la marche associés à un déséquilibre a été observé chez quinze patients, qui se sont améliorés à l'arrêt de la trimétazidine et d'autres médicaments connus pour induire des troubles extrapyramidaux pour trois d'entre eux.
- La trimétazidine a induit un tremblement chez neuf patients, amélioré totalement ou partiellement après arrêt.

Les auteurs ont donc conclu à la possibilité pour la trimétazidine d'entraîner un parkinsonisme, des troubles de la marche ou des tremblements (43, 46). Trois autres cas ont été notifiés en Espagne (40).

En France, une patiente de 91 ans prenant depuis neuf mois de la trimétazidine à raison de 70 mg par jour et présentant une hypomimie, une bradykinésie bilatérale, une rigidité en roue dentée, une marche à petit pas et une instabilité posturale, a vu ses symptômes extrapyramidaux disparaître dans les deux mois suivant l'arrêt de la trimétazidine, sans réapparition après un suivi de trois ans (44, 46).

Une autre notification, au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens, concerne un homme de 55 ans souffrant d'akathisie et d'un syndrome parkinsonien, imputables à la trimétazidine (60 mg/jour), et ayant régressé en quelques semaines après l'arrêt du médicament (45, 46). Ce même centre a ensuite rapporté une série de dix cas de troubles extrapyramidaux (syndromes parkinsoniens et troubles de la marche) chez des patients prenant de la trimétazidine, et ayant régressé totalement ou partiellement après arrêt de la molécule (48, 51). Enfin, une équipe de Caen a publié en détail une observation de mouvements choréiformes et d'impatiences dans les jambes chez un patient sous trimétazidine, avec amélioration notable des symptômes dans les 48 heures suivant l'arrêt (49). Il semble donc aujourd'hui admis que la trimétazidine puisse être impliquée dans la survenue de troubles extrapyramidaux, sans pouvoir distinguer véritablement de facteurs de risque particuliers. En pratique, la survenue de tels symptômes chez un patient consommant

cette molécule doit faire suspecter la responsabilité de cette dernière, et en faire envisager l'arrêt (50).

3. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques représentent une autre famille thérapeutique susceptibles d'induire des troubles extrapyramidaux, de manière cependant beaucoup plus confidentielle que les antipsychotiques et les neuroleptiques "cachés". Des syndromes parkinsoniens, des akathisies, des dystonies aiguës ont notamment été rapportés chez des patients traités par un inhibiteur calcique. Les mécanismes sous-tendant l'apparition de cet effet indésirable ne sont pas connus avec précision : on évoque une interférence avec les neurotransmetteurs dopaminergiques, en rapport avec les mouvements calciques, notamment l'inhibition de l'influx de calcium dans les cellules du *striatum* (56, 66).

3.1. Le diltiazem

3.1.1. Indications thérapeutiques

Le diltiazem est une molécule utilisée en cardiologie dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine (formes à 60 mg, ainsi qu'à 120 mg et 90 mg à libération prolongée), ainsi que dans le traitement de l'hypertension artérielle (formes à 200 mg et 300 mg à libération prolongée). Des formes injectables existent également, pour le traitement des crises de tachycardie jonctionnelle paroxystique (dosage à 25 mg), et dans la prévention de l'ischémie myocardique au cours de l'anesthésie générale de patients coronariens, lors d'interventions non cardiaques, pendant la période péri et post-opératoire, chez les patients qui recevaient antérieurement un traitement oral par inhibiteurs calciques, bêta-bloquants ou dérivés nitrés (dosages à 25 et 100 mg).

Le diltiazem est retrouvé dans les spécialités suivantes : *Bi Tildiem LP® 120 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Bi Tildiem LP® 90 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Deltazen LP® 300 mg, gélule à libération prolongée ; Diacor LP® 90 mg, gélule à*

libération prolongée ; Dilrène LP® 120 mg, gélule à libération prolongée ; Dilrène LP® 300 mg, gélule à libération prolongée ; Dilrène LP® 90 mg, gélule à libération prolongée ; Mono Tildiem LP® 200 mg, gélule à libération prolongée ; Mono Tildiem LP® 300 mg, gélule à libération prolongée ; Tildiem® 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) ; Tildiem® 25 mg, poudre et solution pour préparation injectable I.V. ; Tildiem® 60 mg, comprimé ; et génériques.

3.1.2. Effets extrapyramidaux décrits

Plusieurs observations publiées concernent la survenue de syndromes parkinsoniens sous diltiazem (52 à 55). Les symptômes décrits recouvraient, selon les cas : tremblement des quatre extrémités, difficulté à la marche, « roue dentée » aux quatre membres, hypomimie, attitude penchée en avant, instabilité posturale, diminution du balancement des bras, ... Les doses employées variaient entre 120 et 360 mg par jour. Les symptômes ont généralement régressé à l'arrêt du médicament, avec, dans un cas, réapparition lors de la réintroduction du diltiazem (52, 54).

3.1.3. Chimie

Une parenté chimique entre le diltiazem et certains antipsychotiques a été mise en évidence : il s'agit de la présence du noyau benzothiazépine, proche du noyau de la clozapine (56).

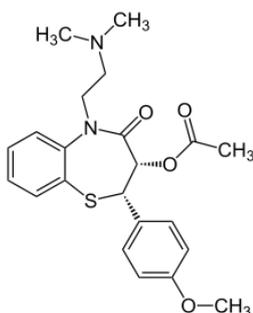


Figure 14 : Structure du diltiazem (175)
(CAS 42399-41-7)

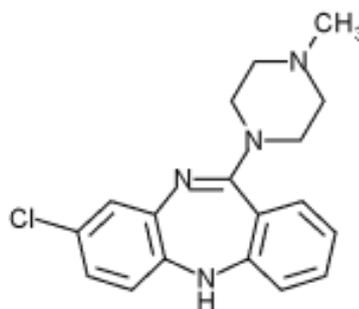


Figure 15 : Structure de la clozapine (167)
(CAS 5786-21-0)

3.2. Le vérapamil

3.2.1. Indications thérapeutiques

Le vérapamil est une molécule utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle (formes à 120 et 240 mg), de l'angor (formes à 40, 120 et 240 mg), dans le traitement et la prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires (formes à 40 et 120 mg), et dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque (forme à 120 mg). Une forme injectable à 5 mg est également disponible pour le traitement de certains troubles du rythme ventriculaire et des tachycardies jonctionnelles paroxystiques.

Le vérapamil est retrouvé dans les spécialités suivantes : *Isoptine® 120 mg, gélule ; Isoptine® 40 mg, comprimé enrobé ; Isoptine® 5 mg/2 ml, solution injectable® ; Isoptine LP® 240 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ; Tarka LP®, comprimé pelliculé à libération prolongée, et génériques.*

3.2.2. Effets extrapyramidaux décrits

Quelques données ont été publiées concernant des cas de syndromes parkinsoniens induits ou aggravés par le vérapamil (55, 57, 58). Après retrait de la molécule, les signes ont significativement régressé (57), voire disparu (55). Dans deux cas, un traitement par lévodopa avait été instauré avant retrait du vérapamil, mais s'était avéré inefficace (55, 57).

3.3. L'amlodipine

3.3.1. Indications thérapeutiques

L'amlodipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, commercialisée dans le traitement préventif des crises d'angor, et dans le traitement de l'hypertension artérielle (dosages à 5 et 10 mg).

Elle est retrouvée dans les spécialités suivantes : *Amlor® 10 mg, gélule ; Amlor® 5 mg, gélule ; Axeler® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé ; Axeler® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé ; Axeler® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ; Caduet 10 mg/10 mg comprimé pelliculé ; Caduet® 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé ; Coveram® 10 mg/10 mg, comprimé ; Coveram® 10 mg/5 mg, comprimé ; Coveram® 5 mg/10 mg, comprimé ; Coveram® 5 mg/5 mg, comprimé ; Exforge® 10 mg/160 mg, comprimé pelliculé ; Exforge® 5 mg/160 mg, comprimé pelliculé ; Exforge® 5 mg/80 mg, comprimé pelliculé ; Sevikar® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé ; Sevikar® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé ; Sevikar® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé ; et génériques.*

3.3.2. Effets extrapyramidaux décrits

Deux publications évoquent le rôle possible de l'amlopidine dans la survenue de syndromes parkinsoniens, chez respectivement deux femmes de 68 et 83 ans. Les troubles sont apparus trois et deux mois après le début du traitement, et ont rapidement disparu après son interruption. (59, 60).

3.4. La flunarizine

3.4.1. Données chimiques et pharmacologiques

La flunarizine est une molécule dérivée de la pipérazine qui possède une activité antagoniste calcique, ainsi que des propriétés anti-histaminiques H1 et antisérotoninergiques. Il semblerait également qu'elle montre des propriétés antidopaminergiques dues à une parenté chimique avec certains neuroleptiques, ce qui la classerait alors parmi les neuroleptiques "cachés" (56, 66). N'étant néanmoins pas couramment admise comme telle, nous avons préféré la traiter à part. Elle a été mise à disposition en France depuis 1986, initialement comme antivertigineux (61).

3.4.2. Indication thérapeutique

Actuellement, son Résumé des Caractéristiques ne mentionne qu'une indication : le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

3.4.3. Effets extrapyramidaux décrits

De très nombreuses publications évoquent la possibilité pour cette molécule d'induire des troubles extrapyramidaux variés : syndromes parkinsoniens ou aggravation d'une maladie de Parkinson pré-existante (essentiellement chez des sujets âgés de plus de 65 ans et prenant le médicament depuis plusieurs mois), dystonies aiguës, dyskinésies tardives, tremblements isolés, akathisies ... Le plus souvent, la posologie utilisée était celle préconisée par l'A.M.M., soit 10 mg/j, mais une dose quotidienne supérieure semble accroître le risque de complication neurologique (61). Dans la plupart des cas, la régression des troubles a été complète en quelques semaines à quelques mois. L'une des particularités de la flunarizine, vis-à-vis des autres inhibiteurs calciques, est la fréquence des syndromes dépressifs associés aux signes extrapyramidaux. (62 à 65).

Les propriétés antidopaminergiques de la flunarizine pourraient expliquer l'incidence beaucoup plus importante de troubles extrapyramidaux par rapport aux autres inhibiteurs calciques : un blocage des récepteurs post-synaptiques au niveau du *striatum* serait alors en cause (61, 66)

Quelques auteurs ont dégagé des facteurs de risque quant au développement de troubles extrapyramidaux sous flunarizine : il semblerait en effet que ces symptômes soient plus fréquents chez les patients âgés ayant une histoire familiale de tremblements ou de maladie de Parkinson (66). Une équipe de l'université de Parme suggère également l'implication d'une susceptibilité génétique dans le développement d'un syndrome parkinsonien sous flunarizine (67). Néanmoins, la survenue et le type de symptômes présents reste imprévisible (66). Certains auteurs soulignent également l'absence d'intérêt en termes de

bénéfice clinique de corriger pharmacologiquement les troubles extrapyramidaux induits par la flunarizine (66).

On peut également noter qu'une substance chimiquement très proche de la flunarizine, la cinnarizine, est elle aussi très souvent impliquée dans la survenue de troubles extrapyramidaux associés à un syndrome dépressif. Néanmoins, elle n'est plus disponible en France depuis 2003, nous ne l'évoquerons donc pas ici.

3.5. Conclusion

Ces observations de troubles extrapyramidaux liés aux inhibiteurs calciques restent globalement rares (même si une étude italienne retrouve une incidence de syndrome parkinsonien de 4,7 % chez des sujets âgés de plus de 65 ans (61)), et ces effets indésirables n'ont pas été observés au cours des essais cliniques. Néanmoins, la responsabilité de ces agents pharmacologiques se doit d'être envisagée en cas de survenue ou d'aggravation de troubles extrapyramidaux, si l'un d'entre eux figure dans le traitement du patient.

4. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Il existe actuellement cinq inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sur le marché français :

- La paroxétine, retrouvée dans les spécialités suivantes : *Deroxat® 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; Deroxat® 20 mg/10 ml, solution buvable ; Divarius® 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; et génériques.*
- La fluoxétine, retrouvée dans les spécialités suivantes : *Prozac® 20 mg, comprimé dispersible sécable ; Prozac® 20 mg, gélule ; Prozac® 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon ; et génériques.*
- La fluvoxamine, retrouvée dans les spécialités suivantes : *Floxyfral® 100 mg, comprimé pelliculé ; Floxyfral® 50 mg, comprimé pelliculé ; et génériques.*

- La sertraline, retrouvée dans les spécialités suivantes : *Zoloft® 25 mg, gélule ; Zoloft® 50 mg, gélule ; et génériques.*
- Le citalopram, retrouvé dans les spécialités suivantes : *Seropram® 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; Seropram® 20 mg/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion ; Seropram® 40 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion ; Seropram® 40 mg/ml, solution buvable ; et génériques.*
- L'escitalopram, énantiomère (S) pur du citalopram, retrouvé dans les spécialités suivantes : *Seroplex® 10 mg, comprimé pelliculé sécable ; Seroplex® 15 mg, comprimé pelliculé sécable ; Seroplex® 20 mg, comprimé pelliculé sécable ; Seroplex® 20 mg/ml, solution buvable en gouttes ; Seroplex® 5 mg, comprimé pelliculé.*

4.1. Indications thérapeutiques

Initialement utilisés comme traitement des épisodes dépressifs majeurs, leur emploi s'est ensuite élargi à d'autres affections psychiatriques : trouble panique avec ou sans agoraphobie (escitalopram, citalopram, paroxétine), trouble « anxiété sociale » (escitalopram, paroxétine), trouble anxiété généralisée (escitalopram, paroxétine), troubles obsessionnels compulsifs (escitalopram, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline), état de stress post-traumatique (paroxétine), boulimie (fluoxétine). La sertraline a également une indication dans la prévention des récives dépressives chez les adultes présentant un trouble unipolaire. (\$4)

4.2. Effets extrapyramidaux décrits

Des effets indésirables extrapyramidaux semblables à ceux connus avec les antipsychotiques, ont été rapportés avec ces molécules : on retrouve en effet dans la littérature un grand nombre d'observations détaillées de plusieurs troubles en rapport avec ces molécules. Toutes les molécules ont été impliquées, avec une réserve concernant

l'escitalopram, plus récemment mis sur le marché. Une observation mentionne tout de même cette dernière molécule (69).

4.2.1. Dystonies aiguës

Dès 1979, une observation de réaction dystonique suite à l'administration de fluoxétine fut rapportée. Cet effet indésirable fut ensuite décrit avec d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (74 à 77) : comme avec les antipsychotiques, les dystonies aiguës sont apparues en début de traitement ou lors d'une augmentation des doses, et ont régressé à l'arrêt de l'antidépresseur ou suite à une diminution de la dose (71). Dans certains cas, un correcteur anticholinergique des troubles extrapyramidaux tel que le trihexyphénidyle fut employé avec succès (70). La réintroduction de la molécule en cause à la suite de l'épisode dystonique a été suivie d'une réapparition des troubles dans une observation (72).

4.2.2. Akathisies

Tout comme pour les antipsychotiques, les akathisies liées aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont souvent accompagnées d'un état d'angoisse, voire parfois d'idées suicidaires pouvant mener à des tentatives de suicide (79, 80). Elles surviennent le plus souvent à doses habituelles, et au cours des premières semaines de traitement (78). Comme pour beaucoup d'autres troubles extrapyramidaux, les akathisies induites par les ISRS régressent habituellement avec l'arrêt de la substance en cause. Dans plusieurs cas, un traitement pharmacologique a été mis en place avec succès, par propranolol (80), benzodiazépine ou correcteur anticholinergique (79).

4.2.3. Syndromes parkinsoniens

Des symptômes parkinsoniens typiques tels que bradykinésie, rigidité des membres, tremblements et troubles de la marche ont été rapportés chez des patients traités par ISRS, parfois en association avec d'autres troubles extrapyramidaux (74, 75, 78). Les troubles extrapyramidaux ont disparu après arrêt du médicament en cause ou diminution de sa posologie.

4.2.4. Dyskinésies tardives

Quelques observations de dyskinésies tardives apparues chez des patients traités par un ISRS ont été publiées, mais elles sont d'interprétation délicate : en effet, la plupart des patients concernés avaient reçu des neuroleptiques ou étaient atteints par une pathologie neurologique associée (70, 88).

4.3. Facteurs de risque

Une revue de la littérature réalisée en 2001 a recensé à partir des cas publiés quelques facteurs favorisant la survenue de troubles extrapyramidaux lors de la prise d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (70).

4.3.1. L'âge du patient

Les auteurs ont identifié que la répartition des troubles extrapyramidaux variait avec l'âge des patients : selon des données suédoises de pharmacovigilance, l'âge médian des patients était de 36 ans pour les akathisies, 42 pour les dystonies aiguës, 55 pour les dyskinésies tardives, contre 74 ans pour les syndromes parkinsoniens. Il semblerait donc que, globalement, ces derniers surviennent chez des patients plus âgés que ceux atteints par les autres troubles.

4.3.2. La durée de traitement

Selon cette même synthèse, le délai avant survenue des symptômes est également variable selon les troubles : les dystonies aiguës semblent survenir rapidement après mise en place de l'antidépresseur ou augmentation des doses (durée médiane de six jours), tandis que les autres troubles sont plus longs à apparaître (durée médiane de deux semaines pour les syndromes parkinsoniens, et de 4 semaines pour les akathisies).

4.3.3. Aggravation d'une maladie de Parkinson

Quelques publications relevées par les auteurs de la synthèse font mention de cas de patients atteints d'une maladie de Parkinson préexistante chez qui la mise en place d'un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine aurait provoqué une aggravation de la symptomatologie neurologique, avec retour à l'état antérieur quelques semaines après l'arrêt de l'antidépresseur (70, 82). Ces observations relancent le débat du choix du traitement dans la dépression du sujet parkinsonien : cette pathologie a, en effet, une prévalence importante dans cette population, à savoir de l'ordre de 40 à 50 % selon les sources (67, 82). Mais il est parfois difficile d'éviter les interactions entre traitement antiparkinsonien et traitement antidépresseur, et il faut prendre en compte ce risque d'aggravation des symptômes sous ISRS. D'autres publications (83 à 85) montrent cependant l'absence de risque d'intensifier une maladie de Parkinson sous ISRS, et l'absence de différence d'effet entre ISRS et autres antidépresseurs sur l'aggravation des signes. Ces données contradictoires, peu nombreuses et parfois de faible puissance statistique incitent toutefois à la prudence, et les soignants intervenant autour du patient parkinsonien doivent être conscients du risque potentiel que représentent les ISRS, notamment devant une aggravation de la symptomatologie après mise en place ou augmentation de posologie d'un antidépresseur de ce type.

4.3.4. Interactions médicamenteuses

Parmi les cas publiés, certains patients souffrant de troubles extrapyramidaux imputables aux inhibiteurs sélectifs de la sérotonine recevaient également d'autres médicaments pouvant eux-mêmes induire ces symptômes, mais ayant été bien tolérés sur le plan neurologique avant introduction de l'antidépresseur : ceci peut évoquer une interaction médicamenteuse de type pharmacodynamique, par addition d'effets indésirables entre l'ISRS et la ou les molécule(s) associée(s). Les médicaments associés étaient le lithium, des neuroleptiques, notamment le métopropramide, l'halopéridol, le pimozide (70).

4.3.5. Autres facteurs de risque

Plus récemment, une équipe suédoise dirigée par Hedenmalm (81) a tenté d'identifier d'autres facteurs de risque de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux dus aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, notamment "moléculaires". Les risques potentiels mis en évidence furent : un âge supérieur ou égal à 65 ans, et la présence de l'allèle A1 du gène polymorphe du récepteur D2 de la dopamine (Taq1 A). Dans 93 % des cas de survenue de troubles extrapyramidaux sous ISRS dans cette étude, au moins un des facteurs de risque potentiels suivants était présent : antécédent de lésion du système nerveux central, abus d'alcool ou d'autres substances, épilepsie, maladie de Parkinson préexistante, exposition antérieure ou actuelle à des médicaments antipsychotiques, traitement concomitant par d'autres agents antidopaminergiques ou sérotoninergiques, antécédents de troubles extrapyramidaux (81). Toutefois, ces données récentes demandent à être confirmées par d'autres études avant de pouvoir affirmer l'existence de facteurs de risque « moléculaires » de survenue de troubles extrapyramidaux sous ISRS.

4.4. Incidence de ces effets indésirables

L'incidence des effets indésirables extrapyramidaux des ISRS est difficile à estimer, et les données disponibles sont de qualité méthodologique limitée. Toutefois, la revue de la littérature réalisée en 2001 recense une incidence pendant les six premiers mois de

traitement aux alentours de 1 à 2 cas pour 1000 patients selon la molécule en cause (70). Ces troubles restent donc apparemment rares sous ISRS.

4.5. Mécanismes pharmacologiques invoqués

Des données neurophysiologiques indiquent une inhibition de la transmission dopaminergique par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (88). Ce mécanisme pourrait expliquer les effets indésirables « dopamine-dépendants » présentés par ces antidépresseurs, comme par exemple les troubles extrapyramidaux dont il est question ici, mais également les hyperprolactinémies, certains dysfonctionnements sexuels et cognitifs, les galactorrhées, les hypertrophies mammaires ou, plus rarement, les gynécomasties.

D'autres données, *in vitro*, montrent que le striatum est richement innervé par des afférences sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphé. Or les voies de signalisation cholinergiques du striatum sont aujourd'hui reconnues comme jouant un rôle majeur dans le contrôle moteur et dans la physiopathologie de certains troubles comme la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington. Ainsi, une augmentation du tonus sérotoninergique (provoquée par les ISRS) en provenance des ganglions de la base, notamment des noyaux médians du raphé, semble induire une excitation des interneurons cholinergiques, provoquant une libération intrastriatale d'acétylcholine pouvant expliquer, au moins en partie, certains troubles extrapyramidaux (87).

Ces hypothèses demandent toutefois à être vérifiées, mais représentent des possibilités séduisantes d'explication « physiopathologique » de ces troubles extrapyramidaux pharmaco-induits.

4.6. Conclusion

On peut donc conclure de ces observations que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine exposent à un risque de troubles extrapyramidaux, même si ces effets

indésirables restent relativement rares. Certaines populations semblent plus à risque, notamment les patients parkinsoniens, bien que les données à ce sujet divergent.

5. Conclusion du chapitre

Nous venons donc de faire un tour d'horizon des différents médicaments potentiellement inducteurs de troubles extrapyramidaux. Bien entendu, nous ne prétendons pas à l'exhaustivité avec ce qui a été exposé ci-avant, mais seulement à la présentation des principaux inducteurs de troubles extrapyramidaux.

Les troubles en question ayant également été décrits, il est maintenant temps de se pencher sur les moyens de les combattre pharmacologiquement : il s'agit des correcteurs anticholinergiques, qui constituent par ailleurs l'objet premier de l'enquête que nous avons menée.

CHAPITRE 3 : LES CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES

Nous avons étudié précédemment la raison « pharmacologique » de l'utilisation de molécules anticholinergiques pour la correction des troubles extrapyramidaux induits pas les antipsychotiques. Nous allons maintenant nous intéresser à la "carte d'identité" de ces médicaments. Nous continuerons cette étude lors de l'analyse des documents utilisés lors de notre enquête, décrite au chapitre 5.

1. Les différents correcteurs utilisés (161)

En France, il existe trois molécules utilisées pour corriger les troubles extrapyramidaux induits pas les neuroleptiques. Ces médicaments peuvent également être utilisés en tant que traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Les dénominations communes internationales de ces molécules sont : le bipéridène, le trihexyphénidyle et la tropatépine. La pharmacologie de ces correcteurs est simple : il s'agit d'antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Cette parenté d'action avec l'atropine est à l'origine de l'appellation "atropiniques", parfois utilisée pour désigner les correcteurs. Nous avons déjà évoqué au chapitre 1, section 4, comment une molécule dotée de propriétés atropiniques pouvait lutter efficacement contre les troubles extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, nous n'y reviendrons donc pas dans ce chapitre.

2. Les spécialités (161)

Ces molécules sont présentes dans différentes spécialités :

- Le bipéridène est retrouvé dans la spécialité *Akineton LP[®] 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée* ;
- Le trihexyphénidyle est retrouvé dans les spécialités suivantes : *Artane[®] 10 mg/5 ml, solution injectable en ampoule* ; *Artane[®] 2 mg, comprimé* ; *Artane[®] 0,4 pour cent*,

solution buvable en gouttes ; Artane® 5 mg, comprimé ; Parkinane LP® 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane LP® 5 mg, gélule à libération prolongée. Il existe également deux spécialités uniquement disponibles à l'hôpital : Trihexy® 2 mg Richard, comprimé ; Trihexy® 5 mg Richard, comprimé.

- La tropatépine est retrouvée dans les spécialités suivantes : *Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur® 10 mg/2 ml, solution injectable ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable.*

3. Les indications selon Autorisations de Mise sur le Marché (161)

Les indications thérapeutiques telles que mentionnées par les Résumés des Caractéristiques des Produits des correcteurs anticholinergiques sont les suivantes. Nous ne mentionnons pas ici les indications concernant la maladie de Parkinson :

- « [...] indiqué dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques » (*Akineton LP® 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Artane® 10 mg/5ml, solution injectable en ampoule ; Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Artane® 5 mg, comprimé ; Parkinane LP® 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane LP® 5 mg, gélule à libération prolongée ; Trihexy® 2 mg Richard, comprimé ; Trihexy® 5 mg Richard, comprimé ; Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*) ;
- « [...] indiqué dans la correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques » (*Lepticur® 10 mg/2 ml, solution injectable*).

4. Contre-indications

Il existe un certain nombre de contre-indications à l'utilisation des correcteurs anticholinergiques. Cependant, nous décrirons celles-ci plus en détail lorsque nous nous pencherons sur notre enquête, au chapitre 5, car l'étude des contre-indications a constitué un volet de cette enquête.

5. Effets indésirables

Outre leurs effets thérapeutiques, recherchés, les correcteurs ont, comme tout médicament, des effets indésirables. Ceux-ci sont particulièrement nombreux, car de nombreux organes sont porteurs de récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, grâce auxquels le système nerveux végétatif, notamment parasympathique, agit sur eux. En outre, les correcteurs sont destinés à agir, de manière thérapeutique, au niveau du cerveau : ils sont donc capables de passer la barrière hémato-encéphalique, et peuvent donc entraîner des effets atropiniques centraux. Il existe deux grands types d'effets atropiniques : périphériques et centraux. Nous les évoquerons successivement, et nous nous intéresserons également au risque d'abus et de dépendance décrit avec certaines de ces molécules.

5.1. Effets atropiniques périphériques

Les effets atropiniques périphériques associent :

- Des effets oculaires, par action sur les récepteurs muscariniques situés au niveau de l'œil, notamment : mydriases, visions troubles liées à un trouble de l'accommodation, et parfois crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen ;
- Des sensations de "bouche sèche", liées à une diminution de la production de salive ;
- Des effets digestifs : nausées, constipations par diminution de la motricité du tube digestif ;

- Des difficultés à uriner, liés à un antagonisme des récepteurs muscariniques des voies urinaires ;
- Des diminutions de la transpiration, cette dernière étant physiologiquement sous l'influence de l'action de l'acétylcholine ;
- Des bradycardies transitoires suivies de tachycardies, par action sur les récepteurs muscariniques cardiaques.

5.2. Effets atropiniques centraux

Les effets atropiniques centraux associent :

- Confusions ;
- Désorientations ;
- Hallucinations visuelles ;
- Agitations ;
- Irritabilités ;
- Délires ;
- Troubles mnésiques ;
- Agressivité.

5.3. Potentiel d'abus des anticholinergiques

5.3.1. Définition et cadre juridique

Le Code de la Santé Publique (167) définit l'abus de médicaments comme « un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives » (article R5121-153), et l'abus de substances

psychoactives comme « l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » (article 5132-97). De même, l'abus grave de substance psychoactive se définit par « l'abus de substance psychoactive, soit létal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale » (article 5132-97).

C'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) qui est en charge « de recueillir et d'évaluer les informations sur l'abus susceptible d'être entraîné par des substances psychoactives, et de prendre, en la matière, dans son champ de compétence, toute mesure utile pour préserver la santé publique » (article L5311-2). Ainsi, « les personnes fabriquant ou commercialisant des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 fournissent, à sa demande, au directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toutes informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus concernant leurs produits, ainsi que celles concernant leur vente » (article R5132-101).

Cette tâche revient plus particulièrement à une commission siégeant auprès de l'AFSSaPS, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP), qui a pour but « d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 et leurs conséquences pour la santé publique » et « de donner au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'agence des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus » (article R5132-103). Le Comité Technique de la CNSP est chargé de « coordonner la collecte des informations relatives aux abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 » (article R5132-108).

Le Code de la Santé Publique précise également que « l'exercice de la pharmacovigilance (...) tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance »

(article R5121-151). Ainsi, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), « sur leur territoire géographique d'intervention (...), portent à la connaissance des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) les cas de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5132-92 » (article R5121-168). Ces centres recueillent et évaluent les données cliniques concernant les constats de pharmacodépendances et d'abus de substances, plantes, médicaments, et autres produits. En outre, ils effectuent des études épidémiologiques concernant les pharmacodépendances et abus de substances psychoactives.

L'abus d'une substance peut avoir des conséquences juridiques : en effet, les dispositions du régime particulier des stupéfiants peuvent être appliquées, en totalité ou en partie, aux « médicaments ou produits qui, (...) en cas d'abus tels qu'ils sont définis aux articles R5121-153 et R5132-97 peuvent nécessiter un contrôle à certains stades de leur commercialisation ainsi que de leur prescription » (article R5132-39).

5.3.2. Abus d'anticholinergiques

Les correcteurs des troubles extrapyramidaux sont des médicaments pour lesquels des cas d'abus sont bien documentés.

La première publication concernant une situation d'abus d'anticholinergiques date de 1960 (91). La molécule en cause était le trihexyphénidyle. Beaucoup d'autres observations ont suivi, et l'on remarque d'emblée que la plupart concernent cette molécule en particulier (92, 93). Il est difficile d'en conclure que le potentiel d'abus du trihexyphénidyle est supérieur à celui des autres correcteurs, car c'est également la molécule la plus utilisée de la classe thérapeutique (93). Des cas d'abus ont également été décrits avec le bipéridène, et aucun correcteur ne semble exempt de ce risque (92). Aucune observation n'a été retrouvée pour la tropatépine, mais on ne peut pas conclure à une absence de risque avec ce médicament.

En 1984, le *British National Formulary* reporte déjà un effet élévateur de l'humeur des anticholinergiques, qui serait utile dans la prise en charge des parkinsonismes induits par les phénothiazines (92). Mais cet effet n'est pas simplement « élévateur de l'humeur » :

attribue aux anticholinergiques des propriétés stimulantes et euphorisantes, à l'origine de l'abus de des substances.

5.3.2.1. Abus chez les patients psychotiques

L'abus d'anticholinergiques concerne en premier lieu les patients psychotiques chez lesquels ils sont initialement prescrits comme correcteurs des effets neurologiques des antipsychotiques : l'abus a donc dans ces cas un cadre thérapeutique initial. Une série d'observations menée dans les hôpitaux d'Oxford (92) a montré une grande fréquence de l'abus d'anticholinergiques chez des patients atteints de maladies psychiatriques chroniques. Afin de disposer des substances en question, certains patients sont ainsi amenés à les voler ou à les acheter à d'autres patients hospitalisés, à feindre des troubles extrapyramidaux pour s'en faire prescrire, ou à s'en procurer au marché noir.

Toutefois, une réelle estimation de la prévalence d'abus dans cette population reste difficile à réaliser : une étude israélienne a révélé la présence de 14 patients abusant du trihexyphénidyle parmi une cohorte de 214 schizophrènes admis en service de psychiatrie, soit une prévalence de 6,5 % (97). En revanche, une étude norvégienne plus récente a conclu à un faible risque d'abus des anticholinergiques par des patients psychotiques, malgré une forte prévalence chez eux d'abus de diverses substances légales et illégales (98). Doit-on en conclure que l'arrivée des antipsychotiques dits "atypiques", moins inducteurs de troubles extrapyramidaux, ayant conduit à une baisse de prescription des anticholinergiques, a diminué par là-même la prévalence d'abus de ces substances, moins "rencontrées" en pratique donc moins sujettes à détournement ? Il est difficile de répondre à cette question, mais il faut garder en mémoire que le potentiel d'abus de ces médicaments est bel et bien réel.

Chez beaucoup de sujets, des auteurs (92) ont pu retrouver d'autres cas d'abus de substances, sans savoir si ces autres abus étaient antérieurs ou contemporains de l'abus d'anticholinergiques. Beaucoup de patients ont déclaré trouver l'effet stimulant et euphorisant des correcteurs « très agréable », ce qui est sans doute à l'origine de l'abus. De plus, ces effets permettraient, selon les auteurs, de s'opposer aux symptômes négatifs de la

schizophrénie, à savoir émoussement affectif et retrait social. On pourrait alors pratiquement parler d'une "automédication" des patients, qui déclarent se sentir mieux et mieux fonctionner. A tel point que certains auteurs se sont interrogés quant à d'éventuels bénéfices du trihexyphénidyle sur la symptomatologie négative de la schizophrénie (94).

Une autre observation, taïwanaise, rapporte le cas d'un patient schizophrène ayant utilisé le trihexyphénidyle de façon abusive, jusqu'à 200 milligrammes par jour, à la recherche de ses effets euphorisants. L'arrêt de la molécule a entraîné de l'anxiété, prise en charge par un anxiolytique (95).

Ces situations d'abus peuvent être préjudiciables au patient : une dose élevée de correcteur anticholinergique peut entraîner des troubles psychotiques aigus, et gêner l'absorption digestive d'autres principes actifs (notamment des antipsychotiques) par diminution de la motilité du tube digestif, risquant ainsi de diminuer leurs effets thérapeutiques (95). Des cas de désordres persistants des fonctions cognitives après intoxication aiguë ont également été décrits (96).

Les soignants intervenant autour des patients sous correcteur anticholinergique doivent donc être attentifs à tous les indices pouvant faire évoquer un cas d'abus, par exemple si une personne réclame régulièrement des médicaments, prétextant qu'ils « s'épuisent vite » ou qu'ils « ont perdu leur ordonnance ». De même avec un patient se plaignant d'une aggravation de ses signes extrapyramidaux, sans changement préalable du traitement antipsychotique : il convient de procéder à un examen clinique minutieux, en gardant à l'esprit la possibilité d'une simulation des troubles. Enfin, la possibilité d'un abus doit être évoquée également devant le développement de symptômes nouveaux et inhabituels rappelant une intoxication atropinique : excitabilité, vertiges, tachycardie, hallucinations visuelles, ...

Néanmoins, la réaction à adopter devant un cas d'abus doit rester prudente : un arrêt brutal du correcteur anticholinergique peut exposer le patient à une aggravation ou à une recrudescence des troubles extrapyramidaux (92). Des auteurs japonais ont également rapporté la survenue d'insomnie consécutive à l'arrêt ou à la baisse de posologie du bipéridène, attribuée à un "rebond cholinergique" chez deux patients schizophrènes pour

qui le médicament n'était plus jugé nécessaire, suite à la disparition des troubles extrapyramidaux. Une reprise du traitement a entraîné l'arrêt des insomnies (99).

Ces situations d'abus sont donc un argument de plus en faveur d'une utilisation "rationnelle" des anticholinergiques, basée sur l'utilisation d'un référentiel permettant la mise en évidence des patients pouvant attendre un réel bénéfice de ces médicaments sans risques inutiles.

5.3.2.2. Abus chez les toxicomanes

L'abus d'anticholinergiques n'a pas forcément un cadre thérapeutique initial : des cas ont également été observés chez des jeunes toxicomanes, souvent des polytoxicomanes. Comme chez les patients psychotiques, ces personnes étaient à la recherche d'effets stimulants et euphorisants. La plupart d'entre eux étaient jeunes, vivaient seuls, exerçant des emplois précaires, ayant peu d'éducation et une intégration sociale limitée. Certains d'entre eux ont été diagnostiqués souffrant de difficultés d'adaptation en société. Chez certains d'entre eux, diverses observations laissent craindre des désordres persistants des fonctions cognitives (93, 96).

Il appartient donc aux différents soignant amenés à prescrire, dispenser ou administrer ces médicaments anticholinergiques, afin de dépister et surtout de prévenir les abus réalisés. Dès 1986, des auteurs ont craint une banalisation de ces abus, avec le risque d'inscription des molécules en cause à l'ex-tableau B, actuelle liste des stupéfiants, rendant leur prescription et leur accès beaucoup plus difficiles pour les patients en ayant un vrai besoin (93).

6. Interactions médicamenteuses

Comme tous les médicaments, les correcteurs anticholinergiques peuvent être impliqués dans des phénomènes d'interactions médicamenteuses, lorsqu'ils sont co-administrés avec d'autres molécules.

6.1. Association avec d'autres anticholinergiques

La principale source d'interactions avec les correcteurs est d'ordre pharmacodynamique : il s'agit de l'association avec d'autres substances ayant des propriétés anticholinergiques. Nous reviendrons sur ce point lors de la description de notre action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, au chapitre 5. Retenons simplement pour le moment que les médicaments ayant des effets atropiniques sont très nombreux, et que l'association de ces médicaments entre eux entraîne une addition d'effets indésirables, tels que ceux décrits plus haut. Nous reviendrons également plus tard sur les conséquences cliniques potentiellement graves de ce type d'associations : rétentions urinaires, iléus paralytiques, glaucomes aigus par fermeture de l'angle, pseudodémences avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire, troubles du comportement, hallucinations visuelles, agitations, irritabilités, délires... Le risque est particulièrement grand lorsque les patients sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques : il s'agit notamment des patients âgés en ce qui concerne les effets atropiniques centraux, des patients ayant une cause de rétention urinaire telle qu'un adénome de la prostate, de ceux ayant un glaucome chronique à angle étroit, etc. Dans tous ces cas, il vaut mieux informer le patient et rechercher dans les antécédents des pathologies exposant à des risques de complication en cas d'exposition à un atropinique. L'idéal est toujours de débiter par des doses faibles, avec une surveillance clinique, voire parfois d'envisager des alternatives thérapeutiques avec un risque moindre d'effet atropinique.

Nous nous intéresserons aux principaux médicaments, autres que les correcteurs, ayant des propriétés atropiniques dans le chapitre 5, concernant notre enquête. Les Résumés des Caractéristiques des Produits mentionnent cette interaction comme « à prendre en compte ».

6.2. Association avec le lisuride (161)

Les Résumés des Caractéristiques des spécialités *Akineton LP® 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée* (bipéridène) ; *Artane® 10 mg/5 ml, solution injectable en ampoule* ; *Artane® 2 mg, comprimé* ; *Artane® 5 mg, comprimé* ; *Artane® 0,4 pour cent, solution*

buvable en gouttes, Trihexy® 2 mg Richard, comprimé ; Trihexy® 5 mg Richard, comprimé (trihexyphénidyle), Lepticur® 10 mg, comprimé, Lepticur® 10 mg/2 ml, solution injectable ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable (tropatépine) mentionnent une interaction avec le lisuride (Arolac® 0,2 mg, comprimé sécable ; DoperGINE® 0,2 mg, comprimé sécable ; DoperGINE® 0,5 mg, comprimé sécable) : l'association des deux molécules expose au risque d'apparition de confusion mentale. Lors d'une co-administration des deux substances, une surveillance clinique régulière est donc nécessaire. Les Résumés des Caractéristiques des spécialités à base de tropatépine mentionnent que cette surveillance clinique est notamment de mise en début d'association.

Les Résumés des Caractéristiques des spécialités Parkinane LP® 2 mg, gélule à libération prolongée et Parkinane LP® 5 mg, gélule à libération prolongée (trihexyphénidyle) mentionnent que l'association avec le lisuride peut être à l'origine d'un risque de majoration de troubles neuropsychiques, ce qui justifie une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. Cette interaction est mentionnée comme « nécessitant des précautions d'emploi ».

6.3. Association avec d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (hors lisuride) (161)

Les Résumés des Caractéristiques des Produits de certaines spécialités mentionnent également une interaction avec d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, hors lisuride. Il s'agit de la bromocriptine (Bromokin® 10 mg, gélule ; Bromokin® 2,5 mg, comprimé sécable ; Bromokin® 2,5 mg Inhibition de la lactation, comprimé sécable ; Bromokin® 5 mg, gélule ; Parlodel® 10 mg, gélule ; Parlodel® 2,5 mg, comprimé sécable ; Parlodel® 2,5 mg Inhibition de la lactation, comprimé sécable ; Parlodel® 5 mg, gélule), et de la cabergoline (Dostinex® 0,5 mg, comprimé ; et générique).

Les Résumés des Caractéristiques de Parkinane LP® 2 mg, gélule à libération prolongée, et Parkinane LP® 5 mg, gélule à libération prolongée mentionnent un risque de majoration des troubles neuropsychiques, justifiant une surveillance clinique et biologique, notamment en début d'association.

Les Résumés des Caractéristiques de *Lepticur*[®] 10 mg, comprimé ; *Lepticur*[®] 10 mg/2 ml, solution injectable ; et *Lepticur Park*[®] 5 mg, comprimé sécable (trodatépine) mentionnent un risque d'apparition de confusion mentale, justifiant une surveillance clinique régulière, notamment en début d'association. En pratique, ces interactions avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (lisuride compris) concernent peu les patients psychotiques, car ils sont fortement déconseillés, voire contre-indiqués, en association avec les antipsychotiques.

7. Conclusion du chapitre

Nous avons donc étudié les caractéristiques pharmacologiques des correcteurs anticholinergiques. Il est maintenant temps de délaissier les aspects pharmacologiques pour nous intéresser au cadre plus « réglementaire » de l'enquête que nous avons menée. Nous allons donc, dans un nouveau chapitre, nous pencher sur le contexte réglementaire et méthodologique de la démarche d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, démarche qui était le cadre de notre enquête.

Chapitre 4 : Evaluation des Pratiques Professionnelles

1. Définition

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), reprenant la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « l'évaluation de la pratique d'un professionnel de santé consiste à analyser son activité clinique réalisée par rapport aux recommandations professionnelles disponibles actualisées. Une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins délivrés aux patients doit résulter de cette comparaison. Cette évaluation s'inscrit dans une dynamique d'amélioration de la qualité des soins conduite à différents niveaux : le système de santé publique (macro), l'organisation des soins en réseau entre différents professionnels (méso) et la pratique clinique (micro). » (169)

2. Cadre réglementaire

Le cadre réglementaire est notamment précisé par le décret numéro 2005-346 du 14 avril 2005 (167) relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles, confiant à la Haute Autorité de Santé la régulation du dispositif. Ce décret mentionne plusieurs éléments :

- L'évaluation des pratiques professionnelles mentionnée à l'article L. 4133-1-1 du Code de la Santé Publique (167) a pour but l'amélioration continue de la qualité des soins et du service rendu aux patients par les professionnels de santé. Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention et plus généralement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques.
- Elle consiste en l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques.

- L'évaluation des pratiques professionnelles, avec le perfectionnement des connaissances, fait partie intégrante de la formation médicale continue.

Cette évaluation des pratiques professionnelles est devenue, avec la loi du 13 août 2004, une obligation pour tout médecin, hospitalier et libéral. Les autres professionnels de santé, exerçant une profession médicale ou paramédicale (y compris, donc, les pharmaciens) ne sont pas, à ce jour, concernés par cette obligation. Toutefois, l'une des dispositions de la loi du 9 août 2004, selon laquelle « l'obligation de formation est satisfaite notamment par tout moyen permettant d'évaluer les compétences et les pratiques professionnelles », implique l'ensemble des professions de santé dans la mise en place de l'Évaluation des Pratiques Professionnelles à travers leur obligation de formation continue (valable pour tout professionnel de santé, pharmacien y compris, même si les décrets d'application n'ont toujours pas été publiés) (167).

En d'autres termes, l'évaluation des pratiques professionnelles consiste à mesurer ce qui est fait dans la pratique professionnelle, pour le comparer à la pratique attendue par les recommandations professionnelles. Ces recommandations sont multiples et peuvent émaner de la réglementation, de sociétés savantes, d'études cliniques de fort niveau de preuves. La démarche d'Évaluation des Pratiques Professionnelles permet donc au professionnel de santé d'effectuer un « arrêt sur image » de sa pratique, afin de la comparer aux recommandations professionnelles actuellement en vigueur. Ce temps particulier de réflexion s'inscrit dans une dynamique globale d'amélioration continue de la qualité, que l'on peut schématiser par la Roue de la Qualité, ou Roue de Deming, du nom du statisticien ayant proposé ce modèle dans les années 1960.

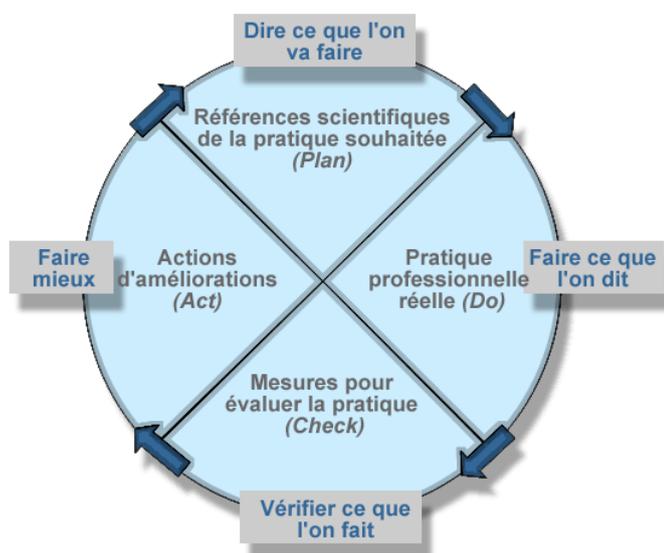


Figure 16 : Roue de la Qualité(100)

3. Méthodes utilisables : exemple des approches par comparaison

De nombreuses méthodes d'évaluation des pratiques sont disponibles. Cependant, elles ont toutes en commun un certain nombre d'invariants : dans tous les cas, le sujet choisi sera porteur de potentialités réelles d'amélioration ; l'organisation et les pratiques réelles des professionnels seront analysées, puis positionnées par rapport à des références définissant une pratique « optimale » ; des objectifs d'amélioration seront définis ; un plan d'amélioration sera conduit, et les résultats de ces améliorations seront finalement évalués. Trois types d'approche de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles existent : on peut procéder par comparaison, par processus, ou par problème. Nous décrivons ici les approches par comparaison, que nous avons utilisées pour réaliser notre enquête. Trois principaux types d'approche par comparaison existent : l'audit clinique, l'audit clinique ciblé, et l'analyse de pertinence. Nous décrivons successivement les deux premiers, l'analyse de pertinence étant moins importante pour l'official.

3.1. L'audit clinique

3.1.1. Définition

L'audit clinique est une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères déterminés, de comparer les pratiques de soin à des références admises, en vue de mesurer la qualité de ces pratiques et des résultats de soins avec l'objectif de les améliorer (169).

3.1.2. Démarche générale

Comme toutes les méthodes d'Évaluation des Pratiques Professionnelles, l'audit clinique revient à comparer une pratique clinique à une démarche optimale exprimée dans des recommandations et traduite dans un référentiel d'évaluation. Ce dernier doit être finalisé à partir de données récentes, validées, et tenir compte de la réglementation. Il réunit l'ensemble des critères d'évaluation, qui sont des éléments concrets, observables, permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique ou du thème étudié. Les critères d'évaluation sélectionnés s'appuient sur des recommandations majeures ou sur un fort consensus professionnel : ils représentent un potentiel d'amélioration des pratiques cliniques et organisationnelles et ils sont orientés sur la sécurité du patient. La Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation d'un référentiel déjà existant, sinon il faut le créer (100). Ce référentiel se présente sous la forme d'une grille de recueil des données. Le guide d'utilisation, qui l'accompagne, précise le sens du libellé des critères et prévoit les situations où la réponse « Non Applicable » est possible, et apporte les instructions relatives au recueil des données.

Nous pouvons constater que la méthode de l'audit clinique s'inscrit parfaitement dans le modèle de Deming d'amélioration de la qualité présenté plus haut :

- La première étape (*Plan*, soit planifier, ou programmer) correspond à la définition de la démarche d'évaluation traduite dans le référentiel, puis à l'identification des professionnels et des structures impliquées, et enfin à la programmation des étapes.

- La seconde étape (*Do*, soit faire) correspond à la mesure de la pratique au regard du référentiel, au cours de laquelle les données sont recueillies.
- La troisième étape (*Check*, soit analyser) correspond à la comparaison entre la pratique constatée et la pratique attendue. L'analyse des résultats est centrée sur l'identification des points forts et l'analyse des écarts par rapport au référentiel.
- La quatrième étape (*Act*, soit améliorer) est essentielle : les professionnels s'efforcent d'améliorer leur organisation du travail et leur pratique de manière à réduire les écarts observés à l'étape précédente.

3.1.3. Déroulement

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, aujourd'hui incluse dans la HAS) a défini les six étapes cruciales d'un bon audit clinique (100).

3.1.3.1. Choix du thème

Le premier objectif de cette étape est de cibler un thème pertinent et de lancer le projet. Pour ce faire, il convient de sélectionner le thème prioritaire. Celui-ci est choisi en fonction de la fréquence de la pratique, du risque pour le patient, du potentiel d'amélioration, de l'existence de références scientifiques, réglementaires et professionnelles. Ceci fait, il convient alors de composer le groupe de projet, qui se doit d'être multiprofessionnel. Trois types de compétences doivent s'y rencontrer : des acteurs de soin ayant une bonne connaissance de la pratique locale ; des professionnels ayant une expertise sur le thème ; et un professionnel ayant des connaissances méthodologiques sur la technique de l'audit clinique. La coordination du groupe est assurée par un responsable de projet. On définit alors ensemble les responsabilités de chaque membre du groupe.

Le second objectif de la première étape est d'établir un diagnostic de situation, car la connaissance de la réalité de la pratique est fondamentale. Pour ce faire, le groupe réalise un bilan de l'existant : il est nécessaire de procéder à une mise à plat de la pratique afin

d'identifier les points faibles. On fait donc un « état des lieux » initial de la situation, en analysant (100).

3.1.3.2. Choix des critères

L'objectif de cette étape est de construire le référentiel qui sera utilisé dans l'audit : l'élaborer, l'actualiser, ou le vérifier. Pour ce faire, un temps d'analyse de la littérature est indispensable : on consulte la réglementation, les recommandations, les publications concernant le thème choisi. A partir des données collectées, on peut définir les critères « qualité » : un critère est un signe admis par le plus grand nombre permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique évaluée. Il comporte un intitulé, un ou plusieurs éléments mesurables, une valeur cible et une instruction pour la saisie des données. Il importe également de prendre en compte le contexte local, pour pouvoir ensuite rédiger le référentiel (ou l'actualiser, selon le cas) : c'est un document ou un ensemble de documents énonçant des exigences qualité relatives à une pratique professionnelle ou à un mode de fonctionnement. Pour que l'Évaluation des Pratiques Professionnelles s'insère dans l'activité des services sans la perturber, la sélection des critères à mesurer dans la réalité doit se limiter aux éléments représentatifs de la qualité. A chacun de ces critères, l'attribution d'une valeur cible, le « standard attendu », est recommandée. Par exemple, une valeur de 100 % signifie que le critère doit toujours être satisfait dans la pratique. Ce « standard attendu » est fixé en fonction de la nature du critère et des données de la littérature (100).

3.1.3.3. Choix de la méthode de mesure

Le premier objectif de cette étape est de construire la feuille de recueil des données, ou grille d'évaluation : c'est un outil est construit à partir des critères représentatifs de la qualité sélectionnés à l'étape précédente, en les « traduisant » en questions à réponse fermée et binaire (réponse « oui/non » ou « vrai/faux »). La logique d'interrogation doit respecter la chronologie des règles contenues dans le référentiel. La conception de la grille d'évaluation prévoit un espace nécessaire à l'enregistrement d'observations, d'événements imprévus au cours du recueil d'informations : les réponses négatives aux critères doivent

être accompagnées de commentaires notés dans cet espace. Ces données faciliteront et enrichiront l'analyse des résultats. Cette feuille de recueil des données doit être testée, et réajustée si nécessaire : ce test est réalisé par les professionnels impliqués dans la démarche et sur un nombre limité de pratiques, il permet de vérifier l'objectivité des critères et la fiabilité de l'outil.

Le second objectif de l'étape est de définir les modalités pratiques de l'évaluation. On détermine tout d'abord le type d'étude, en fonction de la pratique étudiée : l'approche prospective convient à l'Evaluation des Pratiques Professionnelles, l'observation de la situation présente permet à l'évaluateur de porter un jugement sur l'application des critères « qualité », et cette approche dynamique génère souvent un réajustement immédiat des comportements ; l'approche rétrospective convient mieux à l'évaluation du dossier du malade, elle favorise l'examen d'un échantillon plus large, mais n'a pas d'impact immédiat sur la qualité des dossiers. On détermine ensuite la taille de l'échantillon : en établissement de santé, elle est considérée comme suffisante pour des séries homogènes pour des nombres de pratiques compris entre 30 et 50 par unité de soins. La période d'évaluation doit permettre d'atteindre l'échantillon prévisionnel, sans toutefois excéder 6 à 8 semaines, sous peine de nuire à l'intérêt des professionnels pour la démarche. La source d'information, quant à elle, varie avec la pratique étudiée. Les données qualitatives sont apportées par le professionnel : médecin, pharmacien, infirmier(e), aide soignant(e), masseur-kinésithérapeute, ... Elles peuvent aussi être recherchées sur un support d'information : feuille de surveillance, registre de laboratoire, dossier administratif, dossier clinique, ... Le mode de recueil des données peut varier : l'observation directe favorise une collecte instantanée d'information, mais elle est consommatrice de temps, et la personne observée peut modifier son comportement ; l'interview établit une relation directe entre deux personnes offrant la possibilité de reformuler les questions et d'obtenir des réponses exploitables, mais la clarification des questions peut toutefois induire les réponses ; l'autoévaluation impose au professionnel de remplir la feuille de données immédiatement après le soin ou dans un délai le plus proche possible du soin afin de protéger l'objectivité du recueil, elle a de plus un caractère pédagogique par la remise en mémoire des critères « qualité », responsabilise les professionnels et est un facteur de réussite du plan d'amélioration et de son suivi. Enfin, il faut nommer l'évaluateur : ce peut être un pair formé

à l'observation, à l'entretien et à l'utilisation rigoureuse de la feuille de collecte des données. Il doit avoir des compétences cliniques et observer une attitude neutre sans projection dans la pratique. L'évaluateur peut également être le professionnel lui-même.

A la fin de cette étape, le cadre de l'étude est donc défini, et la feuille de recueil des données est prête (100).

3.1.3.4. Recueil des données

L'objectif de cette étape est de mesurer les critères « qualité » dans la réalité. Avant de démarrer, l'idéal est que le responsable du projet réunisse l'ensemble des professionnels impliqués dans la collecte d'information afin de leur rappeler l'objectif poursuivi et les modalités de la mesure des critères qualité : il importe en premier lieu de bien se souvenir que l'objectif est ciblé sur l'amélioration de la pratique et non sur l'évaluation individuelle des professionnels. De même, on rappellera la période de collecte des données, le nombre de pratiques à évaluer, et la manière de procéder au recueil d'information.

Commence ensuite le recueil de données proprement dit : il a pour objectif essentiel de mesurer l'application du référentiel dans la réalité. Il permet donc de valider la présence ou l'absence des critères dans l'exercice d'une pratique professionnelle. Ce recueil doit être exhaustif afin de protéger l'authenticité des résultats. Son évolution nécessite un suivi quotidien de la part du référent de l'unité de soins et une vigilance accrue de la part du responsable de projet.

A la fin de cette étape, l'échantillon prévisionnel est atteint, et la collecte d'information est exhaustive (100).

3.1.3.5. Analyse des résultats

L'objectif de cette étape est d'identifier la ou les causes des écarts observés. Pour ce faire, il importe tout d'abord de traiter les données recueillies : de manière manuelle ou informatisée, selon la quantité de dossiers à traiter et les possibilités locales. Toutefois, lors

d'une première approche de la démarche d'Évaluation des Pratiques Professionnelles, la construction de tableaux récapitulatifs des données a un caractère pédagogique à ne pas sous-estimer. Une présentation visuelle des résultats, sous forme graphique, permet de mieux objectiver les points acquis et ceux qui sont à améliorer. Ensuite, le point important de l'étape est de rechercher et d'explicitier les causes des écarts observés entre la pratique réelle et la pratique attendue. Ces causes peuvent être : **professionnelles** (manque de connaissances, ...); **institutionnelles** (manque de méthode et/ou de matériel, ...); **organisationnelles** (manque de coordination dans la prise en charge du patient, ...); **personnelles** (manque de conviction, de motivation, ...)

A la fin de cette étape, les écarts ont été repérés, et leurs causes ciblées et analysées (100).

3.1.3.6. Plan d'actions d'amélioration et réévaluation

Il s'agit d'une étape cruciale : l'audit clinique ne se termine pas avec l'analyse des résultats ! Comme nous l'avons vu précédemment, la mise en place de mesures d'amélioration des pratiques et d'une **évaluation de leur impact sur la pratique réelle** est primordiale pour « boucler la boucle » de la roue de Deming.

Le premier objectif de cette étape est donc d'élaborer le plan d'amélioration. En premier lieu, on présente les résultats aux professionnels concernés, et on leur fait valider les causes des écarts. Le plan d'amélioration est défini en concertation avec les professionnels, et il identifie : les mesures correctives à mettre en place, dont la priorité est définie en fonction de la gravité des écarts et de la nature des actions à mettre en œuvre ; le calendrier prévisionnel des actions ; le responsable de chaque action. Il est également nécessaire d'élaborer un rapport contenant l'historique du projet, le développement de chaque étape de la méthode, les résultats obtenus, l'impact de la démarche et les difficultés rencontrées. Ce rapport est rédigé par le responsable de projet en lien avec le groupe de travail, et un exemplaire est remis à chaque équipe.

Le second objectif, à ne pas négliger, est de prévoir le suivi des améliorations mises en place. La réévaluation est prévue habituellement un an après la première étude, elle permet de mesurer l'impact des actions correctives. Si la sécurité du patient est en cause, des actions

d'amélioration s'imposent de façon urgente et la réévaluation a lieu rapidement. La même feuille de collecte des données, parfois réajustée, est utilisée. Cette deuxième évaluation peut porter sur l'ensemble des critères si les premiers résultats sont hétérogènes, ou sur quelques critères ciblant une zone à améliorer prioritairement.

A la fin de cette étape, un programme d'amélioration est établi, et le(s) responsable(s) d'actions nommé(s). Les modalités de la réévaluation sont fixées et le suivi est assuré (100).

La roue de Deming a donc effectué un tour complet.

3.2. L'audit clinique ciblé

3.2.1. Définition

L'audit clinique ciblé est une méthode d'évaluation des pratiques de première intention, qui permet à l'aide d'un nombre limité de critères, de comparer ses pratiques à des références admises, en vue de les améliorer (101).

L'audit clinique ciblé a pour modèle princeps l'audit clinique, décrit ci-avant (100). Mais il est réalisable sur une période courte, de l'ordre de six mois, incluant la mise en œuvre d'actions d'amélioration immédiates. Il s'agit d'un outil de management de la qualité visant à une faisabilité et une acceptabilité maximales en tenant notamment compte de la charge de travail des professionnels de santé.

3.2.2. Démarche générale (101)

Les critères sélectionnés d'évaluation, qui sont en nombre limité par rapport à l'audit clinique, généralement dix à douze, s'appuient sur des recommandations de grade élevé à haut niveau de preuve ou sur un fort consensus professionnel : ils représentent un potentiel d'amélioration des pratiques cliniques et organisationnelles et ils sont orientés sur la sécurité du patient.

Chaque référentiel d'audit clinique ciblé comporte une grille de recueil des données, un guide d'utilisation et un protocole. L'évaluation est individuelle, et 30 dossiers suffisent pour l'étude. Le déroulement de l'audit clinique ciblé est similaire à celui de l'audit clinique, bien que simplifié et adapté à l'exercice quotidien, en prenant en compte les difficultés rencontrées par les professionnels, comme un emploi du temps chargé, un manque de connaissances méthodologiques, par exemple.

4. Conclusion du chapitre

Nous venons donc de passer en revue le cadre réglementaire et la méthodologie principale de la démarche générale d'Évaluation des Pratiques Professionnelles. Il est désormais temps de passer au cœur de ce travail, à savoir la mise « en pratique » de ces considérations théoriques : la description de l'action d'Évaluation des Pratiques Professionnelles que nous avons menée.

Chapitre 5 : Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques

1. Présentation de l'article initial

L'article servant de base à la démarche d'Evaluation des Pratiques Professionnelles nous concernant a été publié en 1998 dans la revue *L'Encéphale*. Il a été élaboré par un groupe de travail dont faisaient partie plusieurs des membres du groupe de travail (133).

1.1. Cadre réglementaire

L'article présente tout d'abord le cadre réglementaire de la démarche, en précisant les principaux textes fondant ce cadre : la loi portant réforme hospitalière du 31 juillet 1991, qui met en avant la nécessité d'une politique d'évaluation des pratiques professionnelles à l'hôpital ; et les ordonnances du 24 avril 1996, qui instaurent l'accréditation comme procédure externe d'évaluation (133).

1.2. Démarche générale

La démarche de l'évaluation est précisée : établir une « règle du jeu » sur le maniement des médicaments ; observer la pratique à l'aide d'une méthode de recueil des informations ; et mesurer la distance qui peut exister entre les recommandations et les pratiques. On retrouve ici l'esprit des démarches d'Evaluation des Pratiques Professionnelles présentées précédemment.

La volonté de pluridisciplinarité est également mise en avant : le travail est issu de la collaboration de praticiens hospitaliers de plusieurs hôpitaux lorrains, psychiatres et pharmaciens, désireux de réfléchir à leurs pratiques dans « une atmosphère positive de

coopération ». La méthode utilisée est celle de l'audit thérapeutique, c'est-à-dire l'étude rétrospective des prescriptions à partir des dossiers de soin de patients hospitalisés (133).

1.3. Constitution du groupe de travail

Suite à la présentation de la méthode de l'audit thérapeutique proposée par l'AAQTE (Association Assurance Qualité Thérapeutique et Evaluation) à un groupe de psychiatres et de pharmaciens des hôpitaux psychiatriques et du Centre Hospitalier Universitaire de la région Lorraine en juin 1994, un groupe de travail définitif s'est mis en place à partir de septembre 1994, comprenant quatre pharmaciens et trois médecins psychiatres de trois hôpitaux différents (133).

- Sébastien GEORGET , pharmacien au CHU de Nancy
- André GIESENFELD, pharmacien au CHU de Nancy
- Marie-France GONZALVEZ, pharmacien au Centre Hospitalier Spécialisé de Ravenel
- Anne MANGIN, pharmacien au Centre Hospitalier Spécialisé de Nancy-Laxou
- Dr Thierry MONTAUT, praticien hospitalier au CHU de Nancy
- Dr Jean-Pascal PAREJA, praticien hospitalier au Centre Hospitalier Spécialisé de Nancy-Laxou
- Pr Jean-Pierre KAHN, praticien hospitalier chef de service au CHU de Nancy

1.4. Choix du thème

Le thème de l'évaluation était l'utilisation des correcteurs anticholinergiques des syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. L'article précise les raisons du choix de ce thème (133) :

- Il s'agissait d'un thème réaliste pour une première expérience d'évaluation du groupe de travail,

- Les données de l'époque étaient suffisamment nombreuses pour permettre une évaluation de la qualité de prescription,
- La pratique de l'époque devait pouvoir être optimisée de façon sensible.

1.5. Référentiel de pratique de prescription et algorithme

Le thème choisi, il s'est ensuite agi d'élaborer un référentiel de pratique thérapeutique. Celui-ci est constitué d'une grille de critères. Chacun d'entre eux comporte une variable, un standard (standard attendu, standard observé), et des exceptions :

- La variable permet la mesure du critère,
- Le standard est la valeur attendue pour le critère en l'état actuel des connaissances et des recommandations, comme témoin de la qualité des soins. Il représente la valeur souhaitable par opposition à la valeur observée et constitue le niveau de performance à atteindre (il est exprimé en pourcentage),
- Les exceptions sont des circonstances éventuelles jugées acceptables pour justifier, *a priori*, de l'absence ou de la non-conformité au standard, pour un critère déterminé.

Le choix des critères est basé sur les données de la littérature, les protocoles existant et les pratiques professionnelles.

Le référentiel établi par le groupe de travail comptait sept critères :

- Critère 1 : Prescription des correcteurs à titre curatif ; standard attendu = 100 % ; exception : traitement prophylactique des TEP chez les patients à risque.
- Critère 2 : Diminution de la posologie du neuroleptique ou changement de neuroleptique avant la prescription d'un correcteur dans le traitement curatif des TEP ; standard attendu = 100 % ; exception : aucune.
- Critère 3 : Contre-indication à la prescription des correcteurs ; standard attendu = 0% ; exception : aucune.

- Critère 4 : Posologie d'entretien conforme à l'AMM ; standard attendu = 100 % ; exception : aucune.
- Critère 5 : Absence de médicaments anticholinergiques associés au correcteur (autres que les neuroleptiques) ; standard attendu = 100 % ; exception : anticholinergiques jugés indispensables pour le patient.
- Critère 6 : Effets indésirables non corrigés (sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, rétention urinaire, confusion, délire) ; standard attendu = 0 % ; exception : aucune.
- Critère 7 : Remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête ; standard attendu = 100 % ; exception : aucune.

Le groupe a également construit un algorithme de prescription des correcteurs anticholinergiques d'après les données de la littérature (133).

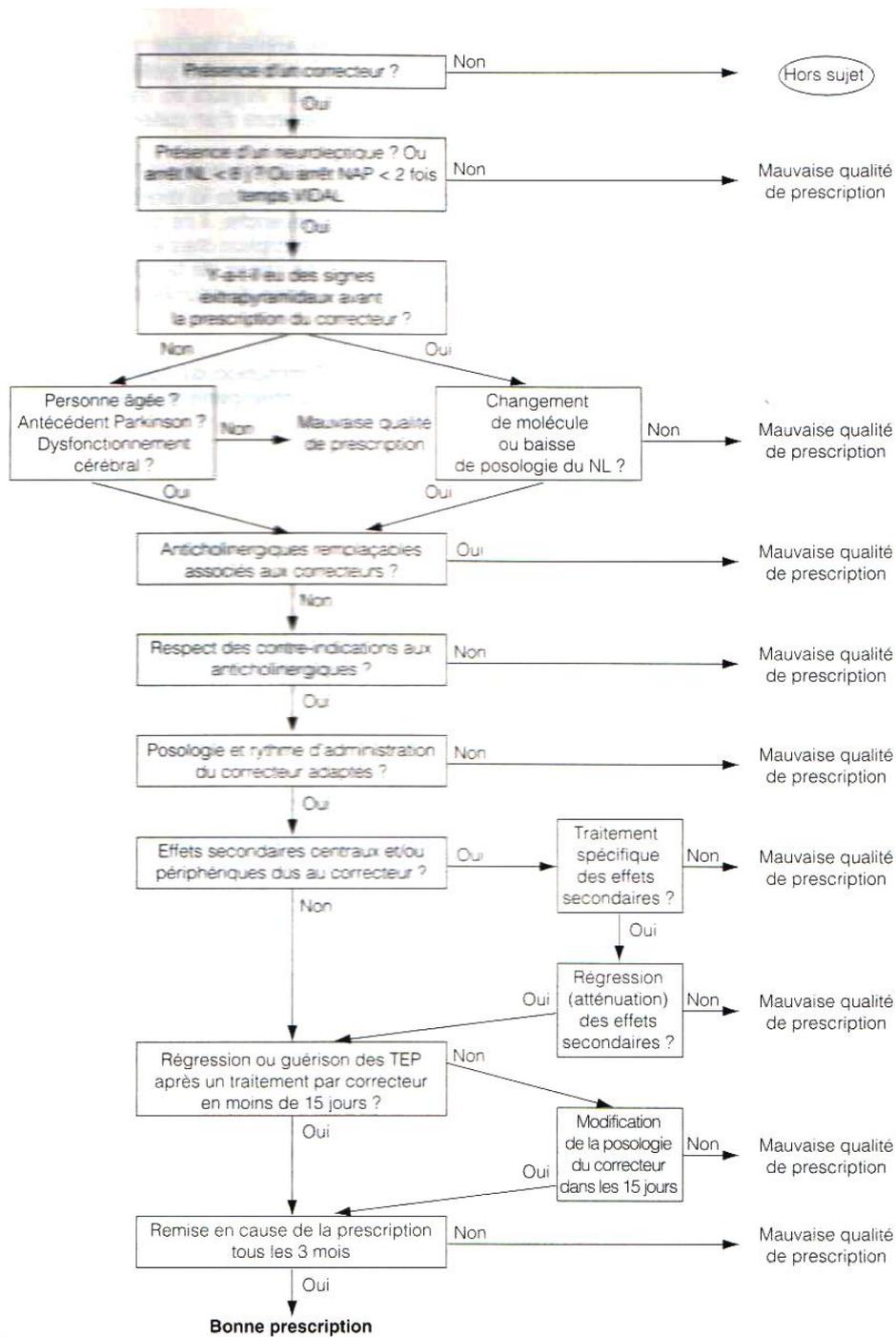


Figure 17: Algorithme de prescription (133)

1.6. Recueil des données

Après l'élaboration de l'algorithme et du référentiel, un questionnaire d'enquête a été établi, pour permettre le recueil des données. L'enquête a été rétrospective, et l'échantillon a porté sur 67 personnes hospitalisées, traitées par correcteur (133).

1.7. Critères : résultats et analyses

L'article présente ensuite les standards observés pour chaque critère, avec une brève analyse de chaque résultat (133).

- Critère 1 : Prescription de correcteurs à titre curatif

Le standard observé est de 82 %. Les auteurs soulignent toutefois que, pendant longtemps, l'utilisation systématique de correcteurs avec les neuroleptiques a été préconisée. De plus, il est parfois difficile pour un médecin de détecter les patients à risque de troubles extrapyramidaux, constituant une exception. Enfin, ce critère, tel qu'il est libellé, ne permet pas de renseigner l'absence de prescription chez les patients qui auraient dû bénéficier d'un correcteur.

- Critère 2 : Diminution de posologie ou changement du neuroleptique

Le standard observé est de 12 %. Devant ce résultat, les auteurs émettent l'hypothèse qu'il s'agit davantage du reflet d'une réalité de terrain plutôt que d'une mauvaise qualité de prescription. En effet, l'efficacité de la diminution des doses de neuroleptique risque d'être différée dans le temps, alors que celle des correcteurs survient plus rapidement. L'enjeu de cette attitude thérapeutique pourrait être une moins bonne observance du traitement neuroleptique par le patient, celui-ci gardant le souvenir d'un inconfort durable. De plus, les auteurs pointent certaines insuffisances de la méthode, comme l'absence d'une question éventuellement utile telle que « impossibilité de modifier le traitement neuroleptique ».

- Critère 3 : Contre-indication à la prescription des correcteurs

Le standard observé est de 100 %. Les auteurs mentionnent cependant que le caractère rétrospectif de l'étude rend difficile l'analyse de ce critère. On ne peut se fier en effet qu'à l'absence de contre-indications signalées comme telles, ou interpréter les dossiers en

fonction d'éventuels traitements spécifiques des pathologies représentant une contre-indication ou de complications en relation avec ces contre-indications.

- Critère 4 : Posologie d'entretien conforme à l'AMM

Le standard observé est de 55 %. Cependant, l'écart constaté au standard attendu de 100 % est entièrement constitué de prescriptions à une posologie inférieure à celle de l'AMM. Lorsque l'on choisit une autre source de données de référence, telle que *Martindale et coll* (148), ouvrage anglo-saxon de référence en pharmacologie, le standard observé est alors de 100 %.

- Critère 5 : Absence de médicaments anticholinergiques associés au correcteur (autres que les neuroleptiques)

Le standard observé est de 98 %. Les auteurs précisent qu'il est souvent délicat pour un psychiatre de sortir de son champ de compétences en modifiant les prescriptions d'un confrère omnipraticien ou spécialiste.

- Critère 6 : Effets indésirables non corrigés

Le standard observé est de 73 %. Les auteurs notent tout de même que les effets indésirables sont insuffisamment recherchés et très peu notifiés dans les dossiers. Par ailleurs, de nombreux patients ne rapportent pas spontanément ces effets au médecin. Faut-il alors considérer seulement les plaintes exprimées ou procéder systématiquement à un interrogatoire et à un examen du patient ?

- Critère 7 : Remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête

Le standard observé est de 25 %. Il montre que le traitement anticholinergique est souvent maintenu trop longtemps.

1.8. Conclusion

En conclusion, les auteurs soulignent les difficultés rencontrées lors du travail, liées d'une part à un manque d'expérience dans la méthode, mais aussi au mode de recueil des données et au caractère rétrospectif de l'étude, les dossiers étant souvent insuffisamment documentés.

Enfin, ils précisent que ce travail ne représente que la première partie de l'audit, car il reste également à mettre en place des mesures correctives, suivies d'une nouvelle évaluation. Un document d'aide à la prescription des correcteurs troubles extrapyramidaux a par la suite été réalisé par le groupe de travail (133).

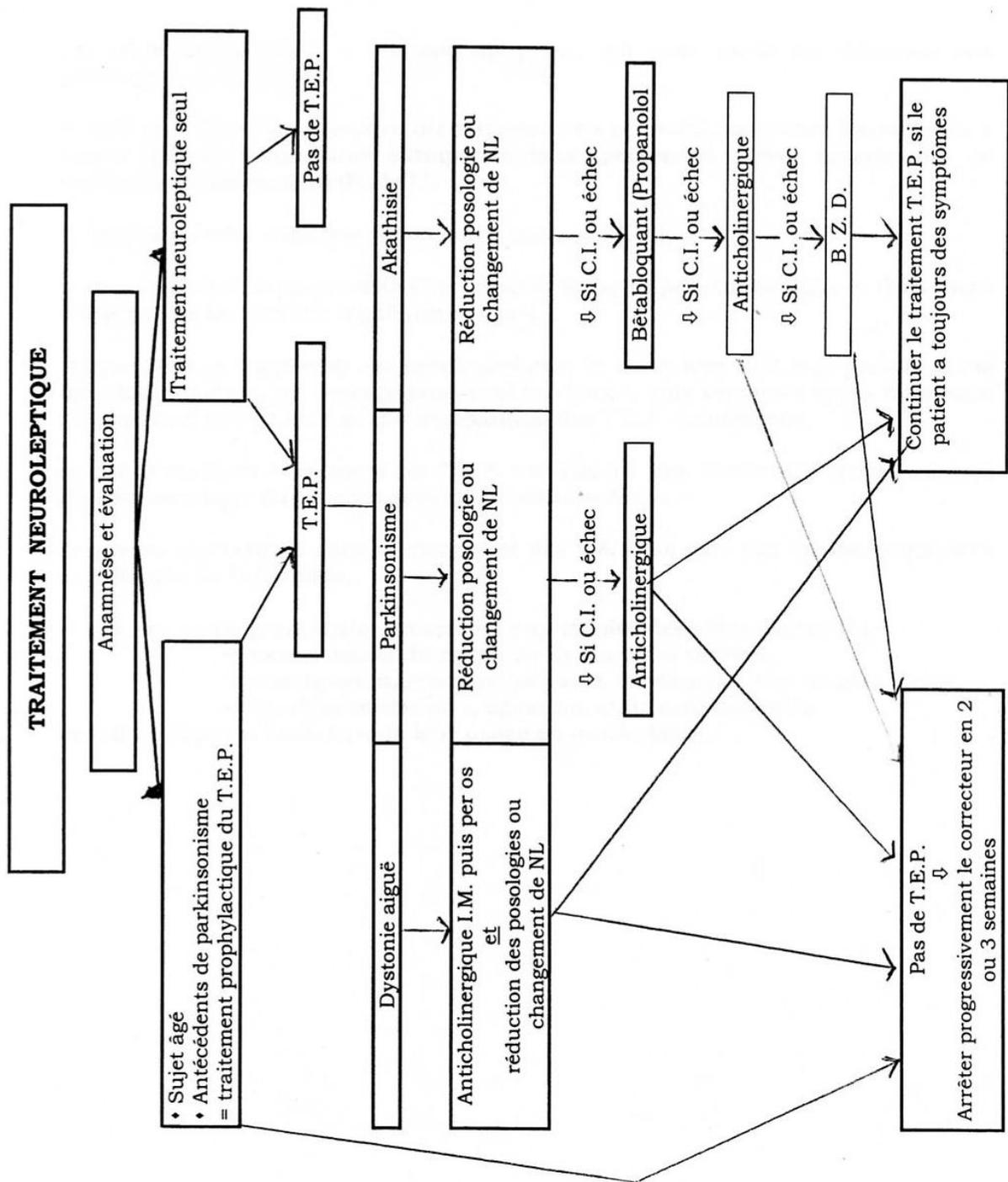


Figure 18: Document d'aide à la prescription (133)

2. Démarche d'Évaluation des Pratiques Professionnelles dont il est question dans ce travail

2.1. Cadre de la démarche

La démarche d'Évaluation des Pratiques Professionnelles dont il est mentionné dans ce travail a été menée dans le cadre de la procédure de Certification des Établissements de Santé par la Haute Autorité de Santé, en application du Manuel de Certification, édition 2007 (134).

La partie concernée du Manuel est ici le chapitre 4 de la partie 2 (*Les Références*) : *Evaluations et Dynamiques d'Amélioration*, en ce qui concerne les Pratiques Professionnelles.

L'objet des références du Manuel portant sur les Pratiques Professionnelles (40 à 42) est d'évaluer le niveau de développement des démarches d'amélioration continue de la qualité dans le champ des pratiques soignantes et médicales. Le Manuel précise que ces démarches sont regroupées sous l'appellation d'évaluation des pratiques professionnelles, ou EPP, et qu'elles ont en commun de répondre à la définition donnée par le décret du 14 avril 2005 qui définit l'EPP comme « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé et incluant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques » (134).

La Haute Autorité de Santé préconise le développement d'une évaluation intégrée à l'exercice clinique, dans le cadre de laquelle l'analyse des données de leur pratique doit devenir de plus en plus habituelle, voire routinière, pour les équipes soignantes. De ce point de vue, l'objectif de la Haute Autorité de Santé n'est pas tant de promouvoir des méthodes d'évaluation que d'organiser des méthodes d'exercice clinique qui portent en elles-mêmes leur volet d'évaluation (134).

Le guide précise également que des programmes ou actions peuvent avoir été lancés dans l'établissement indépendamment de la préparation de la certification version 2, par exemple dans le cadre des démarches des différents services ou des démarches transversales de l'établissement (vigilances, Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales, Comité de Lutte contre la Douleur, etc.) (134).

Afin qu'une dynamique d'Evaluation des Pratiques Professionnelles s'enclenche là où elle n'existe pas, un cadre minimal, tant qualitatif que quantitatif, a été fixé par la Haute Autorité de Santé. Les établissements qui n'initient pas spontanément suffisamment d'actions d'Evaluation des Pratiques Professionnelles sont conduits à les mettre en œuvre lors de la préparation de la Certification V2.

Pour permettre d'évaluer la réalité de la dynamique d'Evaluation des Pratiques Professionnelles et sa pertinence en termes de qualité des actions conduites, il est demandé aux établissements de mettre en exergue un certain nombre d'actions sur les trois références 40 à 42 (antérieurement 44 à 46 dans la précédente version du Manuel) :

- Référence 40 : l'évaluation de la pertinence des pratiques des professionnels ;
- Référence 41 : l'évaluation des risques liés aux soins ;
- Référence 42 : l'évaluation de la prise en charge des pathologies et des problèmes de santé principaux.

Ces références ne sont plus, comme auparavant, déclinées en plusieurs critères. L'exigence est relative à un nombre global de programmes ou d'actions sur chaque référence, sachant qu'à terme, tous les secteurs d'activité de l'établissement devraient être concernés – en raison notamment de l'obligation réglementaire d'Evaluation des Pratiques Professionnelles s'appliquant à tous les médecins (134).

Ces actions seront choisies en fonction de l'enjeu en termes d'amélioration de la qualité. Ce potentiel d'amélioration est lié au problème identifié et à sa fréquence ainsi qu'à la possibilité de mettre en œuvre des améliorations tant du point de vue des pratiques que de l'organisation.

Les trois références citées ci-avant guident les établissements dans le déploiement de la démarche qualité institutionnelle sur les activités de soin en prenant en compte trois dimensions classiques de l'évaluation : la dimension médico-économique avec la pertinence, la dimension sécurité et la dimension des processus de soins et du service médical rendu.

La cotation s'effectue par programme ou action présentée selon les règles suivantes :

Cotation A : Action d'EPP arrivée à la mise en œuvre du plan d'actions d'amélioration *a fortiori* si la mesure des résultats est en cours.

Cotation B : Action d'EPP avec élaboration d'un plan d'action.

Cas particulier : les actions qui montrent une situation « parfaite » à l'issue de l'évaluation sont cotées B (par exemple : la pertinence des hospitalisations sur le sujet était de 100 %). L'action est complète, mais n'est pas cotée A car il n'y a pas eu d'amélioration. Il convient donc de choisir une action portant sur des champs où l'on pressent des potentialités d'amélioration.

Cotation C : Action à un stade moins avancé (diagnostic en cours ou achevé sans actions d'amélioration définies) ou ne répondant pas à l'attente de la Haute Autorité de Santé.

Cotation D : Absence d'initiation de l'action.

Si un établissement présente un niveau de déploiement des programmes et actions d'Evaluation des Pratiques Professionnelles plus important que le minimum requis par la HAS à l'occasion de la visite de certification, il pourra le mettre en exergue pour les références 40 à 42 (134).

La référence qui nous intéresse pour notre action d'EPP est la référence 42 de ce chapitre, intitulée *L'Evaluation de la prise en charge des pathologies et des problèmes de santé principaux*.

Le Manuel indique en effet que la prise en charge des pathologies et des problèmes de santé principaux fait l'objet d'une évaluation. Il apporte quelques précisions sur le sujet, qui nous ont permis de cadrer notre démarche.

Afin de déployer la démarche d'amélioration sur les processus de prise en charge des patients, il est stipulé dans le Manuel la nécessité d'identifier, par type de prise en charge, une à trois pathologies ou problèmes de santé principaux, en fonction du volume et de la diversité de l'activité, étant entendu qu'à terme de l'échéance quinquennale, tous les secteurs d'activité seront concernés par cette obligation d'EPP, tout au moins pour les médecins. Ces pathologies ou problèmes de santé principaux feront l'objet de démarches d'évaluation plus approfondies.

Le caractère multiprofessionnel de la prise en charge de la pathologie ou du problème de santé envisagé doit être analysé dès la sélection du sujet pour définir les modalités de conduite de l'action. La comparaison des processus de prise en charge et des résultats de ces processus avec ceux d'autres équipes à l'intérieur du même établissement ou plus souvent avec ceux d'équipes extérieures ou avec des résultats publiés dans la littérature permet à l'équipe de se situer et le cas échéant d'identifier des opportunités d'amélioration. Cette approche est couramment appelée *benchmarking* ou *parangonnage*. C'est à ce niveau que seront présentés les modes d'exercice permettant la mise en œuvre des recommandations, le plus souvent de manière pluridisciplinaire, intégrant un volet d'évaluation/suivi, par exemple, les modalités de prise en charge organisée au sein des réseaux de soins, les réunions de concertation pluridisciplinaires en oncologie ou autres pathologies, les staffs d'Évaluation des Pratiques Professionnelles. Les établissements de santé décriront succinctement l'ensemble des programmes et actions qu'ils conduisent en matière d'Évaluation des Pratiques Professionnelles. Parmi ces actions, il est stipulé dans le Manuel de demander d'en mettre en exergue un certain nombre afin de permettre aux experts-visiteurs de la HAS d'apprécier concrètement la qualité des actions et programmes menés (134).

Il est attendu au titre de ce critère :

- Pour les établissements de santé de 60 lits ou places et moins : 1 action ou programme.
- Pour les établissements de santé supérieurs à 60 lits ou places : Le Manuel demande que l'établissement mette en exergue un certain nombre d'actions ou programmes dans chacun des secteurs suivants : médecine, chirurgie, obstétrique, soins de suite et de rééducation, hospitalisation à domicile, santé mentale, soins de longue durée.

Nombre d'actions à mettre en exergue :

- 1 pour chaque secteur d'une taille inférieure à 200 lits ;
- 2 pour chaque secteur d'une taille comprise entre 201 et 500 lits ;
- 3 pour chaque secteur d'une taille supérieure à 500 lits.

Quand une activité compte moins de 10 lits, il n'y a pas d'obligation de conduire une EPP spécifique.

Les éléments d'appréciation d'une action ou d'un programme d'EPP sont les suivants :

- Choix d'une thématique porteuse de potentialités d'amélioration ;
- Analyse de l'organisation et des pratiques ;
- Positionnement par rapport à des références (recommandations, référentiels, pratiques d'autres équipes, etc.) ;
- Définition d'objectifs d'amélioration ;
- Mise en œuvre d'actions d'amélioration ;
- Mesure des résultats de ces améliorations (indicateurs ou toute autre modalité de suivi adaptée au cas de figure).

Le Manuel précise également les documents-ressources indispensables pour évaluer l'action ou le programme d'Évaluation des Pratiques Professionnelles :

- Documents relatifs à l'action ;
- Procès-verbaux des instances ;
- Comptes rendus des réunions de travail ;
- Plan de suivi des actions d'améliorations retenues ;
- Documents de comparaison.

Enfin, il mentionne les personnes-ressources pour l'évaluation de l'action d'Évaluation des Pratiques Professionnelles :

- Membres du groupe d'auto-évaluation intégrant les pilotes des actions d'EPP, et/ou acteurs concernés ;

- Membres des instances (Commission Médicale d'Établissement, Commission Soins Infirmiers, Rééducation et Médico-Technique, ...) ;
- Responsables de pathologie ou secteurs d'activités concernés ;
- Responsable du Département d'Information Médicale ;
- Directeur ;
- Responsable qualité ;
- Responsable de la structure de la coordination de l'Évaluation des Pratiques Professionnelles.

2.2. Méthode choisie

La méthode d'Évaluation des Pratiques Professionnelles retenue pour mener à bien notre travail a été celle de l'audit clinique ciblé. La raison de ce choix a notamment été la facilité de mise en œuvre de cette méthode, notamment pour des professionnels de santé dont la charge de travail est, par ailleurs, très importante. Comme nous l'avons vu au chapitre 4, l'audit clinique ciblé est une "adaptation" de l'audit clinique, axée sur la pratique et la commodité de mise en place.

2.3. Déroulement de l'Évaluation des Pratiques Professionnelles

2.3.1. Choix du thème

Le thème de notre action d'Évaluation des Pratiques Professionnelles a été la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques (de première et de seconde génération). Plusieurs raisons ont participé au choix de ce thème :

- Tout d'abord, les correcteurs anticholinergiques sont des médicaments encore fréquemment rencontrés dans la prise en charge des troubles extrapyramidaux chez

les patients psychotiques sous antipsychotiques de première génération, notamment avec les formes injectables d'action prolongée (les NAP : Neuroleptiques d'Action Prolongée). Comme nous l'avons vu au chapitre 1, les antipsychotiques dits "de seconde génération", ou "atypiques", sont également inducteurs de troubles extrapyramidaux, bien qu'à une fréquence moindre que celle observée pour les antipsychotiques classiques, et variant selon la molécule atypique employée et la posologie. Il s'avère donc que, bien que les tendances actuelles de prescription et les diverses recommandations professionnelles actuelles dans le domaine de la psychiatrie placent les antipsychotiques "atypiques" en première ligne du traitement de nombreux états psychotiques, il n'est pas rare, pour les médecins et autres professionnels de santé en contact avec les patients, de se trouver confronté au problème des effets indésirables extrapyramidaux dans les populations psychotiques sous traitement. Cette problématique reste d'actualité, bien que d'importance moindre qu'il y a encore quelques années, où seules étaient disponibles les molécules de première génération, plus fortement inductrices de troubles extrapyramidaux. Cette situation peut d'ailleurs se révéler "à risques" : les prescripteurs ont pendant de longues années été habitués à prescrire conjointement antipsychotiques et correcteurs anticholinergiques, très souvent à titre prophylactique. A l'heure actuelle, cette pratique n'est plus justifiée, étant données les caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques de seconde génération. Il est donc très intéressant de se pencher sur ce problème par l'intermédiaire d'une action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, afin de constater si la modification des pratiques de prescription des antipsychotiques a effectivement été accompagnée d'une logique modification des pratiques de prescription des correcteurs ...

- Cette classe thérapeutique présente un certain nombre de problèmes pour les professionnels amenés à l'utiliser, ainsi que pour les patients : comme nous l'avons exposé précédemment, de nombreux effets indésirables sont inhérents à la prise de ces correcteurs, principalement du fait de leurs propriétés anticholinergiques. Certains de ces effets indésirables, notamment les troubles cognitifs pouvant être induits par les atropiniques, peuvent s'avérer très préoccupants pour une population

de patients dont les capacités cognitives peuvent être déjà altérées du fait de la pathologie en elle-même. Nous avons également traité ci-avant des risques potentiels d'abus et de détournement d'usage que ces molécules présentent. Un "cadre" de bonne prescription et de bonne utilisation semble donc indispensable pour un emploi sûr et sans danger de cette classe thérapeutique particulière.

- La problématique au centre de notre action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles se situe de plus à l'interface entre la psychiatrie et la neurologie, et le domaine est cadré en termes de psychopharmacologie. Il semble donc relativement aisé de retrouver dans la littérature des recommandations et des guides de bonne pratique traitant du bon usage de ces médicaments. De plus, certains participants du groupe de travail avaient participé il y a une dizaine d'années à une enquête portant sur l'utilisation des correcteurs anticholinergiques, ayant abouti à une publication dans une revue spécialisée. Nous avons présenté et commenté cette enquête au début de ce chapitre. Ces membres du groupe étaient donc déjà sensibilisés au problème, et conscients des risques représentés par un mauvais usage de ces médicaments. Le fait de travailler "en terrain connu" s'est avéré un fort atout dans l'avancement de l'action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles.

Le cadre de l'action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles a été fixé dès le début des travaux, comme recommandé par la Haute Autorité de Santé. L'enjeu de l'étude était de pouvoir consulter les dossiers de patients suivis à long terme, afin de pouvoir se rendre compte de l'utilisation des correcteurs sur de longues périodes de temps. L'un des critères de bon usage est en effet la limitation de la durée de prescription des correcteurs anticholinergiques, dont la prescription doit être remise en cause régulièrement. Il paraît donc difficile de mener à bien cette étude en se basant sur les dossiers de patients hospitalisés en "intra-hospitalier" : en effet, les observations consignées dans ces dossiers ne concernent souvent que la période de l'hospitalisation, qui peut s'avérer trop courte pour bien rendre compte de l'utilisation à long terme des correcteurs. Il fut donc décidé de mener l'action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles dans le champ du Centre Médico-Psychologique de Toul, dépendant du Service de Psychiatrie et Psychologie Clinique, et qui propose un suivi régulier et constant aux patients, parfois en relais d'une hospitalisation en "intra-hospitalier". Les dossiers des patients suivis au Centre Médico-Psychologique

permettent donc de mieux évaluer l'évolution des prescriptions des correcteurs sur de longues périodes, allant de plusieurs semaines à plusieurs années selon les patients. Une première évaluation portait entre 20 et 30 le nombre de patients sous correcteurs anticholinergiques suivis par le Centre Médico-Psychologique.

L'étape suivante était de composer un groupe de travail multiprofessionnel, à mandat temporaire, répondant aux exigences demandées par la Haute Autorité de Santé. Le groupe définitif comportait quatre psychiatres, un interne en psychiatrie, un pharmacien hospitalier, trois infirmiers diplômés d'Etat, un cadre de santé, un médecin du service d'épidémiologie et d'évaluation cliniques, et un étudiant en pharmacie de cinquième année hospitalo-universitaire. Les trois compétences exigées par la Haute Autorité de Santé se rencontraient effectivement dans notre groupe de travail :

- La connaissance de la pratique locale était apportée par les médecins psychiatres, l'interne en psychiatrie, le pharmacien hospitalier, les infirmiers diplômés d'Etat et le cadre de santé ;
- L'expertise sur le thème procédait des connaissances des médecins psychiatres, de l'interne en psychiatrie, du pharmacien des hôpitaux et de l'étudiant en pharmacie ;
- Les compétences méthodologiques dans le domaine de l'audit clinique ciblé étaient apportées par le médecin du service d'épidémiologie et d'évaluation cliniques, que le groupe de travail pouvait consulter à tout moment en cas de doute sur la démarche à effectuer pour mener à bien l'action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles.

Le groupe de travail s'est rencontré en de multiples occasions, soit en totalité, soit seulement certains membres pour une tâche bien précise. La mise en commun de l'expérience et des connaissances de chacun fut extrêmement profitable à tous, et a permis de donner une plus grande richesse à l'étude de par la multiplicité des points de vue. La première réunion du groupe au complet fut notamment l'occasion de réaliser le « bilan de l'existant » demandé par la Haute Autorité de Santé, ceci afin de faire ressortir les divergences de pratique entre les différents professionnels. De nombreux points

représentant des difficultés pour une pratique homogène *a priori* ont émergé de cette discussion. Les prescripteurs ont notamment évoqué :

- la difficulté de reconnaître, et donc de prendre en charge efficacement, certains troubles extrapyramidaux discrets,
- la faible efficacité malgré une prescription non négligeable des correcteurs dans le traitement d'un trouble extrapyramidal particulier, l'akathisie. Nous avons vu précédemment que la prise en charge de cet effet indésirable ne passait pas en première ligne par les anticholinergiques,
- une confusion sémantique entre les différents types de troubles extrapyramidaux, avec notamment l'emploi de plusieurs termes ("dyskinésie", "contractures", ...) pour qualifier un même trouble (la dystonie aiguë),
- le manque d'information des dossiers médicaux.

Cette première réunion fut donc l'occasion de mettre en place les divergences de pratique existant entre les prescripteurs, ce qui est le point de départ pour toute action d'amélioration de la qualité.

2.3.2. Choix des critères

L'étape suivante fut la rédaction du référentiel utilisé dans l'audit. Il fut nécessaire de le créer, car aucun modèle existant dans la littérature ne fut retrouvé. Comme préconisé par la Haute Autorité de Santé, un temps d'analyse de la littérature fut aménagé, qui permit de retrouver des recommandations professionnelles issues d'organismes de référence :

- Une synthèse intitulée *Schizophrenia* de 2007, issue des *Clinical Knowledge Summaries* du *National Health Service* (NHS) britannique (135). Cette synthèse n'est pas d'origine française, mais provient d'un pays où l'arsenal thérapeutique existant pour traiter la schizophrénie est presque équivalent à celui disponible en France. Elle traite de la prise en charge globale des patients schizophrènes, en incluant notamment le traitement médicamenteux et la gestion des effets indésirables de

celui-ci. Ainsi, la correction des effets indésirables extrapyramidaux est évoquée, et le rôle des correcteurs est précisé.

- Une synthèse publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2004, intitulée *Acute psychotic disorders* (136). Le rôle des correcteurs anticholinergiques dans la prise en charge des troubles extrapyramidaux, et les modalités de poursuite et d'arrêt de ces médicaments sont évoqués.
- Une synthèse publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2005, intitulée *Chronic (persistent) psychotic disorders* (137). Là encore, cette synthèse récapitule divers aspects de ces pathologies, et aborde le traitement médicamenteux, avec ses effets indésirables et les moyens d'y remédier. Les correcteurs anticholinergiques sont évoqués, avec des recommandations quant à leur usage.
- Une synthèse de 2004 de l'*American Psychiatric Association* nommée *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia – Second Edition* (138). Ce document, très détaillé, consacre un large chapitre aux médicaments utilisés dans le traitement des schizophrénies. La prise en charge des différents effets indésirables est précisée, notamment en ce qui concerne les troubles extrapyramidaux. Cette synthèse est nord américaine, mais est rédigée par une société savante faisant autorité dans le domaine de la psychiatrie.
- Une synthèse du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) britannique, intitulée *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia* (139), datant de 2002 et décrivant les principaux critères de suivi d'un traitement par antipsychotiques atypiques, et faisant référence à l'évaluation périodique de la tolérance du patient à ces médicaments, notamment en ce qui concerne les effets indésirables neurologiques extrapyramidaux.
- Le guide *Affection de Longue Durée – Schizophrénies*, édité par la Haute Autorité de Santé en 2007 (140). Ce document ne fait mention que brièvement des correcteurs anticholinergiques, mais a l'avantage d'être français et d'émaner de la HAS.
- Le guide *Recommandations et références médicales, tome 2*, édité par l'ex-ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale) (141). Ce guide

comporte un chapitre intitulé *Prescription des Neuroleptiques (chapitre X)*, avec une section entièrement consacrée à la *place des correcteurs anticholinergiques dans les traitements prolongés par les neuroleptiques*. L'inconvénient majeur de ce texte est son ancienneté (janvier 1995), et le fait que les antipsychotiques atypiques étaient beaucoup moins utilisés à l'époque qu'aujourd'hui. Toutefois, il s'agit d'un guide français qui précise nettement la place des correcteurs anticholinergiques lors d'un traitement par antipsychotique, et certaines recommandations qu'il préconise nous ont semblé être toujours d'actualité.

- Une synthèse canadienne de 2005 de la *Canadian Psychiatric Association*, intitulée *Clinical Practice Guidelines : Treatment of Schizophrenia (142)*, traitant également du suivi des troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques, et de la place éventuelle des correcteurs anticholinergiques.
- Quelques études publiées nous ont apporté également quelques éléments utiles à la construction du référentiel. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que ces données ne sont pas toujours d'un niveau de preuves suffisant. Ces études nous ont néanmoins permis d'étayer la documentation justifiant certains critères du référentiel, et certaines exceptions.

Les données issues de la littérature nous ont permis de créer les différents critères constituant le référentiel de l'audit. Ces critères ont été remaniés au fil des différentes réunions et la version définitive du référentiel est la suivante :

- Critère 1 : **Prescription des correcteurs à titre curatif**. Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, avec une exception, constituée par le traitement prophylactique des troubles extrapyramidaux chez les patients à risque. On retrouve notamment parmi ces patients ceux ayant déjà présenté par le passé des antécédents de troubles extrapyramidaux, les personnes âgées ou les patients porteurs de dysfonctionnements cérébraux autres que les troubles extrapyramidaux. De très nombreuses sources de la littérature insistent sur ce point, et cette recommandation est présente dès 1995, dans le guide de l'ex-ANDEM (141). En effet,

à cette époque, où l'usage des antipsychotiques dits atypiques était bien moins répandu qu'actuellement, le guide précise que seulement 50 à 60 % des malades développent des effets indésirables extrapyramidaux. L'adjonction systématique de médicaments anticholinergiques revient donc à traiter inutilement, par des produits ayant eux-mêmes des effets indésirables possibles, près de la moitié des sujets sous neuroleptiques. Le guide cite alors un texte de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1991 intitulé *Evaluation des méthodes de traitement des troubles mentaux* (143), qui insistait déjà sur le fait que « l'on admet de façon générale que les médicaments antiparkinsoniens ne doivent être administrés que lorsqu'on observe des symptômes extrapyramidaux, et être progressivement abandonnés dès que ces effets secondaires ont disparu ». De plus, la *Conférence de Consensus* de Paris de 1994, organisée par la Fédération Française de Psychiatrie et intitulée *Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques* (144) précise que « pour remédier aux effets indésirables des neuroleptiques et en particulier aux effets extrapyramidaux, la prescription de correcteurs est parfois nécessaire pour garantir au malade une meilleure qualité de vie et pour favoriser l'observance thérapeutique ; en contrepartie, les correcteurs anticholinergiques sont susceptibles d'entraîner eux-mêmes des effets secondaires et éventuellement d'aggraver des dyskinésies tardives. Par conséquent, leur prescription systématique doit être évitée ». La prise de conscience de la nécessité de ne prescrire ces molécules que lorsqu'elles sont vraiment nécessaires, et lorsque leur balance bénéfices-risques est optimale, est donc déjà ancienne, et a été formalisée tôt dans des recommandations officielles.

Plus récemment, le guide *Affections de Longue Durée* numéro 23 (140), consacré aux schizophrénies et rédigé par la Haute Autorité de Santé (2007), précise à nouveau que la prescription des antiparkinsoniens anticholinergiques ne doit pas être systématique, d'autant qu'il existe un risque de mésusage. Ce texte ayant été rédigé à une époque où la plupart des antipsychotiques atypiques actuels étaient déjà disponibles, il précise en plus que ces médicaments sont utilisés pour corriger les éventuels effets extrapyramidaux, en particulier en cas d'utilisation d'antipsychotiques conventionnels.

La synthèse de *l'American Psychiatric Association* de 2004 (138) précise également que seuls certains facteurs particuliers doivent faire évoquer la nécessité d'utiliser les correcteurs anticholinergiques à titre prophylactique : La propension de l'antipsychotique en cause à générer des troubles extrapyramidaux, les préférences du patient, les antécédents de troubles extrapyramidaux du patient, les autres facteurs de risque de troubles extrapyramidaux (notamment de dystonie aiguë), et les facteurs de risque et les conséquences potentielles d'effets indésirables de nature anticholinergique.

- Critère 2 : **Existence d'une justification de la prescription du correcteur anticholinergique dans le dossier médical.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, sans exception.

Ce point est particulièrement souligné par la synthèse de *l'American Psychiatric Association* de 2004 (138), qui insiste sur la nécessité de documenter tout traitement dans le cadre de la prise en charge des patients psychiatriques, en raison de la multiplicité des intervenants au cours de l'histoire de la maladie. Le patient peut en effet être amené à être hospitalisé à plusieurs occurrences, lors d'exacerbations aiguës de sa pathologie par exemple. La synthèse précise qu'un historique précis et détaillé des traitements précédents et actuels est un élément clé de la réussite d'une prise en charge thérapeutique, et donc qu'une documentation minutieuse est primordiale. Parmi les points critiques, l'association cite les médicaments essayés par le passé, les posologies, la durée de traitement pour chaque dose, les effets indésirables rencontrés, la réponse clinique observée. Il semble nécessaire, dans le cadre d'un traitement par correcteur anticholinergique, de connaître exactement les circonstances de mise en place du médicament, le moment auquel il a été introduit dans le traitement du patient, la réponse clinique observée, les effets indésirables anticholinergiques rencontrés chez le patient et leur retentissement sur sa qualité de vie, pour pouvoir juger de l'efficacité de ce traitement. Tous ces éléments pourront s'avérer extrêmement précieux lors d'une hospitalisation ultérieure par exemple, si le patient est confronté de nouveau à des troubles extrapyramidaux. En cas d'un

nouvel examen du cas du patient, il est également indispensable de pouvoir se rappeler dans quelles circonstances et pour quelles raisons le correcteur avait été initialement prescrit, afin de voir s'il est vraiment nécessaire de le maintenir. Par exemple, si l'on s'aperçoit qu'il n'y avait pas de raison vraiment « valable » de prescrire cette molécule (absence de trouble extrapyramidal patent, absence d'antécédents de tels troubles ou de situations à risque de les voir apparaître), on peut légitimement se poser la question de poursuivre ou pas le traitement.

- Critère 3 : **Prescription du correcteur anticholinergique pour akathisie.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 0 %, avec une exception constituée par l'inefficacité ou l'impossibilité d'alternatives, représentées par la diminution de la posologie de l'antipsychotique, la prescription de propranolol ou de benzodiazépine.

En effet, de nombreuses sources insistent sur l'habituelle inefficacité des correcteurs anticholinergiques dans le traitement de l'akathisie induite par les antipsychotiques, et proposent des alternatives pour lutter contre ce trouble handicapant. Ainsi, le guide « Affections de Longue Durée numéro 23 » de la Haute Autorité de Santé (140) préconise l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché du propranolol. De même, le guide de l'ex-ANDEM (141), en citant le texte de la *Conférence de Consensus* de Paris de 1994 (144), évoque explicitement le propranolol comme traitement spécifique de l'akathisie. Les guides publiés à l'étrangers citent également ce médicament comme efficace dans ce problème : les synthèses de l'Organisation Mondiale de la Santé consacrées aux troubles psychotiques aigus et chroniques (136,137) proposent tout d'abord une diminution de posologie de l'antipsychotique en cause dans l'apparition de l'akathisie, voire la prescription de propranolol à la dose de 30 à 80 mg/j. Le texte précise aussi qu'un changement de molécule est parfois nécessaire. La synthèse du *Clinical Knowledge Summaries* (135) consacrée à la schizophrénie fait le même constat : l'akathisie doit faire réduire la posologie de l'antipsychotique en cause, ou faire changer de molécule au profit d'une autre moins susceptible d'entraîner de tels troubles extrapyramidaux. Si, et seulement si, ces mesures sont inefficaces, le propranolol à la dose de 40 mg deux fois par jour peut

être essayé, ou alors un avis spécialisé peut être demandé. Le guide insiste là encore sur l'inefficacité habituelle des anticholinergiques dans ce domaine. La synthèse de la *Canadian Psychiatric Association* (142) recommande l'utilisation de benzodiazépines ou de bêta-bloquants (dont fait partie le propranolol) dans l'akathisie induite par les antipsychotiques.

Pour documenter l'inefficacité des correcteurs anticholinergiques dans le traitement de l'akathisie, nous avons recherché des études cliniques portant sur ce sujet. Nous avons notamment trouvé un essai randomisé en double aveugle contre placebo visant à évaluer l'efficacité du bipéridène intramusculaire dans l'akathisie aigüe (145). Le protocole incluait deux groupes de patients souffrant d'akathisie aigüe induite par un neuroleptique (diagnostiquée selon les critères du DSM-IV) : un premier groupe de quinze patients fut traité par bipéridène, et un second groupe, de quinze patients également, fut traité par une solution saline isotonique. Les injections étaient répétées jusqu'à trois fois, à moins que les signes d'akathisie n'aient entièrement disparu (score nul d'akathisie globale selon une échelle, la *Barnes Akathisia Rating Scale*). Les patients étaient évalués pour akathisie, autres troubles moteurs, et symptômes psychiatriques avant traitement, puis trois fois après la première injection, à des intervalles de deux heures. Une réponse au traitement était définie par une baisse d'au moins deux points du score d'akathisie globale. Le nombre de répondeurs n'a pas été significativement différent dans les deux groupes, respectivement sept et cinq dans les groupes bipéridène et placebo. L'évolution des items individuels de l'échelle *Barnes Akathisia Rating Scale* a également été similaire dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent donc que le bipéridène intramusculaire ne doit pas être considéré comme un traitement de première ligne de l'akathisie induite par les antipsychotiques, ce qui était les recommandations vues ci-dessus.

- Critère 4 : **Réévaluation documentée de l'évolution du trouble extrapyramidal dans le mois suivant la prescription.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, sans exception.

De nombreuses recommandations insistent sur le fait que le patient traité par antipsychotique doit régulièrement faire l'objet d'une recherche soigneuse de troubles moteurs. Il est inutile de poursuivre à tout prix une cure de correcteur anticholinergique si ce médicament ne résout pas le trouble extrapyramidal en cause, alors qu'il fait courir des risques d'effets indésirables atropiniques. Une synthèse de 2003 présentant des recommandations éditées par le *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)* (146) précise ainsi que l'efficacité du correcteur antiparkinsonien doit être évaluée régulièrement, sans toutefois indiquer de rythme de suivi particulier. La synthèse de 2004 de l'*American Psychiatric Association* (138) précise également qu'un suivi clinique régulier des effets indésirables extrapyramidaux, incluant l'akathisie, doit être régulier chez le patient traité par antipsychotique, au moment de l'initiation du traitement, puis toutes les semaines au début, jusqu'à ce que la posologie de l'antipsychotique soit stable depuis au moins deux semaines, et ensuite à chaque consultation. Il semble donc logique et nécessaire de maintenir cette surveillance en cas d'instauration d'un traitement par correcteur anticholinergique. Cette synthèse précise également qu'il est nécessaire, tout au long du suivi du patient, de continuer à évaluer la présence d'effets indésirables et d'ajuster la thérapeutique médicamenteuse en conséquence, afin de minimiser l'impact de ces effets indésirables, qui pourraient nuire à l'observance des traitements. L'histoire de chaque effet indésirable doit être suivie très précisément par le prescripteur.

Les recommandations du *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* anglo-saxon (139) insistent aussi sur le fait de surveiller régulièrement chaque effet indésirable, et de s'assurer de l'efficacité et des progrès thérapeutiques apportés par chaque molécule.

Une autre synthèse du NICE (135), dédiée aux antipsychotiques atypiques, précise également que ces progrès thérapeutiques doivent être consignés dans le dossier du patient.

La synthèse canadienne (142) insiste, elle aussi, sur la nécessité d'évaluer régulièrement la présence de signes et de symptômes extrapyramidaux chez les patients traités par antipsychotiques : avant la mise en route du traitement antipsychotique, ou à chaque modification de posologie, puis de façon hebdomadaire pendant deux à quatre semaines, puis tous les six mois, ou plus souvent pour les patients à haut risque de troubles extrapyramidaux. On peut donc considérer que cette surveillance est également d'actualité lors de la mise en route d'un traitement par correcteur anticholinergique.

Il ne s'agit donc pas de prescrire un correcteur (même si cette prescription est tout-à-fait justifiée) et de relâcher la surveillance de du trouble extrapyramidal en cause.

- Critère 5 : **Diminution de la posologie du neuroleptique ou changement de neuroleptique avant la prescription d'un correcteur dans le traitement curatif des troubles extrapyramidaux.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, sans exception à l'origine. Toutefois, au fil des réunions et avec une analyse poussée de la littérature, il s'est avéré nécessaire de rajouter une exception à ce contraire : l'apparition de dystonie(s) aiguë(s), parfois très brutales et soudaines, pouvant s'avérer extrêmement inquiétantes et inconfortables pour le patient, et risquant par là de compromettre ultérieurement l'observance du traitement antipsychotique. Cette situation représente donc une véritable urgence médicale, et nécessite l'administration sans tarder d'un anticholinergique, comme Artane,, parfois par voie injectable pour une action plus rapide, afin de faire cesser cet état pénible pour le patient. Toutefois, l'apparition de ces troubles doit faire par la suite reconsidérer le traitement, une fois l'état de dystonie terminé, et faire envisager une diminution de posologie pour éviter les récives.

Très tôt, les textes de consensus ont insisté sur le fait de ne pas prescrire « trop rapidement » les correcteurs anticholinergiques. Ainsi, dès 1995, l'ex-ANDEM cite la Conférence de Consensus de Paris de 1994 (141, 145), qui précise que l'apparition de troubles extrapyramidaux doit entraîner, dans cet ordre :

- Une diminution de posologie de neuroleptiques ;
- Une prescription de correcteurs anticholinergiques pour une période de trois à quatre mois, avec arrêt progressif en deux ou trois semaines ;
- Une réévaluation de l'intérêt de cette prescription en cas de changement de posologies, de molécule ou de mode d'administration des neuroleptiques.

Cette synthèse proposait déjà à l'époque un arbre décisionnel pour guider le prescripteur dans la conduite à tenir devant l'apparition d'un syndrome extrapyramidal. On voit sur cet arbre que l'apparition d'une dystonie aiguë doit faire envisager immédiatement la mise en place d'un traitement anticholinergique. En revanche, l'apparition d'un parkinsonisme ou d'une akathisie doit entraîner en première intention une réduction des posologies du neuroleptique avant toute autre action. En revanche, le changement de neuroleptique était envisagé, à l'époque, uniquement en cas de contre-indication ou d'échec du traitement anti-syndrome extrapyramidal. Ceci peut être expliqué par le fait que très peu d'antipsychotiques dits atypiques étaient disponibles à l'époque.

Des référentiels anglo-saxons plus récents envisagent également ces possibilités : ainsi les synthèses de l'Organisation Mondiale de la Santé, de 2004 et 2005 (136, 137), envisagent une réduction de posologie ou un changement de traitement au profit d'une molécule à faible potentiel de troubles extrapyramidaux, comme l'olanzapine par exemple.

La synthèse de l'*American Psychiatric Association* (138) met également les prescripteurs en garde, en précisant que la décision d'utiliser des médicaments pour soulager certains effets indésirables des antipsychotiques doit être guidée par la sévérité et l'intensité de la détresse associées à ces effets indésirables, et doit être prise en ayant bien considéré les autres stratégies potentielles de prise en charge,

notamment la diminution de posologie du traitement antipsychotique ou le changement de molécule antipsychotique.

Cette synthèse donne également la conduite à tenir face à l'apparition de troubles extrapyramidaux sous antipsychotiques atypiques, ce qui est un élément nouveau par rapport au document de l'ex-ANDEM. Ainsi, l'*American Psychiatric Association* précise qu'en cas d'effets indésirables extrapyramidaux dus à la rispéridone, il convient de réduire graduellement la posologie jusqu'à ce que les symptômes se résolvent. Selon ce texte, les autres médicaments de seconde génération ne causent pas (ou peu) d'effets indésirables extrapyramidaux, avec l'exception possible de l'akathisie. Cependant, les patients les plus jeunes, à savoir les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, peuvent être plus susceptibles de développer ces troubles avec les molécules de seconde génération.

Elle rappelle aussi la conduite à tenir en cas d'apparition de troubles extrapyramidaux, notamment de parkinsonisme, sous antipsychotiques de première génération. Il faudrait alors réduire la dose d'antipsychotique pour passer sous le « seuil de syndrome extrapyramidal », qui est la dose pour laquelle la rigidité minimale est observée à l'examen clinique. En effet, un grand nombre d'études indiquent désormais que des posologies plus élevées que ce « seuil de syndrome extrapyramidal » n'apportent pas de bénéfice clinique supplémentaire, malgré un surcroît d'effets indésirables. Si la réduction de posologie n'améliore pas suffisamment les symptômes du patient, un changement de traitement au profit d'un antipsychotique de seconde génération doit être envisagé.

Cette synthèse nous a également permis de justifier l'exception ajoutée au critère numéro cinq : elle précise, en effet, que les réactions dystoniques aiguës sont très efficacement améliorées par l'administration de médicaments anticholinergiques ou antihistaminiques. L'administration de ces traitements par voie parentérale permet un délai d'action plus court qu'une prise orale, et la poursuite du traitement *per os* pour une durée limitée permet de prévenir à court terme le risque de récurrence de ces réactions dystoniques aiguës.

Nous avons également étudié un certain nombre de données publiées ayant montré l'efficacité des mesures préconisées par les référentiels. Ainsi, une étude de population anglaise de 2005 (147) a étudié l'impact d'un changement d'antipsychotique sur le traitement anticholinergique chez des patients schizophrènes. Ainsi, le passage d'un antipsychotique classique à une molécule dite atypique a permis une chute d'utilisation des correcteurs anticholinergiques de 9,2%. Le changement pour l'olanzapine a permis une baisse de prescription de 19,2 %, tandis que le passage à la rispéridone n'a pas semblé avoir d'impact sur la prescription de correcteurs. L'étude a montré que le fait de passer d'un antipsychotique classique, dit de première génération, à un autre semble avoir un effet plutôt délétère sur l'incidence des troubles extrapyramidaux, puisque la prescription des correcteurs anticholinergiques a augmenté de 12,9 % dans cette situation. La baisse de prescription des correcteurs lors du passage d'une molécule de première génération à un antipsychotique atypique semble donc montrer que cette mesure permet bien de réduire l'incidence des troubles extrapyramidaux, et que le correcteur peut donc s'avérer « superflu » avec ces molécules plus récentes.

- Critère 6 : **Présence d'une contre-indication à la prescription des correcteurs.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 0 %, sans exception.

Comme pour tout médicament, la prescription d'un correcteur doit se faire dans le respect des contre-indications mentionnées par le Résumé des Caractéristiques du Produit. Il incombe donc au prescripteur de s'assurer que le patient ne présente pas de situation physiopathologique patente ou identifiable constituant un obstacle inconciliable avec la prise du médicament (161).

Bien entendu, comme c'est le cas avec toute molécule, une situation d'hypersensibilité connue du patient représente une contre-indication absolue à la prise d'un correcteur. Cette hypersensibilité peut concerner les anticholinergiques en général (antécédent de réaction à une substance chimiquement proche du correcteur), la molécule en particulier (le bipéridène, la tropatépine ou le trihexyphénidyle), ou l'un des excipients. Il est impossible d'être certain, *a priori*,

qu'un patient donné ne réagira pas à une molécule que l'on s'apprête à lui prescrire. En revanche, il est indispensable de questionner le patient sur ses antécédents allergiques, que ce soit en réaction à un médicament ou à un aliment (certains excipients étant d'origine alimentaire), ou à toute autre substance en général.

Une deuxième contre-indication absolue à la prescription d'un médicament à propriété anticholinergique est la présence chez le patient d'un glaucome à angle fermé. Lors de la prise d'un médicament entraînant une mydriase, comme c'est le cas pour les anticholinergiques, ces patients risquent une fermeture de l'angle irido-cornéen provoquant une hypertension intra-oculaire brutale et importante. Ces sujets ont, en effet, un angle constitutionnellement étroit entre l'iris et la cornée, ce qui les prédispose à ce risque de survenue d'un glaucome aigu en cas de prise d'anticholinergiques. Il s'agit d'une situation dramatique, aboutissant à une perte fonctionnelle totale et définitive de la vision, par atteinte du nerf optique, si un traitement adapté n'est pas mis en place très rapidement. Il est donc absolument indispensable de s'assurer, avant toute prescription d'un médicament ayant des propriétés anticholinergiques, que celles-ci soient exploitées de façon thérapeutique ou pas, que le patient n'a pas d'antécédent connu de glaucome à angle fermé.

Une troisième contre-indication absolue classique des anticholinergiques, et commune à toutes ces molécules, concerne le système urinaire. En effet, par blocage des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine présents dans le *detrusor* (muscle lisse vésical) et la prostate, les anticholinergiques provoquent un relâchement de la paroi musculaire lisse de la vessie et une contraction de la prostate autour de l'urètre, ce qui s'oppose dans les deux cas à la miction, et peut réaliser dans certains cas une rétention aiguë d'urine. Certains patients à risque de rétention d'urine ne doivent donc en aucun cas recevoir de médicaments ayant une propriété anticholinergique, recherchée ou indésirable. On peut citer parmi ces patients : les patients en situation de rétention d'urine, évidemment, les patients souffrant d'un trouble urétrorprostatique tels que la prostatite, ou un adénome prostatique. Le prescripteur doit donc absolument s'assurer de l'absence de ces troubles chez le patient avant de mettre en place un traitement par correcteur anticholinergique.

Les médicaments anticholinergiques sont également des substances susceptibles de provoquer chez le patient une tachycardie, par blocage des récepteurs muscariniques cardiaques à l'acétylcholine, responsables d'un ralentissement du rythme cardiaque lorsqu'ils sont stimulés par le médiateur endogène. L'occupation passive du récepteur par le médicament empêche donc l'action physiologique de l'acétylcholine, et peut déterminer une tachycardie. Certaines situations pathologiques peuvent se compliquer lors de la survenue d'une accélération du rythme cardiaque : il importe donc de ne pas prescrire d'anticholinergiques chez un patient porteur d'une cardiopathie décompensée. Le terme « cardiopathie » mentionné par les Résumés des Caractéristiques du Produit est vaste, et peut recouvrir un large éventail de pathologies cardio-vasculaires susceptibles de se compliquer sous l'effet d'une tachycardie. On peut citer le rhumatisme articulaire aigu, les cardiopathies rhumatismales chroniques, les maladies hypertensives, les cardiopathies ischémiques, les affections cardiopulmonaires et les maladies de la circulation pulmonaire, l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies, ainsi que toute autre forme de cardiopathies. Un interrogatoire soigneux du patient doit donc faire rechercher la présence d'une telle situation physiopathologique connue avant la prescription d'un correcteur.

Enfin, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, la spécialité *Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée* est contre-indiquée chez l'enfant de moins de quinze ans (161)

Outre la présence d'une hypersensibilité, certaines contre-indications sont également dues à la présence de certains excipients. Ainsi, certaines situations physiopathologiques peuvent orienter le choix du prescripteur vers telle ou telle spécialité, du fait de la différence de composition des préparations en termes d'excipients. Par exemple, les spécialités *Artane® 2 mg, comprimé* et *Artane® 5 mg, comprimé* renferment de l'amidon de blé ou gluten. Elles sont donc absolument contre-indiquées chez les patients souffrant de maladie cœliaque ou intolérance au gluten (161).

Des sources d'information autres que les Résumés des Caractéristiques du Produit, comme par exemple le Journal Officiel, nous donnent d'autres situations contre-indiquant formellement le recours aux médicaments renfermant des molécules anticholinergiques. Ces contre-indications concernent essentiellement les excipients.

On note par exemple (161) :

- Le syndrome de malabsorption glucose/galactose, pour les spécialités renfermant du lactose (*Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 5 mg, comprimé ; Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*) ou du saccharose (*Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Parkinane® LP 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane® LP 5 mg, gélule à libération prolongée*).
- Toute anomalie du métabolisme du galactose, pour les spécialités contenant du lactose (*Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 5 mg, comprimé ; Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*).
- Le déficit en lactase, pour les spécialités contenant du lactose (*Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 5 mg, comprimé ; Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*).
- La présence d'une porphyrie hépatique (*Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée*).
- L'existence d'une allergie alimentaire au blé, pour les spécialités renfermant de l'amidon de blé (*Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 5 mg, comprimé*).
- L'intolérance génétique au fructose, pour les spécialités renfermant du saccharose (*Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Parkinane® LP 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane® LP 5 mg, gélule à libération prolongée*).

- Le déficit en sucrase-isomaltase, pour les spécialités renfermant du saccharose (*Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Parkinane® LP 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane® LP 5 mg, gélule à libération prolongée*).

Ces situations sont *a priori* moins « évidentes », car liées aux excipients donc susceptibles d'être moins présentes dans l'esprit des prescripteurs. De plus, ces recherches peuvent être rendues encore plus compliquées par la présence éventuelle de spécialités génériques, dont la composition peut différer de celle du princeps en termes d'excipients. A ce jour, il n'existe pas de spécialités inscrites au Répertoire des Médicaments Génériques de l'AFSSaPS, en ce qui concerne le bipéridène, le trihexyphénidyle ou la tropatépine, en gardant en mémoire que ce travail ne concerne que les spécialités disponibles en ville. On ne peut cependant pas exclure avec certitude la création éventuelle de groupes génériques concernant les correcteurs dans l'avenir, et les spécialités potentiellement inscrites pourraient renfermer d'autres excipients à effet notoire. Le rôle du pharmacien d'officine est donc déterminant, lors de la réalisation d'une substitution générique. Il doit s'assurer de l'absence de réactions antérieures d'hypersensibilité à un excipient, et des principales situations physiopathologiques contre-indiquant la prise des excipients à effet notoire de la spécialité qu'il s'apprête à dispenser. Cette vérification est également indispensable lors d'un changement éventuel de spécialité générique (délivrance d'une spécialité fabriquée par un autre laboratoire génériqueur que celle prise habituellement par le patient).

- Critère 7 : **Posologie d'entretien du correcteur conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché**. Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, sans exception.

Comme pour tout médicament, l'emploi de posologies validées lors des essais de l'Autorisation de Mise sur le Marché est de rigueur pour les correcteurs anticholinergiques. L'emploi de doses trop élevées fait courir au patient le risque d'une intoxication atropinique aiguë ou chronique, et l'emploi de doses trop faibles

fait risquer une sous-efficacité du produit, alors que certains effets indésirables anticholinergiques pourraient être tout de même présents.

Il nous semblait évident de se référer aux posologies recommandées par les Résumés des Caractéristiques du Produit des différentes spécialités anticholinergiques. Pour ce faire, une analyse des données disponibles pour ces molécules ont donné les posologies d'entretien suivantes, pour les médicaments en question (161) :

- *Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée* : 1 à 2 comprimés par jour en une prise matinale unique en dehors des repas pour l'adulte, avec ajustement posologique très précis chez les sujets âgés, qui peuvent être plus sensibles à l'action des substances parasympholytiques.
- *Artane® 10 mg/5ml, solution injectable en ampoule* : 5 à 30 mg (soit une demie à trois ampoules) par jour, avec ajustement posologique très précis chez les sujets âgés, qui peuvent être plus sensibles à l'action des substances parasympholytiques.
- *Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Artane® 5 mg, comprimé* : 4 à 15 mg par jour en deux à trois prises pour l'adulte, avec ajustement posologique très précis chez les sujets âgés, chez lesquels on recommande de ne pas dépasser la dose de 10 mg par jour en deux prises ; 2 à 6 mg par jour selon l'âge, en 2 à 3 prises pour l'enfant.
- *Lepticur® 10 mg, comprimé* : le Résumé des Caractéristiques du Produit précise que la posologie est variable et doit être adaptée à l'intensité des troubles ainsi qu'à la susceptibilité individuelle, et qu'elle est en moyenne de deux à trois comprimés par jour. On notera que nous ne nous intéressons pas ici à la spécialité *Lepticur® 10 mg/2ml, solution injectable*, réservée à la correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques : on ne peut donc pas identifier ici de posologie « d'entretien », puisqu'un relais *per os* est ensuite indiqué. Toutefois, au fil des réunions du groupe de travail, nous avons réalisé que la posologie la plus fréquemment utilisée pour cette spécialité était d'un

comprimé par jour, ce qui est une dose sous-efficace selon les chiffres du Résumé des Caractéristiques du Produit. Le fait que le document précise que cette posologie est variable, et que les chiffres donnés le sont à titre de moyenne, nous a fait recourir à une autre source de référence en terme de pharmacologie clinique, d'origine anglo-saxonne : à savoir *Martindale, The Complete Drug Reference* (16). Selon cet ouvrage de référence, la posologie d'entretien de la tropatépine est comprise entre et 30 mg par jour, ce qui cadre avec les pratiques observées. Nous avons donc décidé d'ajouter une exception à ce critère : celle des spécialités *Lepticur*[®], pour lesquelles les posologies d'entretien devaient être conformes aux données de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou à celles de *Martindale*, ouvrage de référence en pharmacologie.

- *Lepticur Park*[®] 5 mg, comprimé sécable : le Résumé des Caractéristiques du Produit (161) précise que la posologie est variable et doit être adaptée à l'ancienneté et à l'intensité des troubles, et qu'elle est en moyenne de quatre à six comprimés par jour. Toutefois, la forme à 10 mg est mieux adaptée. La remarque faite pour la spécialité à 10 mg est également valable pour cette forme.
- *Parkinane*[®] LP 2 mg, gélule à libération prolongée ; *Parkinane*[®] LP 5 mg, gélule à libération prolongée: le Résumé des Caractéristiques du Produit (161) précise que les doses varient selon le sujet, et que la posologie optimale sera obtenue par augmentation progressive en commençant par une dose de deux mg. La dose quotidienne peut être administrée en une seule prise, et varie en moyenne entre quatre et quinze milligrammes par jour, sans dépasser vingt milligrammes, chez l'adulte. Chez le sujet âgé, un ajustement posologique très précis est de rigueur, et la dose quotidienne ne doit pas dépasser dix milligrammes.

- Critère 8 : **Absence de médicaments anticholinergiques associés au correcteur (autres que les neuroleptiques)**. Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 100 %, avec une exception constituée par la présence d'autre(s) anticholinergique(s) jugé(s) indispensable(s) pour le patient.

Les Références Médicales Opposables (141) précisent qu' « il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque d'effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques ». Il est également évident qu'il est de rigueur d'éviter au maximum d'associer chez un même patient deux molécules ayant des propriétés anticholinergiques, quelles que soient les buts thérapeutiques recherchés avec ces molécules, si d'autres médicaments dépourvus d'effet atropinique sont disponibles avec une efficacité équivalente. L'appréciation du caractère « indispensable » de la présence d'une autre molécule à effet anticholinergique s'est avérée délicate : il fut proposé de considérer l'existence ou non d'autres spécialités ayant la même indication thérapeutique, mais sans effet indésirable atropinique. Bien entendu, les antipsychotiques ayant pour beaucoup une propriété parasympholytique, plus ou moins marquée selon la famille chimique à laquelle ils appartiennent, leur présence n'était pas prise en compte ici.

Afin de faciliter l'analyse des dossiers lors du renseignement du questionnaire, il fut adjoint au dos de chaque exemplaire de celui-ci une liste des principaux médicaments à effet anticholinergique, antipsychotiques exclus :

- Analgésiques centraux non morphiniques
 - Néfopam (*Acupan*®, *solution injectable*)
- Antiarythmiques
 - Disopyramide (*Isorythm*® 125 mg, *gélule à libération prolongée* ; *Isorythm*® 250 mg, *gélule à libération prolongée* ; *Rythmodan*® 100 mg, *gélule* ; *Rythmodan*® 250 mg à libération prolongée, *comprimé enrobé* ; *Rythmodan*® 50 mg *injectable, solution injectable*)
- Antidépresseurs divers

- Mirtazapine (*Norset® 15 mg, comprimé pelliculé ; Norset® 15 mg/ml, solution buvable ; et génériques*)
- Antidépresseurs imipraminiques
 - Amitriptyline (*Elavil® 25 mg, comprimé pelliculé ; Laroxyl Roche® 25 mg, comprimé enrobé ; Laroxyl Roche® 50 mg, comprimé enrobé ; Laroxyl Roche® 40 mg/ml, solution buvable ; Laroxyl Roche® 50 mg/2 ml, solution injectable*)
 - Amoxapine (*Defanyl® 50 mg, comprimé ; Defanyl® 100 mg, comprimé sécable*)
 - Clomipramine (*Anafranil® 10 mg, comprimé enrobé ; Anafranil® 25 mg, comprimé enrobé ; Anafranil® 75 mg, comprimé pelliculé sécable ; Anafranil® 25 mg/2 ml, solution injectable ; et génériques*)
 - Dosulépine (*Prothiaden® 25 mg, gélule ; Prothiaden® 75 mg, comprimé enrobé*)
 - Doxépine (*Quitaxon® 10 mg, comprimé pelliculé sécable ; Quitaxon® 50 mg, comprimé pelliculé sécable ; Quitaxon® 10 mg/ml, solution buvable en gouttes ; Quitaxon® 25 mg/2 ml, solution injectable*)
 - Imipramine (*Tofranil® 10 mg, comprimé enrobé ; Tofranil® 25 mg, comprimé enrobé*)
 - Maprotiline (*Ludiomil® 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; Ludiomil® 75 mg, comprimé pelliculé*)
 - Trimipramine (*Surmontil® 25 mg, comprimé ; Surmontil® 100 mg, comprimé pelliculé sécable ; Surmontil® 4 pour cent, solution buvable, flacon*)

- Antiémétiques
 - Dimenhydrinate (*Mercalm*[®], comprimé pelliculé sécable ; *Nausicalm*[®], sirop ; *Nausicalm Adulte*[®] 50 mg, gélule)
 - Diphénhydramine (*Actifed Rhume Jour et Nuit*[®], comprimé ; *Butix*[®], gel pour application locale ; *Nautamine*[®], comprimé sécable ; *Onctose*[®], crème ; *Onctose Hydrocortisone*[®], crème)
 - Métopimazine (*Vogalène*[®] 0,1 %, solution buvable en flacon ; *Vogalène*[®] 0,4 pour cent, solution buvable ; *Vogalène*[®] 10 mg/ml, solution injectable en ampoule ; *Vogalène*[®] 15 mg, gélule ; *Vogalène*[®] 5 mg, suppositoire sécable ; *Vogalène Lyoc*[®] 7,5 mg, lyophilisat oral ; *Vogalib*[®] 7,5 mg, lyophilisat oral)
 - Scopolamine (*Scoburen*[®] 20 mg/ml, solution injectable en ampoule ; *Scopoderm TTS*[®] 1 mg/72 h, dispositif transdermique ; *Scopolamine Cooper*[®] 0,5 mg/2 ml, solution injectable ; *Bromhydrate de scopolamine Renaudin*[®] 0,025 %, solution injectable)
- Antigoutteux
 - Tiémonium (*en association dans Colchimax*[®], comprimé pelliculé)
- Antihistaminiques H1
 - Bromphéniramine (*Dimegan*[®] 0,04 pour cent, sirop ; *Dimegan*[®] 12 mg, gélule)
 - Dexchlorphéniramine (*Celestamine*[®], comprimé ; *Polaramine*[®] 0,01 pour cent, sirop ; *Polaramine*[®] 2 mg, comprimé sécable ; *Polaramine*[®] 5 mg/1 ml, solution injectable ; *Polaramine Repetabs*[®] 6 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; *Rhinatux*[®], gélule)
 - Méquitazine (*Primalan*[®], sirop ; *Primalan*[®] 10 mg, comprimé sécable ; *Primalan*[®] 5 mg, comprimé sécable)

- Prométhazine (*voir ci-avant*)
- Antimigraineux
 - Pizotifène (*Sanmigran® 0,50 mg, comprimé enrobé*)
- Antispasmodiques
 - Scopolamine (*voir ci-avant*)
- Antitussifs non opiacés
 - Pimétixène (*Calmixène®, sirop*)
 - Prométhazine (*voir ci-avant*)
- Antivertigineux
 - Méclozine (*Agyrax® 25 mg, comprimé sécable*)
- Anxiolytiques
 - Hydroxyzine (*Atarax®, sirop ; Atarax® 100 mg, comprimé pelliculé sécable ; Atarax® 100 mg/2 ml, solution injectable ; Atarax® 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; Hydroxyzine Renaudin® 100 mg/2 ml, solution injectable*)
- Hypnotiques
 - Doxylamine (*Doliruhmepro paracétamol, pseudoéphédrine et doxylamine®, comprimé ; Donormyl® 15 mg, comprimé pelliculé sécable ; Donormyl® 15 mg, comprimé effervescent sécable ; Lidène® 15 mg, comprimé pelliculé sécable ; Noctyl® 15 mg, comprimé pelliculé sécable*)
- Médicaments de la vessie instable
 - Oxybutynine (*Ditropan® 5 mg, comprimé sécable ; Driptane® 5 mg, comprimé sécable ; et génériques*)

- Solifenacine (*Vesicare® 10 mg, comprimé pelliculé ; Vesicare® 5 mg, comprimé pelliculé*)
- Toltérodine (*Detrusitol® 1 mg, comprimé pelliculé ; Detrusitol® 2 mg, comprimé pelliculé*)
- Trospium (*Ceris® 20 mg, comprimé enrobé*)
- Stimulants de l'appétit ou orexigènes
 - Cyprohéptadine (*Periactine® 4 mg, comprimé*)

Bien entendu, cette liste n'a pas vocation à être exhaustive, mais regroupe seulement les principaux médicaments susceptibles d'être rencontrés dans les traitements médicamenteux consignés dans les dossiers des patients. Nous avons également adjoint une liste des principaux antipsychotiques susceptibles d'être rencontrés, afin de faciliter le travail de recueil :

- Amisulpride (*voir ci-avant*)
- Aripiprazole (*Abilify® 10 mg, comprimé ; Abilify® 10 mg, comprimé orodispersible ; Abilify® 15 mg, comprimé ; Abilify® 15 mg, comprimé orodispersible ; Abilify® 5 mg, comprimé ; Abilify® 7,5 mg/ml, solution injectable*)
- Chlorpromazine (*voir ci-avant*)
- Clozapine (*voir ci-avant*)
- Cyamémazine (*Tercian® 100 mg, comprimé pelliculé sécable ; Tercian® 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; Tercian 40 mg.ml, solution buvable en gouttes ; Tercian® 50 mg/5 ml, solution injectable en ampoule*)
- Droperidol (*Droleptan® 2,5 mg/1 ml, solution injectable (IV) ; Droleptan® 5 mg/2 ml, solution injectable (IM))*)

- Flupentixol (*Fluanxol*[®] 4 pour cent, solution buvable en gouttes ; *Fluanxol LP*[®] 100 mg/1 ml, solution injectable (IM) ; *Fluanxol LP*[®] 20 mg/ml, solution injectable (IM))
- Fluphénazine (*Modecate*[®] 125 mg/5 ml, solution injectable IM en flacon ; *Modecate*[®] 25 mg/1 ml, solution injectable IM en ampoule ; *Moditen*[®] 100 mg, comprimé sécable ; *Moditen*[®] 25 mg, comprimé enrobé)
- Halopéridol (*Haldol*[®] 1 mg, comprimé ; *Haldol*[®] 2 mg/ml, solution buvable en gouttes ; *Haldol*[®] 5 mg, comprimé ; *Haldol*[®] 5 mg/ml, solution injectable en ampoule ; *Haldol Decanoas*[®], solution injectable)
- Lévomépromazine (*voir ci-avant*)
- Loxapine (*voir ci-avant*)
- Olanzapine (*voir ci-avant*)
- Périciazine (*Neuleptil*[®] 1 pour cent, solution buvable ; *Neuleptil*[®] 10 mg, gélule ; *Neuleptil*[®] 25 mg, comprimé pelliculé sécable ; *Neuleptil*[®] 4 pour cent, solution buvable)
- Perphénazine (*voir ci-avant*)
- Pimozide (*Orap*[®] 1 mg, comprimé ; *Orap*[®] 4 mg, comprimé)
- Pipampérone (*Dipiperon*[®] 40 mg, comprimé sécable ; *Dipipéron*[®] 40 mg/ml, solution buvable en gouttes)
- Pipotiazine (*Piportil*[®] 10 mg, comprimé pelliculé sécable ; *Piportil*[®] 4 pour cent, solution buvable ; *Piportil L4*[®] 100 mg/4 ml, solution injectable IM en ampoule ; *Piportil L4*[®] 25 mg/ml, solution injectable IM en ampoule)
- Rispéridone (*voir ci-avant*)
- Sulpiride (*Dogmatil*[®] 0,5 g/100 ml sans sucre, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium ; *Dogmatil*[®] 100 mg/2 ml, solution injectable (IM) ; *Dogmatil*[®] 200 mg, comprimé sécable ; *Dogmatil*[®] 50 mg, gélule ; *Synedil*[®] 0,5

g/ 100 ml, solution buvable ; Synedil® 50 mg, gélule ; Synedil Fort® 200 mg, comprimé ; et génériques)

- *Tiapride (Tiapridal® 100 mg, comprimé sécable ; Tiapridal® 100 mg/2 ml, solution injectable ; Tiapridal® 5 mg/goutte, solution buvable en gouttes)*
- *Zuclopenthixol (Clopixol® 10 mg, comprimé pelliculé ; Clopixol® 2 pour cent, solution buvable en gouttes ; Clopixol® 25 mg, comprimé pelliculé ; Clopixol Action Prolongée® 200 mg/1 ml, solution injectable IM ; Clopixol à Action Semi-Prolongée® 50 mg/ml, solution injectable IM)*

Lors de l'analyse des dossiers, il fut parfois difficile d'estimer l'indication pour laquelle une molécule classée comme antipsychotique était prescrite : en effet, la cyamémazine, par exemple, peut être utilisée en tant qu'antipsychotique, mais aussi en tant qu'anxiolytique. Ainsi, si cette dernière situation se présente, on se trouve dans la situation de prescription d'une molécule ayant des propriétés anticholinergiques potentiellement non indispensables pour le patient, étant donné qu'il existe des molécules anxiolytiques ne possédant pas d'effet atropinique.

- Critère 9 : **Présence d'effets indésirables du correcteur anticholinergique non corrigés ou non pris en compte : sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, rétention urinaire, confusion, délire.** Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 0 %, sans exception.

Les agents anticholinergiques sont à l'origine d'une pléthore d'effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie du patient. Ces effets indésirables sont variés et touchent divers organes et systèmes, et peuvent être dans certains cas à l'origine de complications pouvant s'avérer graves. Il est donc de la responsabilité du prescripteur de réévaluer régulièrement la balance bénéfices-risques du correcteur anticholinergique, en recherchant ces effets indésirables qui sont bien connus, et ce depuis longtemps. Pour la plupart d'entre eux, il existe des mesures correctives

simples à mettre en œuvre et permettant d'atténuer leur impact et d'éviter l'évolution vers des complications plus graves. En cas d'effet indésirable ne pouvant être corrigé, il incombe au prescripteur d'adapter la posologie de l'anticholinergique, voire de l'arrêter si cet effet indésirable est trop gênant. Les effets anticholinergiques les plus aisés à corriger sont :

- la constipation (induite par le blocage des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine situés au niveau du tube digestif), notamment par le biais de quelques conseils d'ordre hygiéno-diététique au patient (enrichissement du régime alimentaire en fibres végétales, pratique d'une activité physique régulière, hydratation suffisante, présentation régulière à la selle, ...), voire par la prescription de laxatifs doux, de type osmotique par exemple. Il est important de corriger une constipation survenant sous anticholinergique, car celle-ci peut devenir opiniâtre, surtout en cas d'association avec d'autres principes actifs connus pour constiper, tels que les opiacés. La complication la plus grave des troubles du péristaltisme induits par les anticholinergiques est la survenue d'un iléus paralytique.
- La sécheresse buccale, qui peut faire l'objet de conseils au patient, tels que sucer régulièrement des confiseries non sucrées pour stimuler le flux salivaire. Certains médicaments ou dispositifs médicaux peuvent également être prescrits pour lutter contre cet effet indésirable, comme par exemple l'anétholtrithione (*Sulfarlem*[®] 12,5 mg, comprimé enrobé ; *Sulfarlem S*[®] 25mg, comprimé enrobé). Là encore, cet effet indésirable peut être à l'origine de complications gênantes pour le patient : l'hyposialie provoque généralement une détérioration de la denture, avec perte de dents précoce. D'autres complications peuvent également survenir : caries dentaires, candidoses pharyngées, stomatites, gingivites, ... (149)

D'autres effets indésirables sont plus difficiles à corriger, mais doivent également faire l'objet d'une surveillance attentive de la part du prescripteur :

- Le prescripteur doit surveiller la fonction urinaire du patient, en sachant que la complication la plus grave pouvant survenir est la rétention urinaire.
 - Les effets atropiniques centraux doivent également faire l'objet d'une surveillance attentive, sachant que certaines complications peuvent survenir, telles que des pseudodémences, avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire et troubles du comportement. Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des atropiniques.
- Critère 10 : **Remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête (la prescription est-elle encore nécessaire ?)**. Le standard attendu pour ce critère fut fixé à 0 %, sans exception.

Dès les recommandations de janvier 1995 de l'ex-ANDEM (141), les auteurs insistaient sur la nécessité d'instaurer des cures courtes de correcteurs anticholinergiques. En effet, si la prescription d'un anticholinergique est jugée nécessaire par le prescripteur, le danger est par la suite « d'intégrer » cette nouvelle molécule au traitement habituel du patient, et à en reconduire la prescription à chaque consultation de manière routinière. Or, comme nous l'avons, l'impact des anticholinergiques à différents niveaux (périphérique et central) peut se révéler problématique et être la source de complications pouvant être graves. Les correcteurs anticholinergiques sont loin d'être des médicaments anodins et dépourvus d'effets indésirables, et donc l'exposition des patients à ces traitements doit être la plus limitée possible. Dès 1995, l'ex-ANDEM avançait une durée de trois mois comme étant satisfaisante pour à la fois corriger le trouble anticholinergique à l'origine de la prescription et prévenir les récurrences (141). A la suite de cette cure, un sevrage progressif de l'anticholinergique sur trois semaines est préconisé par l'agence. Dans ces conditions, il semblerait que, pour 90 % des patients, les symptômes parkinsoniens ne réapparaissent pas (dans le cas d'un parkinsonisme). Ainsi, dans ses recommandations finales, l'Agence mentionnait qu'en cas de nécessité de mise en route d'un traitement correcteur anticholinergique, la durée de

traitement devait être de trois à quatre mois, avec arrêt progressif en deux à trois semaines.

Les références internationales sont concordantes avec cette attitude thérapeutique :

- Les recommandations du *National Health Service* dans *Clinical Knowledge Summaries* intitulé *Schizophrenia : whole view* (135) mentionnent une durée de traitement de deux à trois mois après amélioration des symptômes extrapyramidaux, période à l'issue de laquelle l'antimuscarinique doit être arrêté. En effet, le NHS argumente cette recommandation par le fait que l'utilisation prolongée des anticholinergiques est susceptible d'aggraver le déficit cognitif présents chez certains patients psychotiques du fait de leur pathologie initiale, et précise que ce sont des médicaments pouvant faire l'objet d'abus et d'utilisation détournée. Cette recommandation concerne uniquement les cas de parkinsonisme et de dystonies aiguës, puisque l'agence en question déconseille l'emploi des anticholinergiques dans les situations d'akathisie.
- Dans ses recommandations *Acute Psychotic Disorders* et *Chronic (Persistent) Psychotic Disorders* (136, 137), l'Organisation Mondiale de la Santé précise également que les correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux doivent être arrêté au bout de deux ou trois mois de traitement après disparition des symptômes, en raison des risques d'usage détourné et d'altération des capacités mnésiques du patient.
- Dans son référentiel *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia – Second Edition* (138), l'*American Psychiatric Association* fait mention de la durée de traitement par les correcteurs anticholinergiques, lorsque l'utilisation de ceux-ci est justifiée. L'agence américaine recommande alors d'éviter tant que possible l'utilisation chronique de ces médicaments, sans toutefois préciser de durée « chiffrée ». Elle recommande un traitement oral « de court terme » par antiparkinsonien anticholinergique en cas de réaction dystonique aiguë en relais d'une administration initiale de ces médicaments par voie parentérale (ayant un délai d'action plus court), afin de

prévenir les récurrences de cet effet indésirable. Dans tous les cas, si le prescripteur choisit d'utiliser un correcteur anticholinergique, l'agence précise que l'intérêt de cette substance doit être réévalué une fois la phase aiguë du traitement passée si la dose d'antipsychotique devait être modifiée ou diminuée, l'anticholinergique pourrait ne plus être nécessaire, ou du moins pourrait être administré selon une posologie plus faible. Toutefois, pour le cas des patients traités par antipsychotiques de première génération, l'Agence mentionne qu'un traitement par anticholinergique de longue durée peut parfois être nécessaire.

2.3.3. Choix de la méthode de mesure

Une fois tous les critères de qualité de prescription des correcteurs établis et groupés dans le référentiel, il s'est agi de construire la feuille de recueil des données, ou grille d'évaluation, évoquée par la Haute Autorité de Santé. Rappelons ici qu'il s'agit de traduire les critères représentatifs de la qualité sélectionnés à l'étape précédente en questions à réponse fermée et binaire (réponse « oui/non » ou « vrai/faux »).

Le groupe de travail a donc repris le référentiel, pour construire des questions permettant d'explorer chaque critère dans la pratique.

- La première question, permettant de « valider » le questionnaire, devait tout d'abord permettre de s'assurer que le patient considéré, auquel était prescrit le correcteur anticholinergique, était bien traité par antipsychotique. Afin de tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques, très variables selon la molécule, nous avons rajouté des situations dans lesquelles un correcteur pourrait éventuellement être prescrit en l'absence d'antipsychotique : arrêt de l'antipsychotique depuis moins de huit jours, ou arrêt d'une spécialité dite « d'action prolongée » depuis moins de deux mois. En effet, dans ces situations particulières, on peut considérer que des concentrations sanguines susceptibles d'induire des troubles extrapyramidaux sont encore atteintes chez les patients. Cette question ne traduit aucun critère du référentiel, mais permet de s'assurer que l'on est bien dans le cadre de l'étude, à

savoir la présence de troubles extrapyramidaux **provoqués par les antipsychotiques de première et de seconde génération.**

La question est donc ainsi rédigée : « Présence d'un antipsychotique, ou arrêt de l'antipsychotique depuis moins de huit jours, ou arrêt du neuroleptique à action prolongée depuis moins de deux mois : oui ou non. »

- La seconde question permet d'explorer les critères numéro un, deux, et trois, difficilement dissociables. Cette question s'intitule « Présence documentée de troubles extrapyramidaux ou d'antécédents de troubles extrapyramidaux : oui ou non. » En cas de réponse positive, l'investigateur doit cocher le ou les troubles extrapyramidal(aux) décrit(s) : dystonie aiguë, akathisie ou parkinsonisme. Ainsi, on explore tout d'abord le premier critère, à savoir la prescription du correcteur à titre curatif, c'est-à-dire en présence de trouble(s) extrapyramidal(aux). Pour plus de commodité, la partie « ou d'antécédents de troubles extrapyramidaux » permet d'explorer l'une des exceptions au premier critère. Il fut remarqué au cours des réunions que toutes les exceptions n'étaient pas englobées par cette formulation : il eût été préférable de rédiger ainsi la question : « présence documentée de troubles extrapyramidaux ou patient à risque de troubles extrapyramidaux (antécédents documentés de troubles extrapyramidaux, patient âgé, patient porteur de dysfonctionnements cérébraux documentés autres que des troubles extrapyramidaux) ». Toutefois, les questionnaires ont été remplis par des membres du groupe de travail, connaissant parfaitement les exceptions au premier critère, et une colonne était prévue sur le questionnaire pour mentionner la présence éventuelle d'une exception. On pouvait ainsi s'assurer que le correcteur était bien prescrit à titre curatif, ou bien à titre prophylactique chez certaines catégories de patients à risque, représentant les exceptions au critère numéro un.

L'adjectif qualificatif « documentée » accolé à « présence » nous permettait également d'explorer le critère numéro deux. Les critères numéro un et deux sont « indissociables » dans leur exploration, puisque l'on fonctionne sur une étude de dossiers : il faut donc que les données soient « documentées » (inscrites dans les dossiers) pour que l'on soit informé de leur existence. Le prescripteur devait donc

documenter la présence de troubles extrapyramidaux ou de situations de risques de troubles extrapyramidaux pour justifier sa prescription, ce que cette seconde question nous permettait de vérifier.

Le critère numéro trois, à savoir la prescription du correcteur pour akathisie, était également exploré par cette question. Rappelons qu'il existait une exception à ce critère : l'inefficacité ou impossibilité d'alternatives. La colonne « présence éventuelle d'une exception » permettait de renseigner si ces alternatives avaient bien été envisagées et/ou essayées, si possible, avant d'engager une prescription de correcteur anticholinergique en cas d'akathisie. En d'autres termes, une prescription en cas d'akathisie sans avoir envisagé et/ou essayé une autre alternative représentait un manquement au critère numéro trois, ce que la rédaction de la question numéro deux nous permettait d'explorer.

- La troisième question était intitulée « Baisse de posologie de l'antipsychotique ou changement de molécule » : oui ou non. Cette question nous permettait d'explorer le critère numéro cinq : « Diminution de la posologie de l'antipsychotique ou changement d'antipsychotique avant la prescription d'un correcteur dans le traitement curatif des troubles extrapyramidaux ». Il s'agissait de vérifier dans le dossier du patient si une telle attitude avait été tentée avec le patient, avant d'en venir à une prescription d'anticholinergique,
- La quatrième question était intitulée « Présence d'une contre-indication : oui ou non ». Puis l'investigateur est invité à cocher l'une des principales contre-indications des anticholinergiques, mises pour mémoire : glaucome à angle fermé, cardiopathie décompensée, hypertrophie prostatique, intolérance au produit. Cette question permettait d'explorer le critère numéro six, « contre-indication à la prescription des correcteurs ».
- Les questions cinq et six permettaient d'explorer, à elles deux, le critère numéro sept, « posologie d'entretien conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché ». La question numéro cinq était intitulée « Nom du correcteur prescrit ». L'investigateur avait alors le choix de cocher la spécialité utilisée : *Artane® 2 mg, comprimé ; Artane® 5 mg, comprimé ; Artane® 0,4 pour cent, solution buvable en gouttes ; Artane® 10*

*mg/5 ml, solution injectable en ampoule ; Parkinane® LP 2 mg, gélule à libération prolongée ; Parkinane® LP 5 mg, gélule à libération prolongée ; Akineton® LP 4 mg, comprimé enrobé à libération prolongée ; Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable. La spécialité Lepticur® 10 mg/2 ml, solution injectable n'a pas été incluse dans la liste, car elle est indiquée uniquement dans la correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques. Ensuite la question six demandait de renseigner la posologie habituelle prise par le patient, en unités de prise par jour. On pouvait ainsi se référer aux posologies de référence données par les Résumés des Caractéristiques du Produit (exception faite de *Lepticur® 10 mg, comprimé* et *Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*, pour lesquelles les posologies données par *Martindale* étaient considérées comme correctes, incluant donc une posologie de 10 mg par jour. On concluait donc à la conformité ou non de la posologie d'entretien prise par le patient.*

- La question numéro sept était intitulée : « Médicaments associés à effet anticholinergique : oui ou non », ce qui permet d'explorer le critère numéro huit : « absence de médicaments anticholinergiques associés au correcteur (autres que les neuroleptiques) ». Afin d'explorer également l'exception à ce critère (autres anticholinergiques jugés indispensables pour le patient), un addendum fut ajouté à la question : « Si oui, est-il remplaçable par un médicament possédant la même propriété principale sans effet anticholinergique ? Oui ou non ». Comme évoqué plus haut, une liste des principaux médicaments ayant une composante anticholinergique, ainsi qu'une liste des principaux antipsychotiques, furent ajoutées au dos du questionnaire pour faciliter le renseignement des questionnaires.
- La huitième question était intitulée : « Présence d'effets indésirables non corrigés : oui ou non ». Ensuite, le prescripteur pouvait renseigner le ou les effets indésirables anticholinergiques principaux pouvant être constaté(s) chez le patient : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire, confusion, délire secondaire. Cette question permettait d'explorer le neuvième critère du référentiel, intitulé « effets indésirables non corrigés ou non pris en compte : sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, rétention urinaire, confusion, délire ».

- Enfin, la neuvième question permettait d'explorer le critère numéro dix : « remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête (est-elle encore nécessaire ?) ». Pour ce faire, la question s'intitulait « Remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête : oui ou non, ou à revoir après trois mois d'instauration du correcteur, c'est-à-dire le ... ». Cette dernière mention était nécessaire, afin de prendre en compte les patients pour lesquels la date d'instauration du correcteur remontait à moins de trois mois par rapport au moment de l'enquête. Le dossier était alors à consulter de nouveau au bout de trois mois de traitement anticholinergique, qui est la durée de traitement au bout de laquelle une remise en cause de la prescription, se traduisant par un arrêt progressif du médicament sur quelques semaines, est nécessaire. Cette nouvelle consultation permettait alors de renseigner « oui » ou « non » pour la question neuf.

Comme prévu par la Haute Autorité de Santé, l'investigateur avait une colonne pour noter la présence éventuelle d'une exception, ou certaines observations, événements imprévus, ou pour noter des commentaires lors de réponses négatives. La feuille de recueil des données fut ensuite testée sur deux dossiers intra-hospitaliers, afin d'estimer sa facilité d'emploi et le côté « pratique » du recueil. Le temps suivant de l'action d'Évaluation des Pratiques Professionnelles fut de confirmer les modalités pratiques de l'évaluation : l'approche rétrospective fut décidée à l'unanimité, par étude de dossiers de malades. La taille de l'échantillon fut fixée à 29 dossiers de patients, suivis au Centre Médico-Psychologique de Toul, et prenant des correcteurs anticholinergiques. Cette taille correspond à la trentaine de dossiers recommandée par la Haute Autorité de Santé. La période d'évaluation, consacrée au recueil des données, fut fixée à huit semaines, toujours conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé. Les évaluateurs, ou investigateurs furent désignées : un médecin psychiatre exerçant au Centre Médico-Psychologique de Toul fut chargé de traiter la moitié des dossiers, soit quinze patients. L'étude des quatorze dossiers restant fut confiée à une équipe de trois personnes incluant deux infirmiers exerçant dans le service intra-hospitalier. Elle fut aussi de notre fait, étant étudiant hospitalier en pharmacie.

2.3.4. Recueil des données

Comme prévu précédemment, le recueil des données eut lieu sur huit semaines, au cours desquelles les vingt-neuf dossiers constituant l'échantillon furent étudiés minutieusement par les évaluateurs désignés, afin de remplir les questionnaires. Différents obstacles furent rencontrés, notamment :

- La multiplicité des professionnels intervenant dans le remplissage des dossiers de patients. Ce problème avait été évoqué lors du « test » de la feuille de recueil des données, et le groupe s'était demandé si les seules données médicales devaient être prises en compte, ou bien toutes les données portées dans les dossiers (infirmières, ou venant d'autres soignants également). Il fut décidé de prendre en compte l'ensemble des données constituant le dossier.
- Les différences sémantiques existant entre les différents intervenants : des termes très différents étaient utilisés pour désigner des symptômes apparemment identiques. Par exemple, pour évoquer une dystonie aiguë, il était fréquent de rencontrer une multiplicité de termes tels que « contractures musculaires », « spasmes musculaires », « torticolis », etc. Il fut parfois difficile de s'assurer que l'on était bien en présence d'un trouble extrapyramidal documenté. Par exemple, des termes comme « dysarthrie » peuvent être évocateurs d'une dysarthrie hypokinétique parfois rencontrée lors de troubles extrapyramidaux à type de parkinsonisme. Parfois, le recoupement de certaines données permettait de confirmer la présence de troubles extrapyramidaux, parfois il était impossible de conclure avec certitude.

Néanmoins, au fur et à mesure du remplissage des questionnaires, la tâche s'avéra de plus en plus facile. Quelques questionnaires furent accidentellement remplis deux fois, par les deux équipes d'investigateurs : celles-ci les ont remplis exactement de la même manière, ce qui laisse supposer une certaine reproductibilité des données, et une influence négligeable de l'investigateur quant à la teneur des réponses aux questions.

2.3.5. Analyse des résultats

Une réunion du groupe de travail fut consacrée à l'analyse des résultats du recueil des données. Les données furent traitées manuellement, et les statistiques calculées à la main, étant donnés les faibles effectifs considérés ici. Voici les conclusions tirées par le groupe de travail :

- La question 1 (présence d'un antipsychotique ou arrêt de l'antipsychotique depuis moins de huit jours ou arrêt du neuroleptique d'action prolongée depuis moins de deux mois) a obtenu un taux de réponse « oui » égal à 100 %. Comme nous l'avons évoqué plus haut, ce résultat nous a permis de confirmer l'inclusion des patients dans l'étude, les troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques ne pouvant bien sûr apparaître que si le patient est traité par antipsychotique. Afin de tenir compte de la durée d'élimination du médicament, les patients ayant arrêté l'antipsychotique depuis moins de huit jours, ou deux mois pour les neuroleptiques d'action prolongée, étaient également inclus.
- La question 2 (présence documentée de troubles extrapyramidaux ou d'antécédents de troubles extrapyramidaux, si oui : dystonie aiguë, akathisie ou parkinsonisme) a obtenu un taux de réponses positives de 45 % (n = 13), dont :
 - 39 % de dystonies aiguës (n = 5)
 - 46 % d'akathisies (n = 6)
 - 31 % de parkinsonismes (n = 4)

Il est à noter que plusieurs types de troubles extrapyramidaux ont été retrouvés chez un même patient.

Le résultat nous permet de constater que, dans plus de la moitié des cas, il est impossible de retrouver une justification de la prescription du correcteur, ce qui témoigne d'une insuffisance de documentation des dossiers médicaux. On ne peut pas forcément conclure que le correcteur est, dans ces cas, prescrit « à mauvais escient », mais seulement que la justification de cette prescription est souvent absente. En d'autres termes, il est difficile de conclure quant au respect du critère

numéro un de notre référentiel, mais on sait que notre deuxième critère est loin d'être rempli à 100 % comme le prévoyait notre référentiel. Une amélioration est donc attendue à ce niveau, en encourageant les prescripteurs à systématiquement justifier dans le dossier du patient la prescription du correcteur.

De plus, on constate que les anticholinergiques sont souvent prescrits en réponse à l'apparition d'une akathisie, ce qui ne devrait pas être le cas, selon les recommandations ayant servi à rédiger le référentiel.

- La question 3 (baisse de posologie de l'antipsychotique ou changement de molécule) a obtenu un taux de réponses positives de 17 % (n = 2 + 3 exceptions représentées par des dystonies aiguës), ce qui est très éloigné du standard attendu de 100 % pour le critère cinq que cette question explorait.

Ce résultat nous montre que, très fréquemment, face à un trouble extrapyramidal, le prescripteur envisage directement la solution médicamenteuse représentée par les correcteurs. Ceci est contraire aux référentiels en vigueur, mais on peut toutefois supposer une certaine réticence du prescripteur à diminuer la posologie d'un antipsychotique chez un patient par ailleurs bien équilibré par le traitement, car on ne peut pas exclure totalement la possibilité d'une rechute ou d'une récurrence de la maladie psychotique. La prescription du correcteur anticholinergique peut alors s'avérer « rassurante ». De même, lors d'une diminution posologique, la régression du trouble risque d'être plus lente qu'avec la mise en place d'un traitement correcteur, ce qui pourrait, par exemple, compromettre l'observance du patient vis-à-vis de son traitement antipsychotique.

- La question 4 (présence d'une contre-indication à la prescription du correcteur) a obtenu un pourcentage de réponse « oui » de 0 %, ce qui correspond au standard attendu. On peut cependant mentionner que le caractère rétrospectif de l'enquête rend difficile l'exploration du critère correspondant du référentiel, le numéro 6 : la plupart du temps, on ne retrouve pas d'information relative à la présence ou à l'absence de contre-indication dans les dossiers. On conclut alors « par défaut » à l'absence de contre-indication, alors qu'en pratique on ne peut pas savoir avec certitude si ces situations ont été réellement recherchées par le prescripteur. L'idéal

serait qu'avant chaque introduction de correcteur, le prescripteur recherche la présence ou non des situations contre-indiquant l'utilisation des anticholinergiques, telles qu'hypertrophie bénigne de la prostate, glaucome à angle fermé, etc., et l'explique clairement dans le dossier médical, ces situations devant être par la suite régulièrement réévaluées au cours du traitement par le correcteur. On peut à cet endroit souligner l'importance du rôle du pharmacien d'officine, qui dispose grâce à l'historique médicamenteux de sa propre pharmacie et, surtout, grâce au Dossier Pharmaceutique du patient, de tous les médicaments récemment achetés par le patient. Ainsi, le constat de la mise en place d'un traitement évoquant une hypertrophie bénigne de la prostate par exemple, peut aider à informer le prescripteur du correcteur de ce nouvel élément.

- Les questions 5 et 6 (Nom du correcteur prescrit, et Posologie d'entretien) ont obtenu un pourcentage de conformité au critère qu'elles exploraient de 100 %, ce qui correspond au standard attendu. Il faut toutefois mentionner ici que, pour la tropatépine (*Lepticur® 10 mg, comprimé ; Lepticur Park® 5 mg, comprimé sécable*), la posologie utilisée est souvent de 10 mg par jour, ce qui est inférieur aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit tel que disponible dans le dictionnaire Vidal. En revanche, en prenant en compte l'ouvrage de référence en pharmacologie *Martindale* (16), cette posologie est considérée comme efficace. Ce résultat traduit donc une tendance des prescripteurs à ne pas donner de doses trop importantes, même pour « rassurer » le patient. Le contrôle régulier de la consommation du correcteur est extrêmement important : le prescripteur doit être attentif à des demandes insistantes de la part du patient de posologies plus importantes, voire supérieures à celles préconisées par le Résumé des Caractéristiques du Produit, et le pharmacien d'officine doit être alerté par des demandes régulières « d'avance » de boîtes de correcteur. On sait en effet qu'un risque d'abus existe avec ces molécules, notamment avec le trihexyphénidyle. Une surveillance attentive de la consommation de ces molécules est donc nécessaire, et peut permettre de juguler rapidement une déviance progressive vers une utilisation abusive.

- La question 7 (médicaments associés à effet anticholinergique ? Si oui, est (sont)- il(s) remplaçable(s) par un médicament possédant la même propriété principale sans effet anticholinergique ?) a mis en évidence un pourcentage de conformité au critère qu'elle explore, le numéro 8, de 90 %. En réalité, on retrouvait des médicaments à composante anticholinergique associés dans sept dossiers, mais pour trois d'entre eux, ces produits ont été jugés indispensables pour le patient. Le standard attendu de 100 % semble ici difficile à atteindre, étant donné le nombre important de médicaments psychotropes (et non psychotropes ...) possédant une composante anticholinergique. Par exemple, chez certains patients atteints de troubles majeurs du sommeil, il peut être nécessaire d'utiliser, sur une courte période, des hypnotiques phénothiaziniques (avec composante anticholinergique), non remplaçables par des benzodiazépines ou apparentés dénués de ce problème anticholinergique. Il faut donc particulièrement être attentif, lorsque plusieurs médicaments à composante anticholinergique sont associés chez un même patient, à la survenue ou à la majoration des effets indésirables connus pour être entraînés par les atropiniques. Chaque composante de l'association doit être utilisée à dose minimale efficace, et l'association doit être réévaluée très souvent. Là encore, le rôle du pharmacien d'officine peut s'avérer crucial pour la détection d'associations de ce type non connue par le prescripteur du correcteur, et la communication de cette information peut amener à la révision de la stratégie thérapeutique.
- La question 8 (présence d'effets secondaires, si oui préciser) met en évidence un pourcentage de « oui » égal à 3 % (n=1) pour le critère qu'elle explore (le numéro 9), pour lequel le standard attendu est de 0 %. On trouve, de plus, dans 14 % des cas (n=4), la présence d'effets indésirables périphériques de type anticholinergique, imputables ou susceptibles d'être aggravés par le correcteur (sécheresse buccale, constipation, ...) mais pris en charge par d'autres médicaments symptomatiques (anétholtrithione, laxatifs osmotiques, etc.). Il serait judicieux d'évaluer, chez ces patients, l'efficacité réelle du traitement symptomatique mis en place, ce qui n'était pas le cas dans les dossiers examinés. De plus, la plupart du temps, le dossier ne mentionne pas de façon explicite « absence d'effets indésirables anticholinergiques », ce qui nous conduit par défaut à conclure à l'absence de tels

effets. Mais, en pratique, on ne peut pas savoir s'ils sont réellement absents, ou simplement non mentionnés dans le dossier. Là encore, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans le suivi des patients sous correcteur anticholinergique : tout d'abord, lors de la première dispensation du médicament, le fait de prévenir le patient peut éviter l'installation de certains effets indésirables. Par exemple, si le patient sait d'emblée que son traitement peut provoquer ou aggraver une constipation, il pourra essayer de lutter contre l'installation de cet effet, en agissant sur son régime alimentaire, et sur son hygiène de vie. Ensuite, lors du renouvellement des ordonnances, le pharmacien peut, par certaines questions ou alerté par des demandes spontanées du patient, s'apercevoir de l'installation de tel ou tel effet indésirable de type anticholinergique, et en avertir le prescripteur.

- Enfin, la question 9 (remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête) a permis de mettre en évidence une conformité au critère qu'elle explorait, le numéro 10, de 3 % (n=1) seulement, alors que le standard attendu était de 100 %. On s'aperçoit donc que, dans la plupart des cas, le correcteur anticholinergique est maintenu pendant une durée largement supérieure à celle des trois mois recommandée par la plupart des recommandations retenues pour l'élaboration de notre référentiel, sans même une tentative d'arrêt progressif au bout de ces trois mois de traitement, ce qui correspondrait alors à une « réévaluation » de la prescription. Ce résultat, très éloigné du standard attendu, peut probablement s'expliquer par un certain « attachement » du patient à son traitement correcteur, par crainte de voir resurgir les troubles extrapyramidaux, particulièrement inconfortables et anxiogènes. Cette crainte est vraisemblablement partagée par le prescripteur, pour qui le correcteur peut représenter une « sécurité » quant à la résurgence des troubles extrapyramidaux. Toutefois la balance bénéfices/risques de ces correcteurs s'avère plutôt défavorable à long terme, d'après les recommandations officielles étudiées : on estime qu'après environ trois mois de traitement, les risques engendrés par ces médicaments (effets anticholinergiques périphériques et centraux) deviennent plus importants que leur bénéfice éventuel sur la correction des troubles extrapyramidaux. C'est pourquoi il est utile de réévaluer la prescription, afin de savoir si le patient peut se passer du correcteur, et

si c'est le cas, arrêter le médicament. Le maintien au long cours des correcteurs anticholinergiques devrait être réservé aux patients chez qui les troubles extrapyramidaux réapparaissent après une tentative d'arrêt bien menée, ce qui n'est pas constant.

2.3.6. Plan d'action d'amélioration et réévaluation

Après analyse des résultats, il était nécessaire de mettre en place un plan d'actions d'amélioration, afin d'agir sur les critères ayant obtenu les standards observés les plus éloignés des standards attendus. Il fut décidé de porter notre attention essentiellement sur trois points :

- L'absence régulière de documentation des troubles extrapyramidaux dans le dossier du patient.
- L'absence régulière de baisse de posologie de l'antipsychotique, ou de changement de molécule, lors de l'apparition de troubles extrapyramidaux, avant d'envisager un traitement par correcteur anticholinergique.
- L'absence régulière de remise en cause de la prescription du correcteur dans les trois mois suivant son initiation.

Afin d'améliorer ces points mis en évidence lors de l'enquête, il fut décidé de mettre en place le plan d'actions suivant :

- Sensibilisation des médecins seniors du service sur les trois principales pistes d'amélioration des pratiques, notamment à l'occasion d'une réunion d'encadrement permettant de présenter les résultats de l'action d'EPP ;
- Rédaction et mise en place d'une fiche d'aide à la prescription et à la surveillance des traitements correcteurs destinée aux prescripteurs et à être ajoutée au livret de l'interne. Cette fiche, expliquée, présentée et distribuée à chaque début de stage, a été réalisée et validée par le groupe de travail.

- Sensibilisation et information du personnel infirmier à l'existence de formes mineures de troubles extrapyramidaux et à la nécessité d'être exhaustif dans le signalement de ces symptômes dans l'examen infirmier.
- Sensibilisation et information du personnel soignant sur la clinique et les moyens thérapeutiques pour dépister et traiter les troubles extrapyramidaux. Cette information a été relayée auprès du personnel infirmier par les participants du groupe EPP. Une réunion de formation interne dans le service avec documents de support et diaporama a été organisée.

L'action d'Evaluation des Pratiques Professionnelles fut présentée aux Experts Visiteurs de la Haute Autorité de Santé, à l'occasion de la visite de Certification du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, en octobre 2009. Nous étions présents lors de cette présentation, et l'accueil des Experts Visiteurs fut très positif vis-à-vis du travail réalisé, considérant notamment qu'un tour de "roue de Deming" avait bel et bien été accompli. .

Environ un an après la réalisation de la première enquête, le groupe de travail a choisi de se réunir à nouveau afin d'évaluer l'impact des actions d'amélioration émises.

Une nouvelle étude de dossiers fut ainsi organisée, principalement au Centre Médico-Psychologique de Toul, comme ce fut le cas lors de la première enquête. La liste des dossiers étudiés comptait vingt-deux dossiers, dont huit avaient été choisis parmi les patients de l'intra-hospitalier, le pool de patients du CMP ne comptant pas assez de personnes sous correcteur. Il fut nécessaire de s'assurer, pour ces patients de l'intra-hospitalier, que l'on disposait bien d'un suivi d'au moins trois mois après la primo-prescription du correcteur, afin de voir immédiatement s'il y avait eu remise en cause de la prescription ou non.

Le groupe de travail s'est principalement focalisé sur les trois points ayant fait l'objet de mesures d'amélioration, à savoir :

- La présence documentée de troubles extrapyramidaux ;

- La baisse de posologie ou le changement de molécule avant instauration du correcteur ;
- La remise en cause de la prescription de l'anticholinergique dans les trois mois suivant l'instauration.

Cette nouvelle enquête fut menée dans les mêmes conditions que la première, et les résultats suivants furent obtenus :

- 45 % de réponses positives pour l'item « présence documentée de troubles extrapyramidaux », ce qui constitue une « stagnation » par rapport à la première enquête.
- 32 % de réponses positives pour l'item « baisse de posologie ou changement de molécule », ce qui constitue une amélioration par rapport aux 17 % de la première enquête.
- 18 % de réponses positives pour l'item « remise en cause de la prescription de l'anticholinergique dans les trois mois », ce qui constitue une amélioration par rapport aux 3 % de la première enquête.

On constate ainsi une amélioration pour deux des trois pistes d'amélioration proposées par le groupe de travail. Globalement, ces améliorations existent, mais restent insuffisantes, car dans les trois cas, on reste loin du standard attendu de 100 %. Néanmoins, on a pu constater une amélioration des pratiques entre les deux études, même si l'idéal décrit par les recommandations n'est pas encore atteint. Mais la roue de Deming a effectué un premier tour complet, et il semble raisonnable de devoir attendre encore quelques tours avant de tendre vers les standards attendus.

Cette deuxième enquête fut véritablement l'occasion de constater la mise en place d'une dynamique d'amélioration des pratiques, et, par ailleurs, l'examen des dossiers s'est révélé bien plus informatif et de réalisation plus aisée que lors de la première enquête. La clef de voûte de notre action d'EPP n'est pas tant l'amélioration des standards observés en valeur

absolue, mais bel et bien l'impulsion donnée à la roue de Deming, pour une amélioration des pratiques en perpétuelle progression.

3. Conclusion du chapitre et adaptation potentielle à l'exercice officinal

Il nous a paru intéressant, avant de finaliser notre travail, de procéder à un rapide tour d'horizon des différents outils de qualité existant déjà dans le domaine de la pharmacie d'officine, en gardant à l'esprit qu'un travail du type de celui que nous avons mené est tout à fait transposable à une pratique de ville, en reprenant par exemple les dossiers des patients traités par une classe de médicaments donnée et en vérifiant la conformité à certains critères pharmacologiques déterminés à l'avance et réunis dans un référentiel. Certaines démarches pourraient aider à réaliser un tel projet : par exemple, une conservation informatique d'une copie des ordonnances (à l'aide d'un scanner) pourrait permettre de vérifier, *a posteriori*, la validité réglementaire de ces dernières lors d'une éventuelle action d'Evaluation *officinale* des Pratiques Professionnelles. En utilisant l'historique médicamenteux des patients, contenu dans leur dossier, il serait possible de vérifier, toujours *a posteriori*, l'absence d'interactions médicamenteuses. Un dossier recueillant diverses données concernant le patient, comme ses antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à tel principe actif ou à tel excipient, ou ses antécédents de telle pathologie, permettrait de s'assurer de l'absence de contre-indication au moment de la dispensation.

Certains logiciels pourraient permettre de programmer certaines « alertes » lors de la dispensation d'un médicament : par exemple, l'ouverture à l'écran d'une fenêtre demandant au dispensateur de s'assurer de l'absence d'une situation physiopathologique particulière, ou de la prise d'un médicament donné. Une fois cette donnée vérifiée, le dispensateur devrait alors cocher une case, permettant l'enregistrement dans le dossier de cette vérification. Cette dernière serait alors consultable lors d'une action d'Evaluation *officinale* des Pratiques Professionnelles.

Un référentiel de bonnes pratiques officinales de dispensation serait aisé à construire : le pharmacien d'officine a à sa disposition des sources « officielles », comme le Code de la

Santé Publique, ou le Code de la Sécurité Sociale par exemple, pour les données réglementaires, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSaPS pour les données pharmacologiques, et d'autres bases de données.

Une méthode comme celle de l'audit clinique ciblé serait facilement adaptable à l'échelle d'une officine. Différents membres de l'équipe officinale pourraient être impliqués dans le groupe de travail : pharmacien(s) titulaire(s), pharmacien(s) adjoint(s), préparateur(s), étudiant(s) stagiaire(s), apprenti(s), voire même personnel non pharmaceutique pour une Evaluation *officinale* des Pratiques Professionnelles portant sur un aspect organisationnel de l'officine, par exemple.

Dans un dernier chapitre, faisant office « d'ouverture », nous nous proposons donc, comme dit précédemment, d'examiner certains outils « qualité » existant déjà en officine, et pouvant servir à l'élaboration d'un référentiel d'Evaluation *officinale* des Pratiques Professionnelles.

Chapitre 6 : Différents outils existant de « qualité officinale »

1. Introduction

Nous avons vu précédemment le cadre législatif rendant obligatoire la mise en place de démarches d'évaluation des pratiques professionnelles chez les médecins, y compris chez les professionnels libéraux, dans l'objectif d'assurer l'amélioration continue du service rendu aux patients. De même, l'EPP fait partie intégrante de la formation continue. Comme nous l'avons vu, la loi a généralisé l'obligation de formation continue à tous les professionnels de santé.

Il semblerait donc que la démarche d'EPP soit envisageable chez les pharmaciens officinaux. En 2007, le directeur de la Haute Autorité de Santé, François Romaneix, a en effet déclaré que « le cadre législatif actuel [...] semble permettre l'adaptation de l'EPP à la diversité des exercices », en précisant toutefois que « c'est à la profession de définir son organisation, [...] la méthode, comme la réussite du projet se trouv[ant] entre les mains des professionnels eux-mêmes ». La Haute Autorité de Santé jouerait donc un rôle « d'accompagnateur » (150).

La profession, représentée par l'Ordre National des Pharmaciens, semble attendre, un consensus et une vraie réflexion sur l'EPP pour pouvoir en parler.

Il existe néanmoins plusieurs outils de qualité d'ores et déjà disponibles en officine. Nous allons passer les principaux en revue.

2. Meddispar

Le site internet Meddispar (www.meddispar.fr), pour **M**édicaments à **D**ispensation **P**articulière, a été conçu par le Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens en 2005. Il rassemble des informations et des listes sur la plupart des médicaments disponibles en ville

et soumis à une réglementation particulière en France, notamment : médicaments à prescription restreinte, stupéfiants et assimilés, médicaments d'exception (168). Il nous a semblé intéressant de le présenter ici, car il s'agit d'un outil qualité mis à disposition de tout officinal par son Ordre professionnel. Ainsi, un pharmacien menant une démarche d'auto-évaluation de la qualité de ses pratiques de dispensation peut se servir de ce site comme d'un référentiel fiable. En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) soumet régulièrement des médicaments à des conditions de prescription et de dispensation particulières. Pour les médicaments autorisés par procédure européenne centralisée, la France reprend, et complète parfois, des dispositions particulières contenues dans l'Autorisation de Mise sur le Marché européenne. Parallèlement, d'autres réglementations encadrent la prescription, la dispensation, et le remboursement de certains médicaments (liste I et liste II des substances vénéneuses, stupéfiants, médicaments d'exception, etc.). Il est devenu difficile pour les professionnels de santé de s'y retrouver rapidement parmi toutes ces classifications différentes. Des listes des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des médicaments rétrocédables, et des médicaments anciennement réservés à l'usage hospitalier pour lesquels une demande de remboursement en ville est en cours, sont disponibles sur les sites internet de l'AFSSaPS (167) et du Ministère de la Santé (166). Mais la liste des médicaments soumis à prescription restreinte ou celle des médicaments d'exception ne sont pas disponibles sur ces sites. Elles existent dans les Références juridiques de la Caisse d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et sur le site de la banque de données sur le médicament Thériaque (161), mais au sein de sites qui concernent beaucoup d'autres domaines. Meddispar est un site internet qui rassemble spécifiquement des informations et des listes sur les médicaments à prescription et à dispensation particulière en France. L'ensemble du site est en accès libre.

Le site regroupe cinq catégories de médicaments : médicaments soumis à prescription restreinte ; médicaments d'exception ; substances vénéneuses ; médicaments dérivés du sang ; médicaments délivrés à titre gratuit.

Pour chaque catégorie de médicaments, les auteurs mettent à disposition des informations générales, dont notamment les critères de classement, les conditions de prescription et de dispensation, et les textes réglementaires qui régissent chaque catégorie de médicaments avec des liens directs vers les textes cités sur le site Legifrance (165).

Pour chaque catégorie de médicaments, une rubrique « Questions-Réponses » aborde des mises en situation particulières concernant notamment le rôle du pharmacien d'officine, les documents à conserver. Aujourd'hui, cette rubrique est en cours de rédaction pour les catégories médicaments d'exception et substances vénéneuses.

Certaines listes de médicaments disponibles en ville sont mises en ligne : médicaments à prescription hospitalière, initiale hospitalière, réservée à certains médecins spécialistes, médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, médicaments d'exception, hypnotiques et anxiolytiques, stupéfiants et assimilés, dérivés du sang, délivrés à titre gratuit.

Les moyens de retrouver une information sont multiples : par Dénomination Commune Internationale (DCI), par nom de spécialité (avec une recherche possible via un index alphabétique), par le code CIP, ou à partir d'une liste de médicaments.

Pour chaque dosage, forme et présentation d'un médicament, on retrouve nombre d'informations, notamment : code CIP, disponibilité (ville ou ville et hôpital), laboratoire détenteur de l'AMM, conditions de stockage selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (température, abri de la lumière, armoire avec système de sécurité), conditions de prescription, conditions de dispensation (lors de la première dispensation et des renouvellements) avec les mentions à porter sur l'ordonnance et l'ordonnancier, l'archivage des ordonnances. Pour chaque médicament, un lien vers l'arrêté de remboursement correspondant sur le site Legifrance est disponible. Pour les médicaments à double dispensation, ville et hôpital, un lien vers la liste de rétrocession la plus récente publiée au *Journal Officiel* français est disponible. Toutefois, aujourd'hui, la plupart des liens Legifrance sont désactivés, suite à la publication de la nouvelle version du site.

Une rubrique « Actualités » figure sur la page d'accueil du site. Elle présente les dernières nouveautés concernant les médicaments à dispensation particulière, avec un renvoi vers la source Legifrance correspondante.

D'autres informations utiles sont disponibles sur le site, comme par exemple un spécimen en ligne d'un formulaire Cerfa de prescription de médicaments d'exception, des données sur les

médicaments à usage professionnel, la liste de médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes.

Meddispar est donc un outil fiable mis à disposition des pharmaciens par leur Ordre national, permettant une dispensation de qualité de nombreux médicaments. Ce site peut également être vu comme un référentiel fiable pour tout pharmacien désirant mener une auto-évaluation de la qualité de la dispensation dans son officine.

3. La formation PRAQ (Pharmacien Responsable de l'Assurance-Qualité)

La formation PRAQ a été lancée en 2004 par l'UTIP sur demande du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, et s'adresse aux pharmaciens titulaires et adjoints. Elle se déroule sur une journée et est suivie de la rédaction de deux procédures qualité au retour à l'officine (151).

3.1. Apport de la formation

La formation PRAQ permet l'acquisition d'une méthodologie, propose une amélioration de l'organisation, une sécurisation de l'acte pharmaceutique et apporte des techniques et moyens concrets pour répondre aux différentes situations rencontrées à l'officine.

Qu'il s'agisse de l'exécution d'une ordonnance, de la dispensation d'un médicament d'exception, de la réponse à une demande de conseil, de la gestion des promis, du suivi des dossiers de tiers-payant, du respect de la chaîne du froid, de la bonne conservation des médicaments, de la réalisation d'une préparation, etc., la rédaction et le suivi de procédures écrites permettent de garantir au patient un service égal et constant quels que soient l'heure et le jour où il se présente à l'officine. C'est la raison pour laquelle la journée de formation PRAQ est suivie de la rédaction dans un délai de trois mois, au sein de l'officine, de deux procédures par le pharmacien, et dont il assure la mise en œuvre.

Le stage est organisé par l'UTIP : à l'aide de cas pratiques, de travaux en petits groupes et d'exposés en relation directe avec la pratique quotidienne, le pharmacien stagiaire peut

prendre conscience de l'importance de la rédaction de procédures et de leur actualisation ultérieure dans différentes activités de l'officine dispensation, conseil, préparatoire, logistique.

La formation peut déboucher pour le pharmacien formé sur l'attribution du titre de Responsable Qualité de l'officine, attestée par la remise d'une fiche de fonction, disponible en ligne sur le site EQO (voir annexe). Il prendra alors en charge l'introduction et le développement de procédures au sein de l'équipe, à qui il devra communiquer « l'esprit qualité » (151).

Actuellement, la démarche de formation PRAQ dans les officines est volontaire. Mais, à l'instar de ce qui a été mis en œuvre pour les médecins, elle pourrait s'imposer à tout pharmacien dans un avenir plus ou moins proche.

3.2. Intérêt de la formation

L'intérêt de la formation PRAQ consiste avant toute chose à offrir le maximum de garanties et de sécurité aux patients en n'importe quel point du territoire français. A terme, le réseau officinal pourra ainsi afficher son savoir-faire spécifique et répondre aux objectifs de qualité qui pourraient lui être prescrits. Cette journée peut également donner des moyens concrets pour initier une démarche de qualité officinale, dans un contexte encore flou au niveau réglementaire. Beaucoup de pharmaciens entendent parler de qualité très souvent, mais se demandent comment concrètement aborder le sujet. Une journée de formation est donc un « point de départ » idéal pour aborder la qualité de manière pragmatique (151). Il existe également un fort lien entre la formation PRAQ et le site internet EQO, que nous décrivons ci-après, et qui représente un bon « point de départ » pour tout officinal soucieux de qualité : les pharmaciens inscrits à la formation sont invités à faire leur auto-évaluation sur le site avant de participer à la journée de formation. Par la suite, ils pourront s'y référer à tout moment, évaluer les progrès du service proposé à l'officine, ou encore l'utiliser comme « tuteur » de la démarche qualité à l'officine.

3.3. La formation en chiffres

Depuis sa création en 2004, plus de 5000 pharmaciens avaient suivi la formation PRAQ au 14 février 2008. La répartition entre titulaires et adjoints était globalement homogène : 47 % de titulaires et 53 % d'adjoints. L'objectif initial était la présence d'au moins un pharmacien PRAQ par officine à la fin 2007. Cet objectif n'a pas été atteint, mais la formation suscite tout de même un vif intérêt et se révèle très effective (151).

3.4. La formation AQEO

La formation AQEO (Assurance Qualité par l'Equipe Officinale) est dérivée de la formation PRAQ : là où cette dernière s'adressait exclusivement aux pharmaciens (titulaires ou adjoints), la première concerne les membres non-pharmaciens de l'équipe de l'officine (préparateurs en pharmacie, apprentis, techniciens de surface, personnel administratif, ...). Elle a été lancée en 2007 et se déroule également sur une journée, mais sans rédaction de procédures qualité à la clé. Pour chaque session, les formateurs adaptent le message au public présent. Grâce aux enseignements tirés des premières sessions, le nouveau cycle de formation est continuellement élargi, pour davantage de pertinence des propos. Selon le statut du candidat, une prise en charge des formations PRAQ et AQEO peut être assurée par le FIF-PL (pharmaciens titulaires) ou par l'OPCA-PL (autres) (151).

4. Le projet Evaluation de la Qualité en Officine (EQO)

Le projet eQo se présente sous la forme d'un site internet interactif, permettant à tout pharmacien officinal et à son équipe de réaliser un diagnostic-qualité de l'officine. Il s'agit d'un service gratuit, disponible à tout moment pour tous les professionnels de l'officine, et réservé aux professionnels de l'officine (accès protégé par mot de passe).

Ce site, localisé à l'adresse URL www.eqo.fr (164), a été conçu par l'ensemble de la profession, à destination de tout officinal désireux d'améliorer la qualité de sa pratique. On retrouve donc dans l'esprit de cette démarche les interrogations et les fondements de

l'Évaluation des Pratiques Professionnelles, car l'utilisateur peut se situer par rapport aux exigences d'un référentiel de bonnes pratiques : grâce à 63 questions regroupées en 6 thèmes, le pharmacien peut, en 15 minutes, réaliser un diagnostic-qualité permettant de mettre en relief les points forts et les points faibles de son officine en matière de qualité du service rendu aux patients. Les thèmes proposés sont :

- Gestion de l'officine et gestion des ressources humaines ;
- Actions de prévention et d'éducation de la santé ;
- Enregistrement et archivage ;
- Locaux, matériels, achats et stocks ;
- Assurance et qualité ;
- Dispensation des médicaments et produits de santé.

Les résultats, rendus sous forme de graphique et anonymes, permettent d'identifier les axes de progrès, d'apprécier son évolution dans le temps, et de comparer sa pratique aux autres officines de sa région et du territoire national. Le site propose aussi une formation et une assistance pour définir et mettre en œuvre des actions d'amélioration, ce qui rapproche encore plus la démarche d'une action d'Évaluation des Pratiques Professionnelles. EQO propose également, outre la réalisation du diagnostic qualité, une bibliothèque dynamique évolutive, contenant des ressources documentaires et des outils pédagogiques dédiés à la qualité officinale, et enrichie régulièrement grâce aux contributions des internautes (témoignages, notes de lecture, nouveaux contenus). Fruits d'une expertise collective, le site et son questionnaire d'auto-évaluation ont été élaborés par une commission professionnelle mise en place par l'Ordre National des Pharmaciens, et composée de nombreux experts en qualité. L'ensemble des composantes de la profession est représenté au sein de cette commission (Ordre National des Pharmaciens, organisations syndicales, organismes de formation professionnelle, collectifs de qualité, inspection de la pharmacie, université).

La commission EQO a adopté une méthode de travail séquentielle rigoureuse :

- Analyse documentaire, rédaction (consensus formalisé d'experts) ;
- Test d'applicabilité afin de garantir pertinence et acceptabilité de l'outil.

Le projet eQo a obtenu le soutien financier du Fonds d'Aide à la Qualité des Soins en Ville (FAQVS).

Cet outil semble donc un excellent moyen pour tout officinal soucieux d'évaluer et d'améliorer ses pratiques : il paraît tout-à-fait envisageable de réaliser un audit interne d'une officine en se basant sur les questions du site. La simplicité et la rapidité d'utilisation font d'eQo un outil ergonomique et très facile à mettre en œuvre (152).

5. Le Guide d'Assurance Qualité Officinale

Le Guide d'Assurance Qualité Officinale est un document rédigé par la Commission Assurance Qualité d'Aquitaine, daté du 28 février 2002 (152). Il propose une initiation à la démarche qualité dans le but d'améliorer l'exercice professionnel de la pharmacie d'officine. Son utilisation est basée sur le volontariat de l'équipe officinale. Fruit de deux années de travail, le guide permet de pratiquer une auto-évaluation, en utilisant un questionnaire. Il s'agit d'un document interne à l'officine, qui donne la possibilité d'établir un état des lieux, de prendre conscience des points forts et des points à améliorer : l'auto-évaluation permet en fait de regarder l'officine avec les yeux des patients. L'objectif du guide est que chaque membre de l'équipe officinale réponde aux questions posées. Les réponses sont ensuite comparées, et l'analyse des divergences, le cas échéant, permet l'établissement d'une discussion dont le but est de fixer ensemble des objectifs faciles à mettre en œuvre, selon un calendrier déterminé, et de choisir un responsable pour les mener à bien. L'évolution des actions menées doit être mesurée de façon régulière en répondant à nouveau aux questions de la grille à des échéances préétablies, entre un et six mois par exemple. On retrouve ici le principe de la Roue de Deming, avec l'amélioration continue de la qualité ... (152)

5.1. Objectif du Guide

L'objectif du Guide d'Assurance Qualité Officinale est double :

- Sensibiliser le pharmacien et son équipe à la démarche d'assurance-qualité au sein de l'officine ;
- Comprendre, avec des exemples précis, les principes et la mise en pratique de la démarche qualité.

Le document doit être vu comme un outil de formation, proposé dans le but de :

- Permettre au(x) titulaire(s) d'établir avec l'ensemble de leur équipe, dans la plus grande objectivité possible, un bilan qualité de leur officine,
- Connaître leurs points forts et les points susceptibles d'être améliorés ou d'être développés,
- Favoriser la mise en place d'un plan d'amélioration en y associant tous les membres de l'équipe,
- Suivre l'évolution des actions mises en place à des échéances prédéterminées.

5.2. Champ d'application du Guide

L'activité de la pharmacie est polyvalente, mais c'est la dispensation des médicaments qui occupe la place prépondérante dans la grande majorité des officines : c'est la raison pour laquelle les questions proposées dans le guide ne concernent que la dispensation des médicaments humains.

5.3. Mode d'emploi du Guide

On retrouve les différentes étapes de la Roue de Deming dans le mode d'emploi du Guide (152) :

- Choisir un chapitre à étudier,
- Photocopier un exemplaire pour chaque membre concerné de l'équipe,
- Remplir le questionnaire dans un délai préalablement fixé,
- Comparer les réponses,
- Etablir une discussion,
- Déterminer un plan d'action,
- Vérifier la réalisation des objectifs.

5.4. Réponses aux questions du Guide

Actuellement, la pharmacie d'officine n'a pas de référentiel qui précise les directives et les recommandations nécessaires pour assurer la qualité des prestations officinales. Et pourtant, des réglementations pour l'exercice de la pharmacie d'officine sont définies dans le Code de la Santé Publique, et des recommandations sous forme de bonnes pratiques ont été publiées au niveau européen.

Les questions posées dans le Guide font donc référence soit à un article du Code de la Santé Publique, soit à des bonnes pratiques, soit à une recommandation issue de divers organismes qualifiés. On retrouve donc l'esprit de l'EPP selon la Haute Autorité de Santé.

La réponse à un grand nombre de questions ne peut être qu'affirmative ou négative. Mais, dans un souci de présentation, cinq propositions sont offertes à chacune des questions : oui, souvent, rarement, non, non concerné.

Les réponses doivent être objectives et refléter avec le plus d'exactitude possible la réalité.

La réponse « non concerné » est évidente dans certains cas : par exemple, le pharmacien qui travaille seul dans son officine ne peut être concerné par les questions relatives à l'équipe. Mais dans d'autres cas, cette réponse peut souligner la méconnaissance d'une réglementation (par exemple : traçabilité des médicaments dérivés du sang).

La réponse « non », « rarement », ou « souvent », doit inciter l'équipe officinale à la mise en place d'une action corrective.

La réponse « oui » veut dire que l'exigence est couverte et qu'il n'est pas nécessaire pour l'équipe de penser à la mise en place d'une action corrective.

5.5. Organisation du Guide

Le questionnaire comprend 153 items, parfois divisés en sous-items, comme par exemple, l'item 80 :

80	un ou plusieurs membres de l'équipe officinale contribuent-ils à la formation extérieure à l'officine :	
80.1	des apprentis (centre de formation d'apprentis) ?	80.1 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
80.2	des préparateurs en pharmacie ?	80.2 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
80.3	des assistants (facultés) ?	80.3 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

Figure : Item 80 du Guide (152)

Ces items sont eux-mêmes regroupés en chapitres et sous-chapitres, selon le plan suivant :

Chapitre 1 : Dispensation

1.1 Les Conditions Générales (9 items)

1.2 Dispensation des Ordonnances

1.2.1 Réception de la prescription (3 items)

- 1.2.2 Analyse de la prescription
 - 1.2.2.1 Analyse générale (9 items)
 - 1.2.2.2 Etude d'une éventuelle substitution (2 items)
 - 1.2.2.3 Dans le cas d'ordonnances pour les toxicomanes (4 items)
 - 1.2.2.4 Dans le cas de problème (3 items)
 - 1.2.3 Collecte et enregistrement des médicaments et produits prescrits (10 items)
 - 1.2.4 Modalités de délivrance (5 items)
 - 1.2.5 Suivi du résultat des traitements prescrits (4 items)
- 1.3 La Dispensation des Médicaments Hors Prescription
- 1.3.1 Demande d'un conseil pour un problème de santé (3 items)
 - 1.3.2 Demande spontanée d'un médicament (4 items)
 - 1.3.3 Demande spontanée d'un médicament nécessitant une consultation pharmaceutique (2 items)

Chapitre 2 : Les Structures / L'Equipe

- 2.1 Généralités / Organigramme / Attributions / Délégations (10 items)
- 2.2 La Formation (1 item)
 - 2.2.1 Plan de formation (5 items)
 - 2.2.2 Pratiques de formation (3 items)
 - 2.2.3 Contribution à la formation (3 items)
 - 2.2.4 Evaluation des formations (4 items)

2.3 L'Information et la Communication

2.3.1 Vis-à-vis de l'extérieur (4 items)

2.3.2 Au sein de l'officine (2 items)

Chapitre 3 : Les Structures / Les Locaux et les Installations

3.1 L'Accessibilité / La Surface de Vente

3.1.1 L'accès (8 items)

3.1.2 Les vitrines (2 items)

3.1.3 La sécurité (4 items)

3.1.4 Les surfaces de vente (9 items)

3.2 Les Stockages et les Matériels

3.2.1 Les stockages (5 items)

3.2.2 Les matériels (11 items)

Chapitre 4 : Les Procédures et les Documents

4.1 Les Activités Officinales et Recueil de l'Information (14 items)

4.2 La Documentation utile au Bon Exercice (4 items)

Chapitre 5 : Traitement des Non-Conformités

5.1 Enregistrement, Analyse, Correction (6 items)

A la suite du questionnaire, le guide propose une étude de cas, dans laquelle sont analysées les réponses à l'item 118 de trois membres d'une équipe officinale. Une proposition d'analyse des divergences est jointe, permettant de donner, à la clé, un exemple de mise en place d'un plan d'amélioration des pratiques (152).

Après cette étude de cas figure un exemple de procédure, portant sur la réception des commandes.

Enfin, le guide comporte un glossaire de termes fréquemment utilisés dans le domaine de la qualité, et de la qualité appliquée à l'officine.

5.6. Apport du Guide

Le Guide d'Assurance Qualité a donc représenté une première volonté de « standardisation » de la qualité, domaine qui était à l'époque très informel et mal défini. En proposant un questionnaire couvrant de nombreux aspects de la dispensation du médicament humain, il contribue à donner les moyens à tout officinal soucieux de qualité de pratiquer une auto-évaluation rigoureuse, s'appuyant sur des textes réglementaires et des bonnes pratiques européennes en vigueur.

Ce guide est aujourd'hui disponible en ligne, sur le site internet de l'Ordre des Pharmaciens (163)

6. Conclusion du chapitre

Nous ne prétendons pas ici à l'exhaustivité en matière d'outils qualité officinaux. Cependant, ceux-ci existent, sont nombreux et variés. Ils sont à la disposition de tout pharmacien officinal désireux de développer et d'améliorer la qualité de ses pratiques professionnelles. Certains d'entre eux pourraient parfaitement servir à élaborer des critères pour un référentiel d'audit clinique ciblé, par exemple.

La profession officinale est donc tout à fait capable d'organiser la mise en place d'actions d'Evaluation des Pratiques Professionnelles adaptées à son exercice spécifique, le tout pour un service rendu aux patients plus efficace, plus sûr et plus performant.

CONCLUSION

A travers cette étude menée dans un service hospitalier de Psychiatrie et Psychologie Médicale, impliquant entre autres des représentants de la profession pharmaceutique, nous avons donc essayé de montrer ici qu'il était tout-à-fait possible, et envisageable, de transposer, en les adaptant au contexte, des outils de qualité déjà existants à l'exercice officinal.

Dans un cadre réglementaire en perpétuelle mouvance, et dont les contours sont encore flous, l'officinal peut et doit être capable d'anticiper les attentes du législateur en s'inspirant des modèles mis en place dans d'autres milieux, d'autres contextes.

Ce travail nous a également permis d'appréhender de manière très concrète et pratique des concepts de qualité parfois abstraits « sur le papier », de manipuler en pratique des outils jusque là étudiés uniquement en théorie. Nous avons pu constater le rôle déterminant de la coopération interdisciplinaire, grâce à laquelle chaque professionnel apporte sa pierre à l'édifice dans un contexte de « saine émulation ». Nous avons compris tout l'intérêt d'une organisation planifiée et rigoureuse, déterminante pour le succès de l'entreprise. Tout ceci a contribué à « démystifier » l'évaluation de la qualité, concept parfois abscons lorsqu'envisagé sous le seul angle théorique, et pouvant passer pour une forteresse imprenable.

Les résultats satisfaisants obtenus, ainsi que l'accueil très favorable des Experts-Visiteurs de la Haute Autorité de Santé, nous ont également montré que les entreprises d'évaluation et d'amélioration de la qualité sont loin d'être vaines ou stériles. Au contraire, une grande motivation de l'équipe chargée d'évaluer les pratiques, une bonne communication sur le projet, et une réceptivité suffisante des autres professionnels, peuvent faire d'une telle action le moteur d'une réelle dynamique d'amélioration des pratiques à l'échelle d'un service hospitalier, ou d'une équipe officinale.

Enfin, pour clore ce travail, il nous semble important de préciser à nouveau que le moteur d'une telle action, quelle que soit la forme revêtue par celle-ci, sa méthodologie ou son échelle d'application, est et doit rester l'intérêt du patient.

ANNEXES

i. Référentiel utilisé lors de l'enquête

Référentiel pour la prescription des correcteurs anticholinergiques des TEP induits par les antipsychotiques

Critères	Standard attendu	Standard observé	Exceptions	Références bibliographiques
1. Prescription des correcteurs à titre curatif	100%		Traitement prophylactique des TEP chez les patients à risque : (1)	5, 23, 27, 28, 29
2. Existence d'une justification de la prescription du correcteur AC dans le dossier médical	100%		Aucune	
3. Prescription du correcteur AC pour akathisie	0%		Inefficacité ou impossibilité d'autres alternatives **	
4. Réévaluation documentée de l'évolution du TEP dans le mois suivant la prescription	100%			
5. Diminution de la posologie du NL* ou changement de NL* avant la prescription d'un correcteur dans le traitement curatif des TEP	100%		Aucune	2, 4, 5, 8, 27, 28, 29
6. Contre-indication à la prescription des correcteurs	0%		Aucune	5, 9, 28
7. Posologie d'entretien conforme à l'AMM			Aucune	9, 27
8. Absence de médicaments anticholinergiques associés au correcteur (autres que les NL*)	100%		Anticholinergiques jugés indispensables pour le patient	1, 4
9. Effets indésirables non corrigés ou non pris en compte : <ul style="list-style-type: none"> • Sécheresse buccale • Constipation • Troubles visuels • Rétention urinaire • Confusion, délire 	0% 0% 0% 0% 0%		Aucune	5, 27
10. Remise en cause de la prescription dans les trois mois ayant précédé l'enquête (est-elle encore nécessaire ?)	100%		Aucune	2, 4, 5, 19, 26, 27, 28, 29

* NL = Neuroleptique

** Diminution de la posologie de l'antipsychotique, prescription d'avlocardyl ou de benzodiazépines

ii. Questionnaire utilisé lors de l'étude de dossiers - recto

**ENQUETE RETROSPECTIVE SUR LA QUALITE DE PRESCRIPTION DES
CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES
troubles extrapyramidaux provoqués par les antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{ème} génération)**

Nom : _____ Prénom : _____ Date : / /200

Présence
éventuelle d'une
exception ↓

- 1- Présence d'un antipsychotique** OUI NON
ou arrêt de l'antipsychotique depuis moins de 8 jours
ou arrêt du NAP depuis moins de 2 mois
- 2- Présence documentée de TEP** OUI → dystonie aiguë
ou d'ATCD de TEP akathisie NON
parkinsonisme
- 3- Baisse de posologie de l'antipsychotique** OUI NON
ou changement de molécule
- 4- Présence d'une contre-indication** OUI NON
- Glaucome à angle fermé - Hypertrophie prostatique
- Cardiopathie décompensée - intolérance au produit
- 5- Nom du correcteur prescrit**
- ARTANE 2 mg comprimé - AKINETON Retard comprimé
- ARTANE 5mg comprimé - LEPTICUR 10 mg comprimé
- ARTANE 0,4 % sol buv - LEPTICUR 10mg/2 ml sol inj
- PARKINANE LP 2 mg gélule - PARKINANE LP 5 mg gélule
- 6- Posologie :** (en cps/j)
- 7- Médicaments associés à effet anticholinergique** OUI NON
Si oui, est-il remplaçable par un médicament
possédant la même propriété principale sans
effet anticholinergique ? OUI NON
- 8- Présence d'effets secondaires** OUI NON
- Sécheresse buccale - Rétention urinaire
- Troubles accommodation - Confusion
- Constipation - Délire secondaire
- 9- Remise en cause de la prescription dans** OUI NON
les trois mois ayant précédé l'enquête : A REVOIR
APRES TROIS MOIS D'INSTAURATION DU CORRECTEUR
C'est-à-dire le :

iii. Référentiel utilisé lors de l'enquête – verso

LISTE DES ANTIPSYCHOTIQUES

-	ABILIFY	-	NOZINAN
-	AMISULPRIDE	-	ORAP
-	CLOPIXOL	-	PIPORTIL
-	CLOZAPINE	-	RISPERDAL
-	DIPIPERON	-	SOLIAN
-	DOGMATIL	-	SULPIRIDE
-	DROLEPTAN	-	SULTOPRIDE
-	FLUANXOL	-	SYNEDIL
-	HALDOL	-	TERCIAN
-	LARGACTIL	-	TIAPRIDAL
-	LÉPONEX	-	TIAPRIDE
-	LOXAFAC	-	TRILIFAN
-	MODICATE	-	ZYPREXA
-	MODITEN		
-	NEULEPTIL		

Principaux médicaments à effet anticholinergique (hors antipsychotiques)

Médicaments psychotropes

- *Antidépresseurs divers*

NORSET

- *Antidépresseurs imipraminiques*

ANAFRANIL

CLOMIPRAMINE

DEFANYL

ELAVIL

LAROXYL

LUDOMIL

PROTHIADEN

QUITAXON

SURMONTIL

TOFRANIL

- *Anxiolytiques*

ATARAX

- *Sédatifs*

DONORMYL

MEPRONIZINE

NOCTRAN

THERALENE

Médicaments non psychotropes

- *Analgésiques centraux non morphiniques*

ACUPAN

- *Antiaritmiques*

ISORYTHM

RYTHMODAN

- *Antidiarrhéiques*

DARSED

- *Antémétiques*

DRAMAMINE

MERCALM

NAUSICALM

NAUTAMINE

SCOPODERM TTS

VOGALÈNE

- *Antispasmodiques*

COLCHIMAX

- *Antihistaminiques H1*

ALLERGEFON

APHILAN

DIMEGAN

PHENERGAN

POLARAMINE

PRIMALAN

- *Antimigraineux*

SANMIGRAN

- *Antispasmodiques*

SCORUBEN

SCOPOLAMINE

VISCERALGINE

- *Antispasmodiques non opiacés*

CALMIXENE

FLUISEDAL

- *Antivertigineux*

AGYRAX

HOMOTROPINE

MYDRATICUM

SKIACOL

SULFATE DE DUBOISINE

TROPICAMIDE

- *Médicaments de la vessie instable*

CERIS

DETRUSITOL

DITROPAN

DRIPTANE

OXYBUTININE

VESICARE

ZATUR

- *Stimulants de l'appétit ou Oxygénés*

PERIACLINE

iv. Fiche d'aide à la prescription des correcteurs réalisée à l'issue de l'action

TM

08/12/2011

FICHE D'AIDE A LA PRESCRIPTION DES CORRECTEURS ANTICHOLINERGIQUES

Cette fiche pratique a été élaborée dans le service à la suite d'un travail collectif d'évaluation des pratiques professionnelles. Nous nous sommes attachés à évaluer la *qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des troubles extrapyramidaux* des neuroleptiques de première génération (dans notre service très majoritairement des NAP) et des antipsychotiques.

Le principe général est d'éviter une prescription inutile ou trop longue de ces correcteurs, eux-mêmes source d'effets indésirables et de mésusage.

Trois critères étudiés ont montré un taux d'inadéquation important, et doivent donc faire l'objet d'un effort collectif de meilleure qualité de prescription :

- il est indispensable de justifier sur le dossier la prescription du correcteur en notifiant la présence d'un ou plusieurs TEP (parkinsonisme, dystonie aiguë, akathisie)
- tous les consensus ou guidelines insistent sur la priorité (si possible) de la baisse de la posologie de l'antipsychotique ou du changement de molécule avant de prescrire éventuellement un anticholinergique. Cette stratégie est extrêmement peu respectée (17% dans notre évaluation) et doit donc être rappelée expressément. La dystonie aiguë, véritable urgence médicale, constitue une exception.
- enfin, un seul prescripteur dans notre enquête a remis en cause la prescription de l'anticholinergique après trois mois de prescription, avec tentative de diminution progressive des doses. Il faut donc veiller après ce délai à réévaluer systématiquement la nécessité du correcteur en tentant de le diminuer progressivement puis de l'arrêter.

Nous comptons donc sur vous pour participer à l'effort collectif des médecins prescripteurs afin de mieux adhérer à ces attitudes rationnelles de prescription qui ont été validées au niveau international. Il est prévu que le même groupe évaluateur refasse une évaluation instantanée de cette stratégie thérapeutique dans un an à partir de dossiers de patients du service.

T Montaut
Responsable du groupe de travail

Voici rappelées les stratégies médicamenteuses actuelles :

➤ En cas de parkinsonisme :

- essayer de diminuer la dose de l'antipsychotique au niveau d'apparition des TEP
- si pas suffisant : changer de molécule
- sinon : prescrire un anticholinergique

➤ En cas de dystonie aiguë :

- antiparkinsonien si possible parentéral relayé par une forme orale à court terme et préventive. Diminution de l'antipsychotique.

➤ En cas d'akathisie :

- réduction de dose ou changement de molécule
- propranolol 30 à 90 mg/j ; benzodiazépine (temesta 1 à 6 mg/j, rivotril)
- anticholinergiques moins efficaces et après échec des autres alternatives

Références Médicales Opposables de 1994 :

« Il est déconseillé de prescrire des correcteurs anticholinergiques conjointement aux neuroleptiques, de façon systématique et préventive, sauf chez les « malades à risques » (personnes âgées, antécédents de parkinsonisme ou d'autres dysfonctionnements cérébraux) »

Le guideline de l'APA (2004) modère cette affirmation et réhabilite la pertinence de la prophylaxie pour des molécules comme l'Haldol®.

Les molécules dites atypiques ou antipsychotiques (Solian®, Leponex®, Risperdal®, Zyprexa® et Abilify®) entraînent moins souvent des TEP mais on constate encore 10% de coprescription d'anticholinergiques avec un effet-dose marqué pour risperidone et amisulpride.

Il faut noter l'importance relative accrue de l'akathisie avec ces molécules de seconde génération.

BIBLIOGRAPHIE

1. COSTENTIN, J., *Les Médicaments du Cerveau*. Paris, Odile Jacob, 1993.
2. COSTENTIN, J., PETIT, M. and DOLLFUS, S., *Les Neuroleptiques*. Paris, Ellipses, 1987.
3. LABORIT, H., HUGUENARD, D. and ALLUAUME, R. Un nouveau stabilisateur végétatif : le 4560 R.P., *Presse Méd.* (1952) 60, 206-208.
4. DELAY, J. and DENIKER, P.
Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP
1952 – Congrès des Aliénistes et Neurologues de Langue Française, Liège (Belgique).
5. SEN, G. and BOSE, K.C. Rauwolfia serpentina, a new Indian drug for insanity and high blood pressure, *Indian Med World* (1931) 2, 194-201.
6. KLINE, N. Use of Rauwolfia serpentina benth in neuropsychiatric conditions, *Ann. Of New York Acad. Of Sci.* (1954) 59, 107-132.
7. DELAY, J., DENIKER, P., TARDIEU, Y. and LEMPERIERE, T.
Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau du rauwolfia serpentina.
1954 – IIIème congrès des Aliénistes et Neurologues de Langue Française, 19-25 juillet, Liège (Belgique).
8. NOCE, R.H., WILLIAMS, D.B. and RAPAPORT, W. Reserpine (serpasil) in the management of the mentally ill and mentally retarded, *J.A.M.A.* (1954) 9, 821-824.
- 8b. VAKIL, R.J. *Rauwolfia serpentina* in the treatment of high blood pressure ; a review of the literature, *Circulation* (1955) 12, 220-229.
9. STECK, H. Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours du traitement au Largactil et au Serpasil, *Ann. Med. Psychol.* (1954) 112, 737-743.
10. BERTLER, A. and ROSENGREN, E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues, *Experientia* (1959) 15, 1-3.

11. LINDVALL, O. and BJORKLUND, A. The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method, *Acta. Physiol. Scand.* (1974) 412, 1-48.
12. GEFFARD, M., BUJIS, R.M., SEQUELA, P., POOL, C.W. and LE MOAL, M. First demonstration of highly specific and sensitive antibodies against dopamine, *Brain Res.* (1984) 294, 161-165.
13. DAHLSTROM, A. and FUXE, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system, *Acta. Physiol. Scand.* (1964) 62, 1-55.
14. STAHL, S., *Psychopharmacologie essentielle*. Paris, Flammarion, 2002.
15. KLEIN, H.E., DIETERLE, D., RUTHER, E., EBEN, E., NEDOPIL, N. and HIPPIUS, H.
1983 – 7ème congrès mondial de psychiatrie, 11-16 juillet, Vienne (Autriche)
16. PRESCRIRE, Rédaction. 19-1. Patients psychotiques, *Rev. Prescrire* (2010) 30 (suppl. interactions médicamenteuses), 293-299.
17. AYD, F.J. Early-onset neuroleptic induces extrapyramidal reactions : a second survey 1961-1981, in *Neuroleptics, neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York, Raven Press, 1983.
18. PETIT, M., LEPINE, J.P. and LESIEUR, Ph. Chronologie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal, *L'Encéphale* (1979) 5, 297-316.
19. HADDAD, P.M. and DURSUN, S.M. Neurological complications of psychiatric drugs : clinical features and management, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* (2008) 23, 15-26.
20. BARNES, T.R.E. and BRAUDE, W.M. Akathisia variants and tardive dyskinesia, *Arch. Gen. Psychiatry* (1985) 42, 874-878.
21. LIPINSKY, J.E. et coll. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia, *Am. J. Psychiat.* (1984) 141, 412-415.
22. RATEY, J.J. et coll. Nadolol as a treatment of akathisia, *Am. J. Psychiat.* (1985) 142, 640-642.

23. VILLENEUVE, A. et coll. Dyskinésies tardives post-neuroleptique, *Laval. Med.* (1969) 40, 832-837.
24. VILLENEUVE, A. et coll. The rabbit syndrom. A peculiar extrapyramidal reaction, *Cand. Psychiat. Ass. J.* (1972) 17, 69-72.
25. GARVER, D.L., et coll. Dystonic reactions following neuroleptics : time course and proposed mechanisms, *Psychopharm.* (1976) 47, 199-201.
26. CHILES, J.A. Extrapyramidal reactions in adolescents treated with high potency antipsychotics, *Am. J. Psychiat.* (1978) 2, 239-240.
27. LEMPIERE, T. et coll. Problèmes posés par les dyskinésies tardives des neuroleptiques, *L'Encéphale* (1973) 62, 201-222.
28. COSTENTIN, J. et coll. Rapid and dissociated changes in sensitivities of different dopamine receptors in mouse brain, *Nature* (1975) 257, 405-407.
29. COSTENTIN, J. et coll. Rapid development of hypersensitivity of striatal dopamine receptors induced by alphas-methyl paratyrosine and its prevention by protein synthesis inhibitors, *Life Sci.* (1977) 21, 307-314.
30. TARSY, D. and BALDESSARINI, R.J. Behavior supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines, *Neuropharmacol.* (1974) 13, 927-940.
31. SAYERS, A.C. et coll. Neuroleptic-induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesia. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine, *Psychopharmacologia (Berl.)* (1975) 41, 97-104.
32. SMITHS, R.C. and DAVIS, J.M. Behavioral supersensitivity to apomorphine and amphetamine after chronic high-dose haloperidol treatment, *Psychopharmacol.* (1975) 1, 285-293.
33. GLOWINSKY, J. et coll. *Effects of neuroleptics on the nigro-striatal and mesocortical dopaminergic systems on biology of the major psychoses.* New York, Raven Press, 1975.
34. TARSY, D. and BALDESSARINI, R.J. The pathophysiological basis of tardive dyskinesia, *Biological Psychiat.* (1977) 12, 431-450.

35. GERLACH, J. The relationship between parkinsonism and tardive dyskinesia, *Am. J. Psychiat.* (1977) 7, 781-784.
36. PRESCRIRE, Rédaction. Trimétazidine. Guère mieux qu'un placebo, *Rev. Prescrire* (1999) 19, 502-505.
37. PRESCRIRE, Rédaction. Trimétazidine. Toujours aucune efficacité démontrée dans les troubles visuels, *Rev. Prescrire* (2002) 22, 328-333.
38. MARTI MASSO, J.F. Parkinsonismo por trimetazidina, *Neurologia* (2004) 19, 392-395.
39. Parkinsonismo por trimetazidina. *Boletin – Unidad de Farmacovigilancia del Pais Vasco* (2004) 19, 3-4.
40. GARCIA, M. and coll. Parkinsonismo asociado a trimetizidina, V Jornadas de farmacovigilancia – 20° aniversario del SEPV : 1 page.
41. PRESCRIRE, Rédaction. Trimétazidine : 40 ans de remboursement sans justification solide, *Rev. Prescrire* (2004) 24, 824.
42. PRESCRIRE, Rédaction. Syndrome parkinsonien réversible lié à la trimétazidine, *Rev. Prescrire* (2005) 25, 26.
43. MARTI MASSO, J.F. and coll. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor, *Thérapie* (2005) 4, 419-422.
44. SOMMET, A. and coll. Trimetazidine : a new cause for drug-induced parkinsonism ?, *Mov. Disord.* (2005) 20, 1080-1081.
45. MASMOUDI, K. and coll. La trimétazidine – nouvelle étiologie de troubles extrapyramidaux : un cas de syndrome parkinsonien avec akathisie, *Thérapie* (2005) 6, 1-3
46. PRESCRIRE, Rédaction. Syndromes parkinsoniens réversibles liés à la trimétazidine (suite), *Rev. Prescrire* (2006) 26, 346-347.
47. PRESCRIRE, Rédaction. Trimétazidine : toujours là ... hélas !, *Rev. Prescrire* (2007) 27, 664.
48. MASMOUDI, K. and coll.
Extrapyramidal side effects induced by trimétazidine
2008 - 29^e journées de pharmacovigilance, 9-11 avril, Clermont-Ferrand (France).
49. SIVET, J. and coll. Trimetazidine-induced encephalopathy with choreiform disorders : a case report, *Rev. Med. Interne* (2008) 29, 512-515.

50. PRESCRIRE, Rédaction. Trimétazidine : mouvements anormaux et hallucinations, *Rev. Prescrire* (2008) 28, 828.
51. PRESCRIRE, Rédaction. Effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazidine, *Rev. Prescrire* (2008) 28, 833.
52. DICK, R.S. and BAROLD, S.S. Diltiazem-induced parkinsonism, *Am. J. Med.* (1989) 87, 95-96.
53. GRAHAM, D.F., STEWARD-WYNNE, E.G. Diltiazem-induced acute parkinsonism, *Austr. N.Z. J. Med.* (1994) 24, 70.
54. REMBLIER, C. et coll. Syndrome parkinsonien sous diltiazem, *Thérapie* (2001) 56, 57-59.
55. MALATERRE, H.R. et coll. Syndrome parkinsonien, effet indésirable possible des inhibiteurs calciques, *Arch. Mal. Cœur Vaiss.* (1992) 85, 1335-1337.
56. PRESCRIRE, Rédaction. Syndrome parkinsonien et inhibiteurs calciques, *Rev. Prescrire* (2002) 22, 828-829.
57. GARCIA-ALBEA, E. et coll. Parkinsonism unmasked by verapamil, *Clin. Neuropharmacol.* (1993) 16, 263-265.
58. PADRELL, M.D. et coll. Verapamil-induced parkinsonism, *Am. J. Med.* (1995) 99, 436.
59. TEIVE, H.A. et coll. Parkinsonian syndrome induced by amlodipine : case report, *Mov. Disord.* (2002) 17, 833-835.
60. SEMPERE, A.P. et coll. Parkinsonism induced by amlodipine, *Mov. Disord.* (1995) 10, 115-116.
61. PRESCRIRE, Rédaction. Troubles extrapyramidaux et syndromes dépressifs dus à la flunarizine (Sibélium®), *Rev. Prescrire* (1990) 10, 404.
62. MICHELI, F. et coll. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions, *Neurology* (1987) 37, 881-884.
63. BAKCHINE, S. et coll. Extrapyramidal syndrome during treatment with flunarizine, *Rev. Neurol. (Paris)* (1988) 144, 833-834.

64. CAPELLA, D. et coll. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine, *Br. Med. J.* (1988) 297, 722-723.
65. MICHELI, F. et coll. Movement disorders and depression due to flunarizine and cinnarizine, *Mov. Disord.* (1989) 4, 139-146.
66. DANIEL, J.R., MAURO, V.F. Extrapyrarnidal symptoms associated with calcium-channel blockers, *Ann. Pharmacother.* (1995) 29, 73-75.
67. NEGROTTI, A. et coll. Calcium-entry blockers-induced parkinsonism: possible role of inherited susceptibility, *Neurotoxicology* (1992) 13, 261-264.
68. MELTZER, H.Y. et coll. Extrapyrarnidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant, *J. Neural. Transm.* (1979) 45, 165-175.
69. OZALP, E. et coll. Sertraline, escitalopram and tianeptine related abnormal movements but not with bupropion : a case report, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2006) 30, 1337-1339.
70. PRESCRIRE, Rédaction. Effets extrapyramidaux des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, *Rev. Prescrire* (2001) 21, 201-203.
71. GEORGE, M.S. and TRIMBLE, M.R. Dystonic reaction associated with fluvoxamine, *J. Clin. Psychopharmacol.* (1993) 13, 220-221.
72. RECCOPPA, L. et coll. Acute dystonia and fluoxetine, *J. Clin. Psychiatry* (1990) 51, 487.
73. DILER, R.S. et coll. Fluoxetine-induced extrapyramidal symptoms in an adolescent : a case report, *Swiss Med. Wkly* (2002) 132, 125-126.
74. LEO, R.J. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors, *J. Clin. Psychiatry* (1996) 57, 449-454.
75. CALEY, C.F. Extrapyrarnidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors, *Ann. Pharmacother.* (1997) 31, 1481-1489.
76. GILL, H.S. et coll. Extrapyrarnidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment : a review of the literature and consolidating hypotheses, *J. Clin. Psychopharmacol.* (1997) 17, 377-389.

77. GERBER, P.E. and LYND, L.D. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders, *Ann. Pharmacother.* (1998) 32, 692-698.
78. LANE, R.M. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia : implications for treatment, *J. Psychopharmacol.* (1998) 12, 192-214.
79. KOLISCAK, L.P. and MAKELA, E.H. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia, *J. Am. Pharm. Assoc.* (2000) 49, 28-36.
80. ROTHSCHILD, A.J. and LOCKE, C.A. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients : the role of akathisia, *J. Clin. Psychiatry* (1991) 52, 491-493.
81. HEDENMALM, K. et coll. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms, *J. Clin. Psychopharmacol.* (2006) 26, 192-197.
82. VAN DE VIJVER, D.A.M.C. et coll. Start of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and increase of antiparkinsonian drug treatment in patients on levodopa, *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2002) 54, 168-170.
83. ARBOUW, M.E. et coll. Influence of initial use of serotonergic antidepressants on antiparkinsonian drug use in levodopa-using patients, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2007) 63, 181-187.
84. DELL' AGNELLO, G. et coll. SSRIs do not worsen Parkinson's disease : evidence from an open-label, prospective study, *Clin. Neuropharmacol.* (2001) 24, 221-227.
85. GONY, M. et coll. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs, *Clin. Neuropharmacol.* (2003) 26, 142-145.
86. DAMSA, C. et coll. Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review, *J. Clin. Psychiatry* (2004) 65, 1064-1068.
87. BONSI, P. et coll. Endogenous Serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors, *Neuropsychopharmacology* (2007) 32, 1840-1854.

88. DUBOVSKY, S.L. et coll. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine, *Psychiatr. Serv.* (1996) 47, 991-993.
89. MIGNOT, G. Les neuroleptiques cachés, *Rev. Prescrire* (1991) 11, 591-592.
90. PRESCRIRE, Rédaction. Fiche M1 – Le syndrome atropinique en bref, *Rev. Prescrire* (2010) 30 (suppl. interactions médicamenteuses), 394
91. . BOLIN, R.R. Psychiatric manifestations of artane toxicity, *J. Nerv. Ment. Dis.* (1960) 131, 256-259.
92. PULLEN, G.P. et coll. Anticholinergic drug abuse : a common problem ? *Br. Med. J.* (1984) 289, 612-613.
93. SIMON, P. Abus d'anticholinergiques, *Rev. Prescrire.* (1986) 6, 38.
94. FISCH, R.Z. Trihexyphenidyl abuse : therapeutic implications for negative symptoms of schizophrenia ? *Acta Psychiatr Scand* (1987) 75, 91-94.
95. LO, Y. and TSAI, S.J. Trihexyphenidyl abuse in schizophrenic patient : a case report, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* (1996) 57, 157-160.
96. CRAWSHAW, J.A. and MULLEN, P.E. A study of benzhexol abuse, *Br. J. Psychiatry* (1984) 145, 300-303.
97. ZEMISHLANY, Z. et coll. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients, *Int. Clin. Psychopharmacol.* (1996) 11, 199-202.
98. GJERDEN, P. et coll. The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway : a pharmacoepidemiological study, *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2009) 67, 228-233.
99. HIROSE, S. Insomnia related to biperiden withdrawal in two schizophrenic patients, *Int Clin Psychopharmacol* (2000) 15, 357-359.
100. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *L'audit clinique – bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles.* Paris, ANAES, 1999.
101. Haute Autorité de Santé. *Audit Clinique Ciblé – Evaluation des Pratiques par Comparaison à un Référentiel.* Paris, HAS, 2006.

102. Haute Autorité de Santé. *Revue de Pertinence des Soins – Application aux admissions et aux journées d’hospitalisation*. Paris, HAS, 2004.
103. Haute Autorité de Santé. *Chemin Clinique – Une méthode d’amélioration de la qualité*. Paris, HAS, 2004.
104. Haute Autorité de Santé. *Revue de Mortalité et de Morbidité*. Paris, HAS, 2009.
105. CHEVALIER, P. Les revues d’analyse des accidents médicaux : quelles incidences sur la responsabilité pénale des médecins et des soignants ? *Rev. Droit Sanit. Soc.* (2008) 6, 1080-1087.
106. Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation en Santé. *Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé*. Paris, ANAES, 2003.
107. BERTRAND, D. et coll. Les réunions de mortalité et morbidité à l’hôpital. Initiatives d’un hôpital universitaire et revue de la littérature, *J. Econ. Méd.* (2000) 18, 75-84.
108. PAPIERNIK, E. et coll. Evolution de la régionalisation des soins périnataux dans le département de la Seine-Saint-Denis de 1989 à 1999, *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* (2001) 30, 338-343.
109. HAMBY, L.S. et coll. Using prospective outcomes data to improve morbidity and mortality conferences, *Curr. Surg.* (2000) 57, 384-388.
110. SEILER, R.W. Principles of the morbidity and mortality conference, *Acta Neurochir. Suppl.* (2001) 78, 125-126.
111. MELLIERE, D. et coll. Les auto-évaluations collectives en chirurgie vasculaire. Indispensable levier de l’optimisation des résultats, *Chirurgie* (1996) 121, 387-392.
112. VISSET, J. et coll. Evaluation de la qualité des soins dans un service de chirurgie générale, *Chirurgie* (1993) 119, 216-219.
113. DENIS, B. et coll. Deux années de réunions de mortalité et de morbidité dans une unité hospitalière d’endoscopie digestive, *Gastroenterol. Clin. Biol.* (2003) 27, 1100-1104.

114. AMALBERTI, R. et coll. *Les systèmes de signalement des événements indésirables en médecine. Etudes et résultats*. Paris, Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques, 2007.
115. Institute for Healthcare Improvement . IHI global trigger tool for measuring adverse events (2007). Disponible sur www.whin.org.
116. GOEL, A. et coll. Adapting root cause analysis to chronic medical conditions, *Jt. Comm. J. Qual. Saf.* (2004) 30, 175-186.
117. GRIFFIN, F.A. and CLASSEN, D.C. Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. *Qual. Saf. Health Care* (2008) 17, 253-258.
118. RESAR, R.K., et coll. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit, *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* (2006) 32, 585-590.
119. SHAREK P.J. et coll. Adverse events in the neonatal intensive care unit : development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs, *Pediatrics* (2006) 118, 1332-1340.
120. ROZICH, J.D. et coll. Adverse drug event trigger tool : a practical methodology for measuring medication related harm, *Qual. Saf. Health Care* (2003) 12, 194-200.
121. MARTY, J. *Organisation – qualité – gestion du risque en anesthésie-réanimation*. Paris, Masson, 2003.
122. MCKENZIE, A.G. Mortality associated with anaesthesia at Zimbabwean teaching hospitals, *S. Afr. Med. J.* (1996) 86, 338-342.
123. DAVENPORT, D.L. et coll. Risk-adjusted morbidity in teaching hospitals correlates with reported levels of communication and collaboration on surgical teams but not with scale measures of teamwork climate , safety climate, or working conditions, *J. Am. Coll. Surg.* (2007) 205, 778-784.
124. HARBISON, S.P. and REGEHR, G. Faculty and resident opinions regarding the role of morbidity and mortality conference. *Am. J. Surg.* (1999) 177, 136-139.
125. CAMPBELL, W.B. Surgical morbidity and mortality meetings, *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* (1998) 70, 363-365.

126. VINCENT, C. et coll. How to investigate and analyse clinical incidents : Clinical Risks Units and Association of Litigation and Risk Management Protocol, *B.M.J.* (2000) 320, 777-781.
127. DE MARCELLIS-WARIN, N. Analyse des incidents-accidents liés aux soins au Québec : le modèle Recuperare-Santé, *Risques et Qualité* (2005) 2, 145-154.
128. FRANCOIS, P and LABARERE, J. Les processus d'évaluation et d'amélioration des pratiques médicales au Québec, *Presse Méd.* (2001) 30, 224-228.
129. WACHTER, R.M. et coll. Learning from our mistakes : quality grand rounds, a new case-based series on medical errors and patient safety [editorial]. *Ann. Intern. Med.* (2002) 136 850-852.
130. ABOUMATAR, H.J. et coll. A descriptive study of morbidity and mortality conferences and their conformity to medical incident analysis models : results of the morbidity and mortality conference improvement study, phase 1, *Am. J. Med. Qual.* (2007) 22, 232-238.
131. GIGNON, M. et coll. Revue de Mortalité et de Morbidité (RMM) : apports et freins, *J. Chir.* (2008) 145, 350-354.
132. BERWICK, D.M. Lessons from developing nations on improving health care, *B.M.J.* (2004) 328, 1124-1129.
133. GEORGET, S. et coll. Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des neuroleptiques, *Encephale* (1998) 24, 100-107.
134. Haute Autorité de Santé. *Manuel de Certification des Etablissements de Santé et Guide de Cotation, Edition 2007*. Disponible sur www.has-sante.fr, 2007.
135. National Health Service. *Clinical Knowledge Summaries : Schizophrenia*. Disponible sur <http://cks.library.nhs.uk>, 2007.
136. World Health Organization United Kingdom Collaborating Centre. *Acute Psychotic Disorders*. Disponible sur www.iop.kcl.ac.uk/who, 2004.
137. World Health Organization United Kingdom Collaborating Centre. *Chronic (Persistent) Psychotic Disorders*. Disponible sur www.iop.kcl.ac.uk/who, 2005.

138. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition*. Disponible sur www.psych.org, 2004.
139. National Institute for Clinical Excellence. *NICE Guidance – Schizophrenia*. Disponible sur www.nice.org, 2002.
140. Haute Autorité de Santé. *Guide Affection de Longue Durée – Schizophrénies*. Disponible sur www.has-sante.fr, 2007.
141. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. *Recommandations et Références Médicales, Tome 2*. Paris, ANDEM, 1995.
142. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines : Treatment of schizophrenia, *Can. J. Psychiatry* (2005) 50 suppl. 1, 12S-26S.
143. Organisation Mondiale de la Santé. Evaluation des méthodes de traitement des troubles mentaux, *Genève : OMS, série de rapports techniques* (1991), 812, 1-79.
144. Fédération Française de Psychiatrie. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Conférence de consensus. Recommandations. 1994 – Fédération Française de Psychiatrie, ANDEM, 13-14 janvier, Paris (France).
145. BASKAK, B. et coll. The Effectiveness of Intramuscular Biperiden in Acute Akathisia, a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *J Clin Psychopharmacol* (2007) 27, 289-294.
146. LEHMAN, A.F. et coll. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) : Updated Recommendations 2003, *Schizophrenia Bulletin* (2004) 30, 193-217.
147. PARK, S. Effect of switching antipsychotics on antiparkinsonian medication use in schizophrenia, Population-based study, *Br. J. Psychiatry* (2005) 187, 137-142.
148. Martindale, The Complete Drug Reference – 37th edition. Londres, The Pharmaceutical Press, 2011.
149. PRESCRIRE, Rédaction. Sécheresse buccale : des médicaments souvent impliqué, *Rev. Prescrire* (2005) 25, 129.
150. LORIOL, M. L'évaluation de vos pratiques à l'étude, *Mon. Pharm.* (2007) 2704, 28-34.

151. Ordre National des Pharmaciens. PRAQ : une journée de formation indispensable pour garantir un service officinal de qualité, *Les Nouvelles Pharmaceutiques* (2008) 354, 1.
152. Commission Assurance Qualité d'Aquitaine. *Guide d'Assurance Qualité Officinale*, disponible sur www.ordre.pharmacien.fr, 2002.

Sites Internet consultés :

153. <http://fr.academic.ru/pictures/frwiki/80/Phenothiazine.png>. Consulté le 27 juillet 2010, 1 page.
154. www.biopsychiatry.org. Consulté le 27 juillet 2010, 1 page
155. <http://imagecache6.allposters.com/LRG/49/4916/I5W9G00Z.jpg>. Consulté le 27 juillet 2010, 1 page.
156. <http://en.academic.ru>. Consulté le 27 juillet 2010, 1 page.
157. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4c/Haloperidol.png>. Consulté le 27 juillet 2010, 1 page.
158. www.pharmacomedicale.org. Consulté le 3 août 2010, 1 page.
159. <http://roddickjuju.free.fr>. Consulté le 3 août 2010, 1 page.
160. <http://agidd-smq.forumactif.fr>. Consulté le 3 août 2010, 1 page.
161. <http://www.theriaque.org>. Consulté le 15 août 2010
162. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Clozapine>. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
163. www.ordre.pharmacien.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
164. www.ego.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
165. www.legifrance.gouv.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
166. www.sante.gouv.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
167. www.afssaps.sante.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.

168. www.meddispar.fr. Consulté le 15 août 2010, 1 page.
169. www.has-sante.fr. Consulté le 20 juillet 2010, 1 page.
170. http://fr.wikipedia.org/wiki/Henri_Laborit. Consulté le 2 novembre 2011, 1 page.
171. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Risperidone.svg>. Consulté le 2 novembre 2011, 1 page.
172. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Olanzapine>. Consulté le 2 novembre 2011, 1page.
173. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Trim%C3%A9tazidine>. Consulté le 2 novembre 2011, 1 page.
174. <http://www.scbt.com/fr/datasheet-201473-flunarizine-2hcl.html>. Consulté le 2 novembre 2011.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 janvier 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Guillaume BARTOIS

Sujet : La Qualité de Prescription des Correcteurs
Anticholinergiques Associés aux Antipsychotiques

Jury :

Président : M. Bertrand RIHN, Professeur
Directeur : M. André GIESENFELD, Pharmacien Hospitalier

Juges : M. Jean-Pierre KAHN, Professeur – Chef de Service
M. Thierry MONTAUT, Praticien Hospitalier
M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 12 Décembre 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

A. GIESENFELD

M. RIHN

M.

Vu et approuvé,

Nancy, le 13.12.11

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le 19.12.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3864.

N° d'identification :

TITRE

**LA QUALITE DE PRESCRIPTION DES CORRECTEURS
ANTICHOLINERGIQUES ASSOCIES AUX ANTIPSYCHOTIQUES**

Thèse soutenue le 3 janvier 2012

Par Guillaume BARTOIS

RESUME :

Dans le domaine de la santé, comme dans de multiples autres secteurs d'activité, les questions de qualité sont aujourd'hui primordiales. Tous les professionnels, ainsi que tous les modes d'exercice, libéral et hospitalier par exemple, sont concernés.

En se basant sur une enquête menée en milieu hospitalier dans le cadre de l'accréditation de l'établissement, concernant la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques utilisés pour lutter contre les troubles extrapyramidaux induits par les antipsychotiques, ce travail propose un tour d'horizon des différentes méthodes à la disposition des acteurs de santé pour évaluer leurs pratiques professionnelles. Une éventuelle adaptation à l'exercice officinal, pour lequel les conditions de ladite évaluation sont encore floues, est également évoquée.

L'enquête en question est décrite en détail, depuis son initiation jusqu'aux mesures réalisées après son aboutissement, en passant par sa présentation aux Experts-Visiteurs de la Haute Autorité de Santé lors de la visite d'accréditation du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy. Pour une meilleure compréhension du thème dont il est question dans l'enquête, un large rappel pharmacologique et clinique, issu d'une vaste revue de la littérature et portant sur les antipsychotiques, les correcteurs et les troubles extrapyramidaux, est inclus dans le travail.

MOTS CLES : Anticholinergique – Antipsychotique – Qualité – Evaluation – Pratique - Professionnelle

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. André GIESENFELD	Pharmacie Brabois Adultes	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle