

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1596

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Cécile OTTMANN

le 27 septembre 2017

ETUDE DES DETERMINANTS CLINIQUES DE LA PRESCRIPTION
DE CORRECTEURS DES EFFETS INDESIRABLES
NEUROLOGIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES

Directeur de thèse: Dr Christophe DELMAS

JURY

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS

Président

Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT

Assesseur

Monsieur le Professeur Philippe BIRMES

Assesseur

Monsieur le Docteur Christophe DELMAS

Assesseur

Monsieur le Docteur Radoine HAOUI

Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P. U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Généraliste
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Poi André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Mobko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

NOVEMBRE 2016

TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	5
Remerciements.....	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	11
I. CONTEXTE THEORIQUE.....	13
A. LES ANTIPSYCHOTIQUES.....	13
1. Historique.....	13
2. Indications.....	14
3. Mécanisme physiopathologique.....	14
a) Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.....	14
b) Mécanisme d'action des antipsychotiques.....	15
c) Les antipsychotiques atypiques.....	16
d) Interactions avec d'autres récepteurs.....	17
4. Effets indésirables.....	18
a) Effets indésirables neurologiques.....	18
b) Autres effets indésirables.....	26
5. Importance de la prise en charge des effets indésirables neurologiques.....	28
B. LES CORRECTEURS.....	29
1. Historique.....	29
2. Mécanisme physiopathologique.....	29
3. Les différents correcteurs.....	31
4. Effets indésirables.....	32
5. Recommandations de bonnes pratiques.....	33
II. PROBLEMATIQUE.....	35
III. 1ERE ETUDE : ETUDE DE L'IMPACT DE LA DIFFUSION D'UNE PLAQUETTE D'INFORMATION SUR L'UTILISATION ET LA PRESCRIPTION DE CORRECTEURS AU CHGM.....	39
A. Objectif de l'étude.....	39
B. Matériel et méthode.....	39
1. Paramètre recueillis.....	39
2. Description de l'intervention : diffusion d'une plaquette d'information sur l'usage des correcteurs.....	39
3. Déroulement de l'étude.....	41
4. Analyse des données.....	41
C. Résultats.....	42
1. 1 ^{er} paramètre : volume d'utilisation de LEPTICUR® 10 mg et de PARKINANE® 5 mg.....	42

2. 2 ^{ème} paramètre : taux de prescriptions de correcteurs associées à la prescription d'un antipsychotique	43
D. Discussion	44
IV. 2EME ETUDE : ETUDE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE DE PATIENTS AVEC OU SANS CORRECTEURS AU CHGM	47
A. Objectif de l'étude	47
B. Matériel et Methode	47
1. Critères d'inclusion	47
2. Paramètres recueillis	47
3. Aspects réglementaires	48
4. Analyse des données	48
C. Résultats	50
1. Recensement de la population étudiée.....	50
2. Données socio-démographiques, anamnestiques et thérapeutiques.....	51
a) Population totale de l'étude	51
b) Comparaison des 2 groupes AP + correcteur versus AP seul	52
D. Discussion	53
1. Caractéristiques de notre population générale.....	53
2. Résultats significatifs	54
a) Âge	54
b) Durée moyenne de la maladie	54
c) Différence de répartition des diagnostics	55
d) Nombre d'hospitalisations/année de maladie	56
e) Nombre moyen d'antipsychotiques.....	56
f) Proportion du groupe avec neuroleptique d'action prolongé	56
3. Résultats non significatifs	57
a) Sexe	57
b) Nombre d'hospitalisations	57
c) Mode d'hospitalisation	57
4. Conclusion	58
V. 3EME ETUDE : ETUDE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE DE PATIENTS SOUS CORRECTEURS AU LONG COURS (> 5 MOIS) AU CHGM	59
A. Objectif de l'étude	59
B. Matériel et méthodes	59
1. Critères d'inclusion	59
2. Paramètres recueillis	59
3. Analyse des données	61

C.	Résultats	62
1.	Recensement de la population d'étude	62
2.	Données socio-démographiques, anamnestiques et thérapeutiques	63
a)	Comparaison des 2 groupes AP + correcteur versus AP seul	63
b)	Caractéristiques de prescriptions de correcteurs dans le groupe 1 (AP+correcteur M5).....	64
D.	Discussion	65
1.	Résultats significatifs	65
a)	Âge	65
b)	Nombre d'hospitalisations/année de maladie.....	65
c)	Durée moyenne de la maladie	66
d)	Proportion de patients hospitalisés	66
e)	Nombre moyen d'antipsychotiques.....	67
f)	Nombre d'AP1G et AP2G :.....	67
2.	Résultats non significatifs	67
3.	Caractéristiques de prescriptions des correcteurs dans le groupe 1 (AP+correcteur M5).....	68
a)	Concernant les durées de prescription des correcteurs :	68
b)	Concernant les prescriptions si besoin :	68
4.	Conclusion	68
VI.	CONCLUSION	69
	Bibliographie	71
	Annexes.....	76
A.	Annexe 1 : Echelle de Barnes (BARS)	76
B.	Annexe 2 : Echelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux de Chouinard (ESRS).....	78
C.	Annexe 3 : Echelle de Simpson et Angus (SAS)	84
D.	Annexe 4 : Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	86

A Monsieur le Professeur ARBUS, vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie vivement.

Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur SCHMITT, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BIRMES, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HAOUI, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Christophe DELMAS, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ton aide et tes conseils.

Je tiens à te présenter toute ma gratitude et mon respect.

A Madame le Docteur Chloé Wallach pour ton aide précieuse et ta patience, tes conseils, ta forte implication dans ce travail.

A Monsieur Daniel Wallach pour son aide précieuse.

A Mylène Segonds pour tes conseils et ta disponibilité.

A tous les membres de l'EPP « Prescription des correcteurs dans la prise en charge des effets neurologiques induits par les antipsychotiques »

A Zoulikha,

A Jean-François,

A Benoît, François, Laetitia, Marie-Jo, Claude

A toute l'équipe de l'HAD

A Cécile Bataillon,

Et enfin à tous ceux qui m'ont aidée d'une quelconque manière à arriver au terme de ces études et de ce travail final.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP : Antipsychotique

AP1G : Antipsychotique de première génération

AP2G : Antipsychotique de deuxième génération

APA : American Psychiatric Association

CHGM : Centre Hospitalier Gérard Marchant

CPA : Canadian Psychiatric Association

ECT : Electroconvulsivothérapie

HAS : Haute Autorité de Santé

NL : Neuroleptique

PIC : Pharmaciens Information Communication

PORT : Patient Outcomes Research Team

SEP : symptômes extrapyramidaux

TS : Tentative de suicide

UMD : Unité pour Malade Difficile

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Treatment of Schizophrenia

Le 20ème siècle représente un tournant majeur dans l'histoire de la psychiatrie. A l'utilisation de thérapies empiriques aspécifiques qui prévalait jusque-là (la saignée, la purge, les bains et les douches étaient abondamment proposés, et pas uniquement dans le champ de l'aliénation mentale) succède la découverte de traitements spécifiques. C'est dans un premier temps des méthodes de choc qui sont utilisées, souvent encore basées sur des théories empiriques, comme la cure de Sakel, qui consiste à plonger le patient dans le coma en provoquant une hypoglycémie aiguë, ou encore la psychochirurgie ou la malariathérapie. C'est également la découverte de l'électroconvulsivothérapie encore utilisée à l'heure actuelle [68].

La découverte du sel de lithium en 1949, de la Chlorpromazine, chef de file des neuroleptiques, en 1952, puis des tranquillisants en 1954 et des antidépresseurs en 1957 marque l'avènement de la psychopharmacologie moderne [68]. Les neuroleptiques sont utilisés dans un premier temps pour leur effet sédatif, pour calmer des agitations. Puis Delay et Deniker observent l'efficacité de la chlorpromazine sur les psychoses, notamment les états schizophréniques aigus et les états délirants. Les neuroleptiques deviennent le traitement principal des psychoses, d'où leur autre appellation d'antipsychotiques.

Cependant ces molécules qui ont révolutionné le traitement des psychoses sont pourvoyeuses de nombreux effets indésirables. Elles peuvent être à l'origine de troubles neurologiques, de troubles métaboliques, endocriniens, cardiaques, et digestifs. Les effets indésirables neurologiques comprennent le syndrome hyperkinétique, les dystonies aiguës, le syndrome parkinsonien, et les dyskinésies tardives. Ces symptômes extrapyramidaux sont particulièrement invalidants et stigmatisants [19]. La Conférence de consensus de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale de 1994 [47] reconnaît leur retentissement affectif (démoralisation, dépression) et cognitif (déficit mnésique, troubles de la concentration).

Il est admis que le maintien de la chimiothérapie par antipsychotique réduit le risque de rechutes et de ré-hospitalisations, et que l'interruption d'un tel traitement entraîne un risque de perte d'efficacité de la cure en cas de rechute [47]. La qualité de vie des patients dépend donc de leur observance envers ce traitement.

L'un des facteurs fréquemment cité de mauvaise observance d'un traitement est sa mauvaise tolérance [44] [70]. Il est donc de première nécessité de réduire les effets indésirables, et notamment les effets indésirables neurologiques pour favoriser l'observance des antipsychotiques. Pour cela, il existe des traitements correcteurs commercialisés depuis les années 70.

Le LEPTICUR® a été le premier traitement correcteur des effets indésirables neurologiques commercialisé, avec une Autorisation de Mise sur le Marché en 1973, puis l'AKINETON®, l'ARTANE® et le PARKINANE® ont suivi. Leur action anticholinergique est à l'origine de la dénomination « anticholinergiques », mais leur utilisation en thérapeutique psychiatrique leur vaut souvent le nom « antiparkinsoniens » ou « correcteurs ».

La dénomination de correcteur peut faire oublier aux prescripteurs l'existence d'effets indésirables propres à ces molécules, qui se surajoutent à ceux des antipsychotiques. Il s'agit principalement des effets anticholinergiques au niveau central (confusion, troubles de la mémoire) et périphérique (troubles de l'accommodation, constipation, diminution des sécrétions salivaires, lacrymales et digestives, troubles de la conduction si une cardiopathie préexiste, troubles mictionnels). Il existe également un risque de mésusage de ces molécules, recherchées pour leur effet stimulant [20].

L'utilisation adaptée des correcteurs est décrite dans des recommandations de prescription. D'après ces recommandations, ils sont particulièrement indiqués pour les dystonies aiguës et les syndromes parkinsoniens [52] [1], avec une nécessité de réévaluer la prescription après disparition de la symptomatologie [52] [40]. L'utilisation des correcteurs en prophylaxie d'effets extrapyramidaux n'est pas indiquée en systématique, et doit se faire au cas par cas [4] [52] [41].

Plusieurs études constatent une utilisation trop large des correcteurs par rapport aux recommandations [34] [65] [24]. Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) réalisée en 2014 s'est intéressée aux prescriptions de correcteurs sur le Centre Hospitalier Gérard Marchant (CHGM) [66]. L'objectif de cette EPP était d'analyser les pratiques professionnelles, d'améliorer les connaissances sur les effets indésirables neurologiques des antipsychotiques et sur le maniement de correcteurs. Ce travail a abouti à l'élaboration et à la diffusion d'une plaquette d'information « Prise en charge des effets neurologiques induits par les antipsychotiques », synthétisant les indications, contre-indications et effets indésirables des correcteurs.

Nos études font suite à ce travail afin de répondre aux interrogations soulevées quant à l'étiologie de ces mésusages. Nous nous sommes d'abord demandé si les prescriptions de correcteurs étaient inadaptées du fait d'un mauvais usage par les prescripteurs. Ensuite nous nous sommes interrogé sur l'existence de caractéristiques cliniques perçues par les prescripteurs induisant la prescription de correcteurs, et enfin quels facteurs cliniques étaient associés aux prescriptions de correcteurs au long cours. Pour tenter de répondre à ces questionnements, nous avons élaboré 3 études au CHGM : une étude de l'impact de la diffusion d'une plaquette d'information sur l'utilisation et la prescription de correcteurs, une étude descriptive et comparative de patients avec ou sans correcteurs, et une étude descriptive et comparative de patients sous correcteurs au long cours (depuis plus de 5 mois). Dans la première partie de ce travail, nous présenterons les antipsychotiques et les correcteurs. Nous exposerons par la suite les études que nous avons réalisées.

A. LES ANTIPSYCHOTIQUES

1. HISTORIQUE

L'arrivée des neuroleptiques dans le champ thérapeutique psychiatrique a lieu avec la reconnaissance de l'efficacité de la chlorpromazine sur les états schizophréniques aigus et les états délirants, et sa commercialisation à la fin de l'année 1952 (nom commercial : LARGACTIL®) en tant que premier neuroleptique. Les propriétés anti-délirantes de la réserpine sont découvertes peu après, et ces deux molécules constituent cette nouvelle classe de psychotropes appelés neuroleptiques par Delay et Deniker en 1955.

Ils ont défini les neuroleptiques par 5 critères psychophysiologiques de leur action :

- la création d'un état d'indifférence psychomotrice et psychoaffective
- une action inhibitrice vis à vis de l'excitation, de l'agitation et de l'agressivité
- une réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques : action anti-délirante, anti-hallucinatoire
- l'apparition de syndromes extra-pyramidaux et végétatifs
- des effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales (ce qui participe à l'action antipsychotique et à l'apparition des effets indésirables suscités)

Le nom de neuroleptique, signifiant en grec ancien « qui saisit le nerf », est attribué à ces molécules du fait de leur action neurologique. Plus récemment, on privilégie l'appellation d'antipsychotique, qui fait référence à leur effet clinique principalement recherché : l'action anti-délirante et anti-hallucinatoire.

Au fil des découvertes des nouvelles molécules antipsychotiques, les observations et connaissances à propos de chaque molécule se sont précisées. Plus de 20 spécialités sont disponibles aujourd'hui en France, et plusieurs systèmes de classification existent pour les répertorier. Dans l'ordre de leur découverte, les antipsychotiques sont répartis en 2 grandes catégories : les antipsychotiques dits « de première génération », ou encore antipsychotiques classiques, et les antipsychotiques « de deuxième génération » ou antipsychotiques atypiques, apparus dans les années 1980, avec comme tête de file la Clozapine. D'un point de vue clinique, ces nouvelles molécules sont en partie définies par les propriétés cliniques « atypiques » qui les distinguent des antipsychotiques classiques. Il s'agit d'une incidence plus faible de symptômes extrapyramidaux et d'une activité sur la symptomatologie négative (perte d'initiative, de contact, passivité, ralentissement) de la schizophrénie.

En plus de la distinction générationnelle des antipsychotiques, ils peuvent être regroupés selon leur structure chimique, en fonction de leur spectre de liaison avec les différents types de récepteurs, selon leur puissance (évaluée par la dose nécessaire pour obtenir le même effet qu'une dose de chlorpromazine de référence) ou encore en fonction de leur action

thérapeutique selon qu'ils sont plus ou moins sédatifs, désinhibiteurs (antidéficitaires) ou antiproductifs sur l'activité hallucinatoire et délirante (incisifs).

2. INDICATIONS

Les effets de ralentissement psychomoteur, d'apaisement émotionnel et d'indifférence affective indiquent l'utilisation des antipsychotiques principalement dans les différentes phases de la schizophrénie (premier épisode psychotique aigu, schizophrénie phase chronique, et sujets à haut risque de schizophrénie ou présentant des symptômes prodromaux), les troubles bipolaires et les délires chroniques non schizophréniques. Ils trouvent également leur indication pour des troubles de la personnalité avec agressivité et impulsivité, mais aussi pour des épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques [59].

3. MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

A) HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE

Pour comprendre le mécanisme physiopathologique des antipsychotiques, nous devons exposer la principale hypothèse biologique physiopathologique des schizophrénies, puisque cette pathologie est l'indication principale des antipsychotiques.

Cette hypothèse met en jeu le système de neuromodulation dopaminergique, qui est l'un des modes de transmission de l'information au niveau synaptique. Grâce à ce système, un nombre restreint de neurones transmet l'influx nerveux dans un même temps à de très nombreux neurones post-synaptiques. La dopamine y est le neurotransmetteur qui permet au niveau de la synapse la transmission de l'influx d'un neurone à l'autre [71].

Les principales voies dopaminergiques cérébrales sont la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et la voie tubéro-infundibulaire.

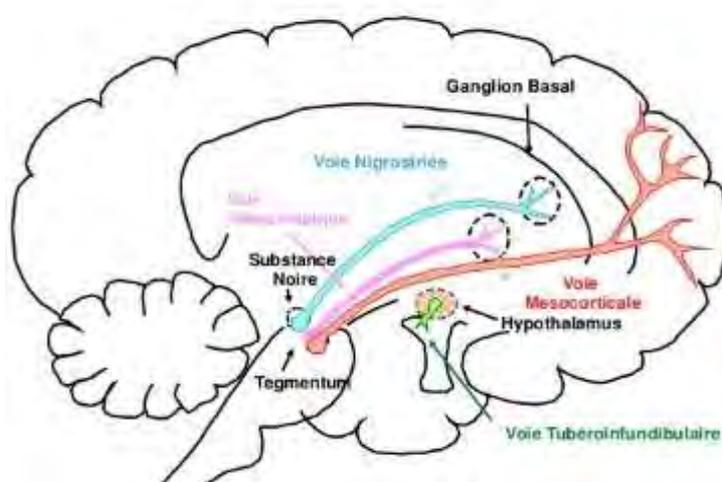


Figure 1 : Schéma des 4 principales voies dopaminergiques cérébrales [87]

Des données biologiques, d'imagerie fonctionnelle et pharmacologiques sont en faveur d'une double dysfonction dopaminergique pour expliquer la symptomatologie schizophrénique. Il coexisterait une hypodopaminergie frontale (voie mésocorticale), qui serait à l'origine des signes négatifs (apragmatisme, clinophilie, aboulie, troubles cognitifs), et une hyperdopaminergie sous corticale mésolimbique, qui serait responsable des signes positifs (hallucinations, idées délirantes, dissociation). Ce déséquilibre dopaminergique cortico-sous-cortical serait dû à la déficience du premier système (frontal) qui exerce physiologiquement un tonus inhibiteur sur le système dopaminergique mésolimbique [71].

B) MECANISME D'ACTION DES ANTIPSYCHOTIQUES

La propriété pharmacologique essentielle de tous les antipsychotiques est leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2. Les effets thérapeutiques sont dus à l'antagonisme de récepteurs D2 post-synaptiques, spécifiquement au niveau de la voie mésolimbique. Cela entraîne la réduction de l'hyperactivité de cette voie, supposée être à l'origine des symptômes positifs [78].

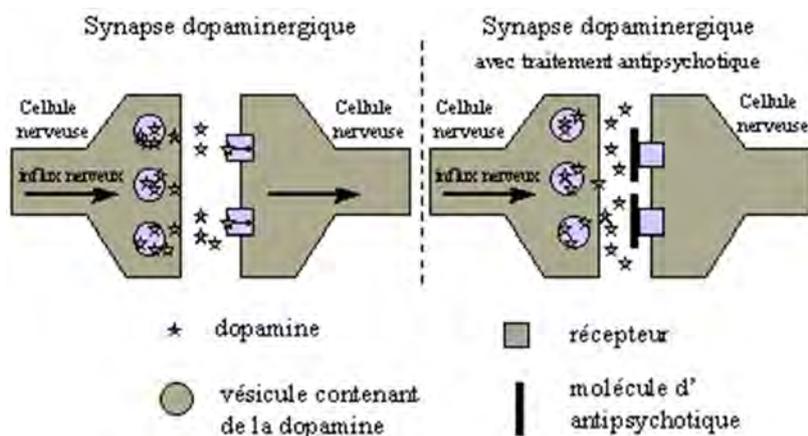


Figure 2 : Schéma de l'action d'un traitement antipsychotique au niveau d'une synapse dopaminergique : blocage des récepteurs D2 [88]

Il n'est malheureusement pas possible de bloquer uniquement les récepteurs D2 de la voie mésolimbique avec les antipsychotiques classiques en raison de leur distribution à tout l'encéphale après une administration orale. Ainsi l'antagonisme dopaminergique peut concerner toutes les voies dopaminergiques cérébrales. Le blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie dopaminergique mésocorticale, déjà déficitaire, peut aggraver les symptômes cognitifs et négatifs. Lorsque les récepteurs D2 de la voie nigrostriée sont bloqués, on voit apparaître des troubles moteurs similaires à ceux de la maladie de Parkinson. Des troubles endocriniens à type d'aménorrhée et de galactorrhée découlent du blocage au niveau de la voie tubéro-infundibulaire.

C) LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Les antipsychotiques atypiques sont reconnus d'efficacité égale ou supérieure aux antipsychotiques classiques, avec comme critère d'atypicité principal une moindre incidence d'effets extrapyramidaux. Ils pourraient également avoir une efficacité supérieure sur la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Ces différences s'expliquent par les différences pharmacologiques des antipsychotiques atypiques. Leur action est caractérisée, en fonction de la molécule, par un antagonisme de la sérotonine et de la dopamine, par un antagonisme D2 partiel, par un antagonisme D2 avec une dissociation rapide, ou encore un antagonisme sérotoninergique partiel au niveau des récepteurs 5HT1A [78].

(1) ANTAGONISME SEROTONINERGIQUE ET DOPAMINERGIQUE

En plus de l'antagonisme dopaminergique tel qu'il a été décrit ci-dessus pour tous les antipsychotiques, certaines molécules agissent également par l'intermédiaire d'un antagonisme des récepteurs 5HT2A à la sérotonine.

Il existe différents types de récepteurs 5HT à la sérotonine, certains ont une influence majeure sur la libération de dopamine. C'est le cas des récepteurs 5HT1A, qui sont des accélérateurs de la libération de dopamine, et les récepteurs 5HT2A, qui sont des freins sur la libération de dopamine.

L'antagonisme sérotoninergique 5HT2A de certains antipsychotiques atypiques lève donc le frein inhibiteur, ce qui augmente la libération de dopamine. Ceci peut expliquer la moindre incidence des symptômes extrapyramidaux : le blocage des récepteurs D2 du striatum cause des symptômes extrapyramidaux mais l'antagonisme 5HT2A provoque une libération de dopamine. La dopamine entre en compétition avec le médicament au niveau des récepteurs D2, réduisant suffisamment la fixation à ce niveau pour éliminer les symptômes extrapyramidaux. En effet, on considère qu'avec un antipsychotique classique 90% des récepteurs D2 sont bloqués dans toutes les voies dopaminergiques. Les symptômes extrapyramidaux apparaîtraient pour un blocage des récepteurs D2 dans la voie nigrostriée supérieur à 70-80% [45].

Les récepteurs 5HT1A et 5HT2A ont également un effet sur la libération du glutamate, un autre neurotransmetteur. Ces effets sont à l'inverse de ceux pour la dopamine : les récepteurs 5HT1A sont des freins à la libération de glutamate, tandis que les récepteurs 5HT2A sont des accélérateurs de la libération de glutamate. Or une augmentation de glutamate dans le cortex pourrait être liée à la physiopathologie des symptômes positifs de la schizophrénie, comme les hallucinations.

Donc l'antagonisme 5HT2A provoqué par certains antipsychotiques atypiques permettrait, en plus de diminuer l'incidence des symptômes extrapyramidaux, de diminuer la symptomatologie positive, venant renforcer les effets de l'antagonisme dopaminergique D2.

(2) DISSOCIATION RAPIDE D2

Les antipsychotiques atypiques appartenant à cette classe ont la particularité de ne pas rester fixés longtemps sur le récepteur dopaminergique D2, contrairement aux antipsychotiques classiques. En théorie, un produit de ce type est capable de rester assez longtemps en contact avec le récepteur D2 pour exercer un effet antipsychotique, mais il peut se dégager avant d'entraîner des effets secondaires extrapyramidaux, une hyperprolactinémie ou une aggravation des symptômes négatifs.

(3) ANTAGONISME D2 PARTIEL

Le neurotransmetteur naturel fonctionne généralement comme un agoniste complet et entraîne une transduction du signal maximale à partir du récepteur sur lequel il se fixe, tandis que les antagonistes stoppent toute communication à partir du récepteur sur lequel ils se fixent et le rendent « silencieux » en termes de transduction du signal. Un antagoniste D2 partiel entraînerait un antagonisme intermédiaire : le fonctionnement du récepteur est supérieur à un antagoniste « silencieux », mais inférieur à celui des agonistes complets. Les antagonistes partiels dopaminergiques seraient efficaces pour traiter la schizophrénie en réduisant l'hyperactivité D2 dans les neurones dopaminergiques à un niveau suffisant pour exercer un effet antipsychotique, sans diminuer l'activité dopaminergique dans la voie nigrostriée à un niveau suffisant pour entraîner des symptômes extrapyramidaux.

(4) AGONISTES PARTIELS 5HT1A

Nous avons vu que les effets agonistes sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A étaient une augmentation de la libération de dopamine et une diminution de la libération de glutamate. Les effets des antipsychotiques agonistes partiels 5HT1A seraient donc :

- Une augmentation de dopamine dans le striatum, donc un moindre risque de symptômes extrapyramidaux
- Une augmentation de dopamine dans l'hypophyse, donc une diminution du risque d'hyperprolactinémie
- Une augmentation de dopamine dans le cortex préfrontal, donc une amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs
- Une diminution du glutamate dans le cortex préfrontal, donc une diminution des symptômes positifs de la schizophrénie

D) INTERACTIONS AVEC D'AUTRES RECEPTEURS

En plus de leur action dopaminergique, et sérotoninergique pour les atypiques, les antipsychotiques interagissent avec d'autres neuromédiateurs :

- l'acétylcholine : blocage des récepteurs cholinergiques, à l'origine d'effets atropiniques des antipsychotiques. Ce blocage concerne les récepteurs de type muscarinique (M1), qu'ils soient centraux ou périphériques
- les récepteurs alpha1-adrénergiques
- l'histamine : les récepteurs histaminiques de type H1.
- les récepteurs au GABA

Ces interactions ne participent pas à l'effet antipsychotique mais sont à l'origine d'effets

que l'on considère donc comme indésirables.

4. EFFETS INDESIRABLES

Comme nous venons de le voir, les antipsychotiques interagissent avec de nombreux systèmes neuromédiateurs. Ils sont ainsi responsables, parallèlement à l'action thérapeutique souhaitée, d'un certain nombre d'effets indésirables. Nous allons nous intéresser particulièrement aux effets indésirables neurologiques, les plus fréquents.

A) EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES

Ils sont de 2 sortes : de survenue précoce, comme le syndrome parkinsonien iatrogène, le syndrome hyperkinétique et les dystonies aiguës, ou de survenue tardive comme les dyskinésies tardives.

D'après la Commission de la Transparence pour le LEPTICUR® de la HAS [40], les données épidémiologiques rapportent des fourchettes de 2 à 95% pour l'ensemble des symptômes extrapyramidaux. En effet, les données de la littérature sont assez disparates. Ceci peut être lié pour une part à la difficulté de dépistage et d'évaluation des effets indésirables neurologiques [82], et d'autre part à une hétérogénéité des populations étudiées [81], certains effets survenant préférentiellement chez des patients présentant certaines caractéristiques.

Ainsi, dans une revue de 1983, AYD [5] comparait la fréquence de survenue d'effets extrapyramidaux entre deux périodes d'observation : 1955-1961 et 1961-1981. L'incidence initialement trouvée de 40% atteignait 62% en 1981. Plus récemment, certaines études retrouvent cette prévalence élevée autour de 60%, comme JANNO et al. [42] qui retrouvaient en 2004 une prévalence de 62%, VAN HARTEN, 1996 [38] de 73% sur une population antillaise ou encore MCCREADIE, 1992 [56] de 56% en Ecosse. D'autres études retrouvent des taux inférieurs, mais les effets indésirables neurologiques ne sont pas tous pris en compte dans ces études : 42% (hors dystonies) d'après l'enquête de MODESTIN et al. [61] en Suisse, ou encore 29% (hors dyskinésies tardives) d'après MUSCETTOLA et al. [62] en Italie.

La conférence de consensus de l'ANDEM en 1994 [47] rapporte une prévalence plus basse, à 15-20%.

Les effets extrapyramidaux sont en tout cas à considérer avec importance du fait de leur fréquence d'apparition globalement élevée et de leur retentissement important.

Nous allons voir leurs mécanismes physiopathologiques, avant de les aborder l'un après l'autre pour les décrire cliniquement.

(1) EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES DE SURVENUE PRECOCE

(A) MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Nous avons vu que l'effet thérapeutique des antipsychotiques résultait de l'action de blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau central, et plus précisément de la voie

mésolimbique. Cependant le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques n'est pas spécifique de la voie mésolimbique.

Lorsqu'au moins 80% des récepteurs D2 sont bloqués au niveau de la voie nigrostriée [45], on voit apparaître des signes moteurs qui sont les mêmes que ceux de la maladie de Parkinson, d'où le nom de syndrome parkinsonien iatrogène. La voie nigrostriée appartient au système nerveux extrapyramidal, responsable de la motricité involontaire, notamment réflexe, et du contrôle de la posture. C'est pourquoi on parle également de syndrome extrapyramidal ou de symptômes extrapyramidaux. Cette voie relie les corps cellulaires de neurones dopaminergiques situés dans la substantia nigra du tronc cérébral vers les ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) et le striatum

L'activité de ces neurones au niveau des noyaux gris centraux dépendrait de l'équilibre dopamine-acétylcholine. L'activité facilitatrice est médiatisée par l'acétylcholine, tandis que l'activité inhibitrice l'est par la dopamine. Plus le rapport de l'activité antidopaminergique sur l'activité anticholinergique est grand, plus le médicament sera inducteur d'effets extrapyramidaux [21].

Ainsi le blocage post-synaptique sur les récepteurs D2 des neurones au niveau des noyaux gris centraux du système extrapyramidal serait à l'origine d'un déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux. Ce déficit peut avoir pour conséquence un syndrome parkinsonien iatrogène, des akathisies ou encore des dystonies aiguës.

Le graphique ci-dessous représente les différents symptômes extrapyramidaux en fonction de leur cinétique d'apparition après introduction ou changement de la dose d'antipsychotique :

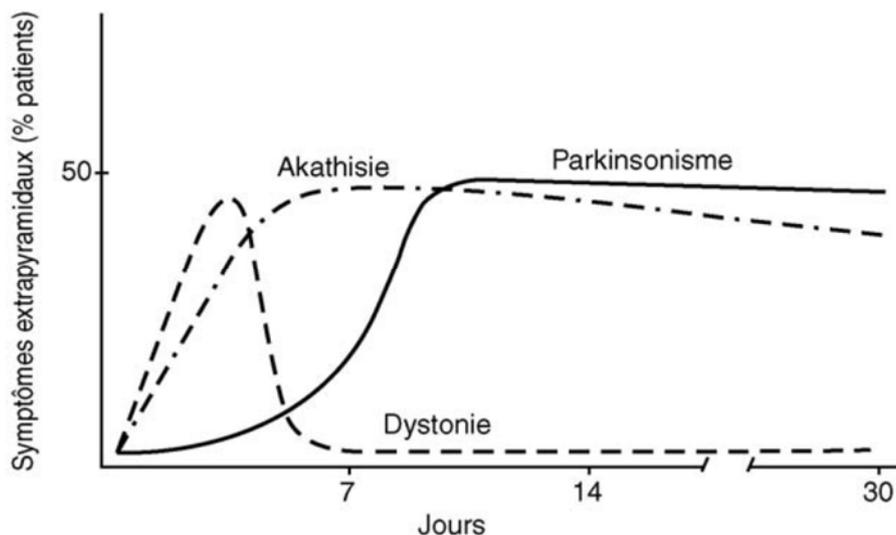


Figure 3 : Cinétique d'apparition des symptômes extrapyramidaux de survenue précoce liés aux antipsychotiques [32]

(B) SYNDROME HYPERKINETIQUE (AKATHISIE, TASIKINESIE)

(I) DESCRIPTION CLINIQUE

Le syndrome hyperkinétique est le plus fréquent des effets secondaires extrapyramidaux des antipsychotiques, avec une incidence de 20 à 25%. Il est caractérisé par une impossibilité pour le sujet de rester immobile même pour une courte durée dans une position debout, immobile ou allongée. On peut observer des formes d'akathisies relativement mineures qui se traduisent surtout par des impatiences et un inconfort. Les formes extrêmes peuvent aller jusqu'à la tasikinésie, c'est-à-dire un besoin de déambuler irrésistible. La cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5) [2] définit les akathisies comme des plaintes subjectives d'agitation, souvent accompagnées par l'objectivation de mouvements excessifs (par exemple mouvements continus des jambes, se balancer d'un pied sur l'autre, faire les cent pas ou incapacité à rester tranquillement assis) qui apparaissent dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un médicament (tel qu'un antipsychotique) ou après avoir réduit la dose d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux.

Il est important de bien différencier un syndrome hyperkinétique d'une agitation psychomotrice d'une schizophrénie décompensée puisque leur résolution passe par des procédés opposés (augmentation ou diminution de la dose d'antipsychotique).

Il peut entraîner une exacerbation psychotique, et être associé à un plus haut niveau d'anxiété [46]. HANSEN et al. [37] ont montré, dans une population de 120 patients schizophrènes hospitalisés depuis plus d'un an, que la corrélation akathisie-symptômes dépressifs et impulsivité pouvait augmenter le risque de comportements suicidaires ou violents chez les patients avec akathisies. Enfin, la survenue d'akathisies au décours d'un traitement par antipsychotiques est un facteur de risque important de mauvaise observance ou arrêt du traitement [43]

L'échelle de Barnes (Barnes Akhatisia Scale BAS) (Annexe 1) permet d'aider au diagnostic des akathisies à travers une observation du patient d'abord assis puis debout pendant une conversation neutre, et à travers un questionnaire dirigé pour évaluer la part subjective du symptôme [7].

(II) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Parmi les symptômes extrapyramidaux, l'akathisie est le plus fréquent.

L'étude d'AYD rapportait une incidence d'apparition des akathisies à 21.2% [36] à partir d'une population de 3775 patients traités par des antipsychotiques de la famille des phénotiazines, tandis que BERNA et al. [11] rapportaient une prévalence d'akathisies à 18.5% dans une population de schizophrènes [11]. L'étude de Maria Junca et al. [43] s'intéresse aux premiers épisodes psychotiques aigus et trouve parmi eux une incidence de 19.5% d'akathisies.

Cette incidence dépend beaucoup de l'antipsychotique utilisé et peut s'élever de 26 à 35% pour les antipsychotiques atypiques [69]. WEIDEN et al. [82] se sont intéressés à l'influence de la qualité du dépistage clinique sur ces chiffres, et ils retrouvaient une prévalence de 28% lors d'entretiens avec évaluations systématiques, alors que seulement 8% de ces troubles étaient identifiés lors d'entretiens cliniques standards.

La survenue de ce symptôme extrapyramidal se retrouverait plus fréquemment chez des personnes souffrant de troubles affectifs bipolaires que de schizophrénie [43], ainsi que chez des personnes ayant eu des abus de substance, notamment de cocaïne [54]. Il serait moins fréquent avec l'usage des antipsychotiques atypiques que les antipsychotiques classiques, et dépendrait du type d'antipsychotique utilisé parmi les antipsychotiques atypiques [43]. Des doses d'antipsychotiques élevées ou rapidement augmentées [69], ainsi que la gravité de la symptomatologie et la nécessité d'être hospitalisé lors d'un premier épisode psychotique aigu [43] seraient corrélés à plus d'akathisies.

(III) TRAITEMENT

La première approche thérapeutique en cas de survenue de syndrome hyperkinétique est une diminution de la dose d'antipsychotique, ou un changement de molécule. Lorsque cela est impossible ou inefficace, l'ajout de bêta-bloquants ou d'une benzodiazépine peuvent réduire les akathisies. Les antiparkinsoniens anticholinergiques ne sont pas indiqués dans la prise en charge des akathisies. D'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées, comme par exemple des agents antagonistes des récepteurs 5HT_{2A} à la sérotonine, comme de la mirtazapine à faible dose [69].

(B) DYSTONIES AIGUES

(I) DESCRIPTION CLINIQUE

Les dystonies aiguës sont des contractions toniques, involontaires et incoercibles, localisées à certains groupes musculaires. Elles peuvent survenir sous forme de crises dystoniques : ce sont des contractures musculaires soudaines et prolongées, concernant n'importe quelle partie du corps.

Toutefois, elles touchent le plus souvent la zone oro-faciale avec des crises oculogyres (plafonnement du regard latéralement vers le haut) et hyperextension de la tête, révulsion des yeux, et blépharospasme (occlusion forcée des paupières). Dans la zone bucco-linguale, on peut observer un trismus, qui est une contraction constante et involontaire des muscles de la mâchoire, limitant son ouverture.

Lorsqu'elles touchent la musculature axiale, les symptômes que l'on peut observer sont un torticolis spasmodique ou rétrocolis, une rotation du tronc, une scoliose, une hyperlordose, ou une hyperextension des membres. L'opisthotonos correspond à la contracture simultanée de toute la musculature axiale, il en résulte une hyperextension du tronc et de la nuque.

La dystonie laryngée, résultant de la contraction des muscles du larynx, est un cas particulier de dystonie du fait de sa dangerosité : elle provoque des troubles respiratoires et peut mettre la vie du patient en danger.

Le risque des dystonies aiguës, en dehors du risque vital dans le cas d'un spasme laryngé, est de majorer l'anxiété du patient. Elles sont souvent douloureuses et relativement traumatisantes pour le patient, ce qui peut altérer l'alliance thérapeutique ou sa compliance envers les traitements antipsychotiques.

Pour confirmer le diagnostic de dystonie aiguë, il faut s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'une simulation ou autre trouble conversif, d'une catatonie, d'une épilepsie temporale ou d'une hypocalcémie[80]. Le diagnostic différentiel de dyskinésie tardive s'élimine en fonction du délai de survenue de la dystonie par rapport à l'instauration d'un nouveau traitement ou la modification de celui-ci.

En effet, les dystonies aiguës surviennent généralement dans les quelques jours après l'introduction ou la modification posologique d'un traitement [2], ou encore lors d'un passage sous forme retard. Elles peuvent également apparaître après réduction d'une thérapeutique utilisée pour traiter des symptômes extra-pyramidaux, comme par exemple les correcteurs.

Il n'existe pas d'échelle spécifique d'évaluation des dystonies aiguës, mais l'échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux (ESRS) de Chouinard peut être utile. Cet outil est composé en première partie d'un questionnaire permettant d'évaluer avec le patient l'intensité d'une liste de symptômes que l'on peut retrouver dans le parkinsonisme, les dystonies et les dyskinésies. La troisième partie permet de détailler l'examen des dystonies selon leur survenue (aiguë ou non aiguë), en cotant l'intensité des dystonies sur une échelle de 0 à 6 en fonction des parties anatomiques concernées. Les deuxième et quatrième parties concernent respectivement l'examen d'un parkinsonisme et de mouvements dyskinétiques. Les parties V à VIII prennent en compte l'impression clinique globale pour chaque symptomatologie, et la dernière partie cote le stade du parkinsonisme. (Annexe 2)

(II) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les dystonies aiguës sont les moins fréquents des effets secondaires extrapyramidaux. Leur fréquence varie de 2% à 90% selon les études du fait d'une grande variabilité en fonction de la population étudiée. En effet, si on peut garder le chiffre cité dans les recommandations de la NICE de 10% pour la population générale [52], il augmente lorsque la population étudiée comporte les facteurs favorisants.

Le jeune âge, le sexe masculin, le fait d'avoir un antécédent de dystonie aiguë ou encore d'avoir eu un usage récent de cocaïne en font partie. Au niveau biologique, une hypocalcémie, une déshydratation ou un hypoparathyroïdisme peuvent favoriser la survenue de dystonies aiguës.

En termes de thérapeutique, elles seraient plus fréquentes avec les antipsychotiques dits à faible puissance (en termes d'équivalent chlorpromazine).

(III) TRAITEMENT

Les dystonies aiguës relèvent d'un traitement par antiparkinsoniens anticholinergiques, comme nous le verrons dans le paragraphe sur les indications des correcteurs et celui des recommandations.

(C) SYNDROME PARKINSONIEN IATROGENE

(I) DESCRIPTION CLINIQUE

Le syndrome parkinsonien iatrogène est composé de la même triade symptomatologique que la maladie de Parkinson, soit :

- la bradykinésie, qui consiste en une lenteur du geste, de la marche. Le patient peut avoir une difficulté dans l'initiation du mouvement. Le faciès paraît figé, la mimique peu expressive. On peut observer une perte des mouvements automatiques, comme par exemple une perte du balancement des bras au cours de la marche. La marche est instable : elle se fait à petits pas, avec parfois une posture parkinsonienne, c'est-à-dire le tronc penché en avant.
- l'hypertonie plastique de repos : c'est une rigidité musculaire alors que le patient n'exerce pas de tension musculaire volontaire, elle cède par à-coups (signe de la roue dentée).
- le tremblement, qui associe un tremblement d'action (tremblement intentionnel) de fréquence élevée (8 à 12 cycles/s) et un tremblement de repos (4 à 8 cycles/s). On constate parfois des tremblements péri-oraux.

A cette symptomatologie peuvent s'ajouter une apathie avec émoussement affectif, et une hypersalivation.

Ces troubles apparaissent dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un traitement ou après avoir réduit la posologie d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux. [2]

L'échelle de Simpson et Angus [76] permet une aide au diagnostic : elle évalue en dix questions le syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques (Annexe 3). Chaque item s'intéresse à une partie du corps dont il faut coter sur une échelle de 0 à 4 la symptomatologie présentée, 0 signifiant la normalité du mouvement testé. L'ESRS également (Annexe 2), dans laquelle la deuxième partie détaille l'examen d'un parkinsonisme à travers 10 items permettant de préciser la localisation et l'intensité des symptômes.

(II) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

La littérature nous montre une incidence du syndrome parkinsonien entre 15 et 35%[6], [22], [15]. Là encore, son incidence serait plus faible avec l'utilisation des antipsychotiques atypiques, et même selon l'antipsychotique atypique utilisé [53].

Il apparaît entre 5 et 90 jours après l'introduction du traitement.

Les facteurs favorisant son apparition sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 40 ans, l'utilisation de neuroleptiques incisifs (halopéridol, fluphénazine), à posologie élevée.

(III) TRAITEMENT

Les correcteurs de troubles neurologiques induits par les antipsychotiques sont indiqués lors de la survenue d'un syndrome parkinsonien iatrogène, notamment en cas d'impossibilité à diminuer la posologie de l'antipsychotique utilisé.

(2) EFFET INDESIRABLE NEUROLOGIQUE DE SURVENUE TARDIVE : LES DYSKINESIES TARDIVES

(A) HYPOTHESES DE MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Concernant les dyskinésies tardives, Il existe plusieurs hypothèses physiopathologiques pouvant les expliquer.

La première évoque une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 apparaissant dans le système nigro-striatal en réponse à une administration chronique d'antipsychotiques. Le blocage prolongé des récepteurs par les antipsychotiques entraînerait une hypersensibilité secondaire par up-regulation physiologique. Cependant la persistance des dyskinésies tardives après l'arrêt des antipsychotiques semble aller à l'encontre de cette hypothèse. En effet l'hypersensibilité des récepteurs disparaît en quelques semaines. Cette hypothèse n'explique pas non plus la survenue des dyskinésies tardives après l'interruption des traitements, comme cela arrive parfois.

Une autre hypothèse, dite « neurotoxique », repose sur un processus de peroxydation des membranes lipidiques, susceptible d'aboutir à une toxicité cellulaire pérenne. L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum s'expliquerait par l'hyperproduction de radicaux libres oxygénés et la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux [75].

(B) DESCRIPTION CLINIQUE

Les dyskinésies tardives ont été décrites pour la première fois en 1957 par SCHÖNECKER [73]. Il s'agit de mouvements anormaux, involontaires, irréguliers, liés à une consommation chronique (de plus de 2ans) d'antipsychotiques. Ils peuvent se développer après une période plus courte chez des personnes âgées.

Ces mouvements répétitifs et sans buts peuvent concerner différentes régions du corps, mais la plus concernée est la région bucco-linguo-masticatrice, avec des mouvements de mâchonnement, de mastication, de protrusion de la langue, des grimaces et soufflement. Le « rabbit syndrome » est un tremblement fin et rapide des lèvres et de la région péri orale.

Au niveau des membres et du tronc, on peut observer des mouvements choréiques (mouvements involontaires spontanés irréguliers, à début brusque et de durée brève) et athétosiques (mouvements lents, ondulatoires), des balancements du tronc, un torticolis ou rétrocolis.

Plus rarement, des dyskinésies tardives de la sphère digestive peuvent affecter le réflexe pharyngé ou causer une dysphagie. Une atteinte de la musculature respiratoire peut également survenir, pouvant entraîner une irrégularité respiratoire ou une tachypnée.

Ces symptômes sont à différencier de ceux, parfois similaires, des conséquences de certaines affections neurodégénératives primitives, ou secondaires à l'intervention d'un facteur exogène (traumatique, infectieux, vasculaire ou toxique). Nous pouvons citer comme exemples la chorée de Huntington, la maladie de Wilson, la chorée de Sydenham, une hyperthyroïdie, ou encore la maladie de Creutzfeld-Jakob.[80]

Les critères qui permettent de retenir le diagnostic de dyskinésies tardives sont :

- la survenue des symptômes sous traitement antipsychotique continu (au moins 3 mois ou 1 mois si l'âge est supérieur à 60 ans) ou dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.
- la présence des symptômes pendant plus de 3 semaines
- l'absence d'autres causes médicales
- l'absence de troubles neurologiques aigus induits par les antipsychotiques.

La détection des dyskinésies tardives se fait le plus souvent par le clinicien lors d'un examen systématique de recherche d'effets secondaires neurologiques, car une des particularités des dyskinésies tardives est l'indifférence habituelle du patient vis-à-vis de cette symptomatologie. Certains n'ont même pas conscience du trouble (anosognosie). L'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) est une échelle d'évaluation des mouvements anormaux qui peut être particulièrement utile pour les dyskinésies tardives (Annexe 4). Elle explore la présence de cette symptomatologie grâce à quatre questions portant sur les mouvements faciaux et oraux, deux sur les mouvements de membres, une sur les mouvements du tronc, les trois dernières étant des jugements globaux. L'ESRS de Chouinard, que nous avons déjà décrite au chapitre I.A(b)(i), permet également de détecter des dyskinésies tardives (Annexe 2).

(C) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'incidence des dyskinésies tardives varie de 0.5 à 70% selon les études [21], résultat de l'inhomogénéité des populations étudiées et des critères diagnostiques retenus. D'après DEMILY et al. [27], 58% des patients traités par antipsychotiques classiques développeront des dyskinésies tardives après 10 à 15 ans de traitement, mais la prévalence et l'incidence des dyskinésies tardives a significativement diminué depuis l'introduction des antipsychotiques atypiques. SEIGNEURIE et al. [75] dans une revue de la littérature retrouvent une prévalence des dyskinésies tardives entre 24 et 32% sous antipsychotiques classiques, et autour de 13% sous antipsychotique atypique. De manière réaliste, nous pouvons considérer une incidence de 5% par année d'exposition aux antipsychotiques [3], et une prévalence globale entre 15 et 20% [19].

Certaines populations sont reconnues comme plus à risque de survenue de dyskinésies tardives au cours ou à l'arrêt d'un traitement antipsychotique. Il en est ainsi du sexe féminin, d'un âge avancé, et de patient ayant subis des effets indésirables extrapyramidaux précoces. Elles seraient plus présentes chez des patients souffrant de troubles affectifs, notamment de dépression [21].L'abus d'alcool ou de cocaïne[58] augmentent également le risque de

survenue de dyskinésies tardives. D'autres critères sont plus discutés, notamment le tabagisme, la présence d'un diabète, l'utilisation d'antiparkinsonien anticholinergiques.[6,21]

La survenue de dyskinésies tardives est corrélée au schéma du traitement antipsychotique. Elles sont ainsi liées à la dose cumulative d'antipsychotique, à la dose quotidienne moyenne ainsi qu'à la durée du traitement antipsychotique. Ainsi, environ 5% des patients recevant un antipsychotique classique de façon prolongée développent chaque année des dyskinésies tardives (soit 25% sur 5ans) [3]. Les antipsychotiques atypiques sont théoriquement moins susceptibles de provoquer des dyskinésies tardives.

(D) TRAITEMENT

On peut espérer une amélioration progressive ou stabilisation de cette symptomatologie après plusieurs années si le traitement antipsychotique est arrêté ou diminué. Il n'existe pas de traitement spécifique des dyskinésies tardives. Dans le cas de dyskinésies très sévères, il est recommandé d'arrêter le traitement antipsychotique en cours si cela est possible, ou de favoriser l'utilisation de la clozapine [48], qui est un antipsychotique atypique n'entraînant pas de dyskinésies tardives [29].

B) AUTRES EFFETS INDESIRABLES

(1) EFFETS INDESIRABLES NEURO-VEGETATIFS

Les effets neurovégétatifs sont des effets anticholinergiques, dus au blocage des récepteurs muscariniques. En fonction de la localisation de ces récepteurs, on pourra observer des effets au niveau central ou périphérique. Les effets centraux potentiels sont l'hyperthermie, la confusion mentale, parfois un état sub-confusionnel, de possibles convulsions.

Les effets atropiniques périphériques que l'on peut observer sont la sécheresse de la bouche, la constipation, une dysurie ou au maximum une rétention urinaire (en cas d'hypertrophie ou adénome prostatique), et des troubles de la vision comme une mydriase, des troubles de l'accommodation, une augmentation de la pression intra-oculaire (glaucome).

(2) EFFETS INDESIRABLES NEURO-PSYCHIQUES

La sédation occasionnée par la prise d'antipsychotiques est due au blocage des récepteurs histaminiques H1 et des récepteurs alpha1-adrénergiques au niveau central, ainsi qu'à l'activité anticholinergique.

Les antipsychotiques peuvent avoir un effet dépressogène et majorer l'anxiété. L'indifférence psychomotrice, qui fait partie des critères de définition des neuroleptiques par Delay et Deniker, peut être considérée comme un effet indésirable, de même que l'apathie générée.

L'abaissement du seuil épileptogène est une conséquence commune à tous les antipsychotiques, mais à des degrés divers selon les molécules utilisées.

(3) EFFETS INDESIRABLES NEURO-ENDOCRINIENS ET METABOLIQUES

L'action anti-dopaminergique au niveau de la voie tubéro-infundibulaire peut être à l'origine d'une hyperprolactinémie, caractérisée par une aménorrhée ou dysménorrhée avec galactorrhée.

Le sujet masculin peut développer une gynécomastie, parfois avec galactorrhée.

Des troubles sexuels peuvent survenir, comme une diminution de la libido, une impuissance ou frigidité, une anorgasmie, une éjaculation tardive ou précoce.

La prise de poids s'explique par l'effet anti-histaminique (blocage des récepteurs H1), elle a lieu surtout en début de traitement et est réversible à l'arrêt du traitement.

Un autre trouble métabolique constaté est la modification de la tolérance glucidique, avec hyperglycémie et parfois développement d'un diabète. De même, les antipsychotiques peuvent entraîner un trouble du métabolisme des lipides avec une hyperlipidémie.

(4) EFFETS INDESIRABLES DIVERS/AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable particulièrement grave du fait de sa létalité élevée. C'est une complication d'un traitement antipsychotique qui n'est pas dose-dépendante. Elle associe une apparition ou augmentation des signes extrapyramidaux avec des troubles neurovégétatifs. Elle impose l'arrêt immédiat des antipsychotiques.

Parmi les autres effets indésirables des antipsychotiques, nous devons citer les effets cardiaques, avec des modifications du tracé d'électroencéphalogramme. L'augmentation de l'intervalle QT est particulièrement recherché du fait du risque d'évolution vers un trouble du rythme grave avec risque de décès.

La toxicité hématologique bénigne consiste en une leucopénie légère et transitoire avec une lymphocytose relative. Dans les cas plus graves, une agranulocytose peut se développer, notamment avec la clozapine, pour laquelle une surveillance biologique régulière est nécessaire.

Certains antipsychotiques ont des effets cutanés (photosensibilisation) et oculaires (cataracte).

Les complications digestives concernent l'hépatotoxicité, les nausées et vomissements, ou encore les complications secondaires aux effets anticholinergiques. Ainsi la sécheresse buccale favorise la survenue de caries dentaires et de parotidites, et l'atonie intestinale peut être à l'origine de fécalome et d'occlusion intestinale.

Le blocage des récepteurs alpha1-adrénergiques est à l'origine d'une hypotension orthostatique avec tachycardie réflexe.

5. IMPORTANCE DE LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES

Les effets indésirables neurologiques, et surtout la symptomatologie extrapyramidale (akathisie, akinésie, parkinsonisme) (cf chapitre I.A.4.a)), semblent constituer le handicap individuel et social le plus important [47]. Ils viennent mettre en péril l'observance de manière importante en renforçant la stigmatisation du patient [44], son vécu douloureux de la pathologie, ou en alimentant un délire de persécution ou d'empoisonnement [60]). Ceci était confirmé par l'étude de ROBINSON et al [70] portant sur les facteurs prédictifs d'un arrêt de traitement après un premier épisode aigu chez des patients souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif, qui montrait que le facteur le plus significatif était la présence de symptômes parkinsoniens pendant les 16 premières semaines de traitement.

Le risque d'aggravation de la pathologie est donc majoré par la survenue de ces effets indésirables. A court terme car ils peuvent aggraver eux-mêmes la symptomatologie psychiatrique [27], mais aussi car la mauvaise observance qui en découle peut être à l'origine de rechutes [83], de risques de passages à l'acte auto-agressifs [44] et hétéro-agressifs, et un accroissement du nombre d'hospitalisations [64].

En plus de ce risque d'excès de morbidité, mortalité, d'altération du pronostic de l'affection traitée et des surcoûts importants [25], la survenue de symptômes extrapyramidaux précoces augmenterait le risque de développer des dyskinésies tardives [75] [21]. Plusieurs stratégies existent pour diminuer ces effets indésirables neurologiques des antipsychotiques : agir directement sur le traitement antipsychotique en réduisant la dose, en limitant les prescriptions multiples, en changeant de molécules... Mais souvent le prescripteur est confronté à une impossibilité à diminuer ou changer de traitement, et il peut alors avoir recours à un correcteur des effets neurologiques indésirables des antipsychotiques.

Ainsi les correcteurs, en améliorant la tolérance, améliorent la qualité de vie, en favorisant l'observance, et en diminuant le risque de symptômes extrapyramidaux précoces donc de dyskinésies tardives.

Certains auteurs affirment une augmentation du risque de dyskinésies tardives avec une prescription au long cours de correcteurs [30]. En effet les correcteurs aggravent la symptomatologie des dyskinésies tardives, cependant il est difficile de savoir si la corrélation correcteurs-dyskinésies tardives est réellement liée aux correcteurs eux-mêmes ou bien aux symptômes extrapyramidaux pour lesquels ils sont prescrits (dont il est reconnu qu'ils augmentent le risque de dyskinésies tardives) [21].

Nous allons préciser ce que sont les correcteurs dans le prochain chapitre à travers un historique de ces molécules, une explication de leur mécanisme d'action puis une présentation des correcteurs commercialisés en France, de leurs effets indésirables puis des recommandations de prescription existantes à leur sujet.

1. HISTORIQUE

La première description de syndrome extrapyramidal lié aux antipsychotiques a été publiée en 1954 par Hans Steck dans les Annales Médico-Psychologiques [79], c'est-à-dire très peu de temps après la commercialisation de la chlorpromazine en 1952. Cependant leur signification a longtemps été débattue. S'agissait-il d'un témoin de l'efficacité de la molécule, comme l'a affirmé Denber « les agents sans effet physiologique ou toxique sont habituellement sans résultat thérapeutique dans les psychoses . La capacité d'induire un effet extrapyramidal est le sine qua non de l'efficacité thérapeutique » ?

Ce n'est qu'à la fin des années 60 que l'on a admis l'absence de corrélation entre efficacité de l'antipsychotique et survenue d'un syndrome extrapyramidal. Les effets extrapyramidaux ont alors été reconnus comme une des causes de mauvaise observance des traitements antipsychotiques. La conférence de consensus de 1994 [47] incite à « essayer par tous moyens de réduire les effets indésirables et en particulier neurologiques lorsqu'ils constituent la plainte principale ».

Pour cela, il existe plusieurs stratégies de prise en charge en fonction du patient, de sa symptomatologie psychiatrique ainsi que de l'effet indésirable neurologique présenté. Une réduction de la posologie de l'antipsychotique ou un changement de molécule antipsychotique peuvent être efficaces pour amener les effets indésirables, mais cela n'est pas toujours pertinent sur le plan clinique. Le thérapeute peut alors avoir recours à certaines molécules qui ont pour objectif de corriger cette symptomatologie neurologique indésirable induite par les antipsychotiques, dénommées « correcteurs ». Les correcteurs sont parfois appelés « antiparkinsoniens » en référence à leur action correctrice du syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques ou de leur indication dans le traitement de la maladie de Parkinson. La dénomination d'« anticholinergiques » est également utilisée, faisant référence à leur mécanisme d'action pharmacologique contre les effets indésirables extrapyramidaux, une action anticholinergique centrale, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

2. MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Au niveau pharmacologique, ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques centraux et périphériques à l'acétylcholine. Leur action est donc inhibitrice sur les neurones cholinergiques post-synaptiques. Ils vont avoir des effets anticholinergiques, tant au niveau central (les molécules passent la barrière hémato-encéphalique) que périphérique, de nombreux organes étant porteurs de récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, grâce auxquels le système nerveux végétatif, et notamment parasympathique, agit sur eux. Ces effets sont similaires à ceux de l'atropine, c'est pourquoi on parle également d'« atropiniques ».

Au niveau central, c'est l'inhibition au niveau du striatum qui explique l'effet antiparkinsonien. En effet, l'action des antipsychotiques, en créant une hypodopaminergie, va lever l'inhibition des neurones cholinergiques par la dopamine, générant une hyperactivité cholinergique striatale. Les correcteurs, par leur action antagoniste, inhibent à nouveau les neurones cholinergiques post-synaptiques.

Ils agissent sur les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine mais n'ont pas d'effets sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

Il semblerait également qu'ils interfèrent avec les antipsychotiques en abaissant leurs taux sanguins [8], et certains auteurs suggèrent qu'il s'agirait de l'un des modes d'action des correcteurs [12] [26].

Les autres effets de ces molécules, qu'ils soient au niveau central ou périphérique, ne sont pas recherchés. Il s'agit donc des effets indésirables propres des correcteurs.

3. LES DIFFERENTS CORRECTEURS

Il existe en France 3 molécules principales : la tropatépine, le bipéridène et le trihexyphénidyle, que l'on retrouve respectivement dans le LEPTICUR®, l'AKINETON®, puis dans l'ARTANE® et le PARKINANE®.

Le tableau ci-après présente ces molécules selon leurs indications, contre-indications, posologies, caractéristiques pharmacocinétiques et prix, à partir des données du dictionnaire Vidal [86].

	LEPTICUR® 10mg cp	LEPTICUR® 10mg inj	PARKINANE® 5mg gél LP et PARKINANE® gél LP 2mg	ARTANE® 2mg cp et ARTANE® 5mg cp	ARTANE® solution buvable à 0.4%	ARTANE® solution injectable à 10mg	AKINETON® LP 4mg cp
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Tropatépine		Trihexyphénidyle				Bipéridène
Indications	Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.	Correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques.	Maladie de Parkinson. Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques..				
Contre-indications	Allergie/ sensibilité connue à l'un des constituants de ce médicament						
	Risque de glaucome par fermeture de l'angle						
	Cardiopathies décompensées						
	Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrostatiques						
				Hypersensibilité ou intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).			Enfant de moins de 15 ans.
Pharmacocinétique	Elimination urinaire						plateau de concentration dont la maximale (0,7 ng/ml) est atteinte au bout de 10 h après administration orale
Prix	3,63 euros (30 comprimés LEPTICUR®).	3,60 euros (1 ampoule LEPTICUR®).	1,65 euros (50 comprimés à 2 mg). 1,65 euros (20 comprimés à 5 mg).	1,65 euros (50 comprimés à 2 mg). 1,65 euros (20 comprimés à 5 mg).	2,79 euros (solution buvable 30 ml).	4,74 euros (solution injectable, 5 amp).	2,83 euros (30 comprimés).

Tableau 1 : Caractéristiques des différents correcteurs d'après le dictionnaire Vidal [86]

D'après le « Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment »[72], le pic plasmatique de trihexyphénidyle est atteint en 2-3h après administration orale, avec une durée d'action de 1 à 12h. D'après cette source, tous les correcteurs ont une efficacité similaire pour traiter un syndrome parkinsonien.

4. EFFETS INDESIRABLES

Au niveau central, les correcteurs agissent au niveau du striatum, à l'origine de l'effet thérapeutique recherché, mais aussi au niveau cortico-hypocampique. L'effet anticholinergique au niveau cortico-hypocampique serait la cause des troubles de la mémoire et des syndromes confusionnels, surtout lors d'utilisations au long cours chez des personnes âgées ayant une polymédication (majorant le risque d'interactions médicamenteuses).

Au niveau périphérique, les effets anticholinergiques observés sur le système nerveux autonome sont les effets observés avec tous les médicaments atropiniques : les troubles de l'accommodation, la diminution des sécrétions salivaires, lacrymales et digestives, ainsi que la diminution du péristaltisme digestif, des troubles de la conduction si une cardiopathie préexiste, des troubles mictionnels.

Ces effets indésirables sont moins marqués qu'avec de l'atropine mais ils sont fréquents, et dose-dépendant.

L'interaction des correcteurs avec les antipsychotiques augmente l'activité anticholinergique de ces derniers [8]. Par ailleurs, des interactions médicamenteuses ont lieu avec toutes les molécules ayant une activité anticholinergique, telles que les tricycliques et tétracycliques, et les inhibiteurs de la monoamine oxydase. Le risque de ces interactions est une majoration des effets anticholinergiques, pouvant dans le pire des cas provoquer une intoxication anticholinergique.

L'usage au long cours des correcteurs favoriserait également la survenue de dyskinesies tardives, même si ceci est controversé [84] [13] [85].

Un autre effet indésirable à prendre en compte avec les correcteurs est le risque d'usage détourné de ces molécules. Le potentiel d'abus du trihexyphénidyle a été décrit pour la première fois en 1960 chez une jeune femme traitée pour un torticolis sévère [14]. Par la suite, un usage détourné a été constaté dans deux types de population. La première est constituée de patients psychotiques traités par antipsychotiques, à la recherche d'une diminution des effets négatifs propres à la pathologie et des effets indésirables extra-pyramidaux. La deuxième est constituée par des jeunes, plutôt de sexe masculin, et polyconsommateurs [57]. Les effets recherchés sont principalement l'euphorie et un effet psychostimulant [77]. Le trihexyphénidyle serait le premier anticholinergique concerné par l'abus car il est le plus stimulant [72] [57], suivi par le bipéridène et enfin la tropatépine (au sujet de laquelle très peu de données existent car elle n'est commercialisée qu'en France).

5. RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

	EI de survenue précoce			Dyskinésies Tardives
	Syndrome hyperkinétique	Dystonie aiguë	Syndrome parkinsonien	
Haute Autorité de Santé (HAS)[47]	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP</p> <p>Si inefficacité, propranolol est le plus efficace</p>	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP</p> <p>Si inefficacité, un correcteur peut être utilisé</p>	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP</p> <p>Si inefficacité, un correcteur peut être utilisé</p>	<p>Prévention : de moindres doses de neuroleptiques entraînent moins de dyskinésies tardives</p>
Canadian Psychiatric Association (CPA) [4]	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP atypique</p> <p>Si insuffisant, utiliser une benzodiazépine ou un bêta-bloquant</p>	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP atypique</p>	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP atypique</p>	<p>Pas de traitement formellement indiqué fondé sur les preuves, privilégier la prévention</p>
American Psychiatric Association (APA) [52]	<p>diminution de la dose ou switch pour un AP avec moindre risque d'akathisies</p> <p>bêta-bloquants faible dose (par exemple propranolol 30-90mg/j)</p> <p>les benzodiazépines sont efficaces pour diminuer la symptomatologie</p> <p>- en contraste, efficacité limitée des correcteurs</p>	<p>bonne réponse aux correcteurs</p> <p>leur administration intraveineuse a une efficacité plus rapide qu'orale</p> <p>- prévention de la récurrence par des correcteurs per os pendant une courte période</p>	<p>si traitement par AP classique, diminuer la dose, si inefficace, le changer pour un AP atypique</p> <p>- les correcteurs diminuent la sévérité des symptômes parkinsoniens mais ont des effets indésirables propres : éviter les doses excessives et l'usage chronique de ces agents</p>	<p>si traitement par AP classique, changer pour un AP atypique ou diminuer la dose</p> <p>- pas de données convaincantes dans les études actuelles pour suggérer l'une de ces molécules dans le traitement des dyskinésies tardives : benzodiazépines, agents anticholinergiques, bloqueurs de canaux calciques, agonistes de l'acide gamma-aminobutyrique, acides gras essentiels, oestrogènes, insuline</p>
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [1]	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP</p> <p>administration orale de bêta-bloquants (par exemple propranolol 30-90mg/j)</p> <p>-administration orale de benzodiazépines</p> <p>essai d'un antiparkinsonien anticholinergique ou d'un agent anti-histaminique</p> <p>administration de vitamine B6</p> <p>- administration de trazodone</p>	<p>- administration d'antiparkinsonien anticholinergique per os ou intraveineux, répéter la procédure après 30 minutes si nécessaire</p>	<p>Diminution dose d'AP ou changement pour un autre AP, privilégier un AP atypique</p> <p>- administration orale d'antiparkinsonien anticholinergique</p>	<p>changement d'antipsychotique pour la clozapine</p> <p>administration de vitamine E</p> <p>ECT</p> <p>stimulation cérébrale profonde (cas sévères)</p> <p>- pallidotomie (traitement de dernier recours dans des cas extrêmement sévères)</p>

Tableau 2 : Synthèse des recommandations de bonnes pratiques concernant la prise en charge des effets indésirables neurologiques induits par les antipsychotiques

Les recommandations s'accordent sur une **diminution de la dose ou un changement d'antipsychotique**[1] [47] [4] [52] pour tous ces effets indésirables.

Pour les akathisies, un **bêta-bloquant** [52] [4] [1] [47] ou une **benzodiazépine** [52] [4] [1] peuvent s'avérer efficaces.

Les **correcteurs** peuvent être utilisés en cas de syndrome parkinsonien [52] [1], et surtout en cas de dystonie aiguë [52] [1] [47].

Pour les dyskinésies tardives, les recommandations semblent plus divergentes, mais elles s'accordent sur l'importance de la prévention [47] [4].

Certaines recommandations abordent la question d'un traitement prophylactique par les correcteurs. La Haute Autorité de Santé (HAS), dans le Guide Affection Longue Durée sur les Schizophrénies [41] ainsi que dans la Commission de la Transparence pour le LEPTICUR® [40] précise que la prescription des correcteurs ne doit pas être systématique, d'autant qu'il existe un risque de mésusage. Les recommandations de la CPA [4], de l'APA [52], et de The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) [48], précisent que les correcteurs ne sont habituellement pas recommandés avec l'usage des antipsychotiques de seconde génération. En cas d'utilisation d'antipsychotiques de première génération, l'utilisation des correcteurs en prophylaxie d'effets extrapyramidaux doit se faire au cas par cas, selon les antécédents d'effets extrapyramidaux, des caractéristiques de l'antipsychotique prescrit, et autres facteurs de risque pour les effets indésirables extra-pyramidaux et effets indésirables anticholinergiques [51] [48] [4] [52].

La WFSBP [1] se distingue par la préconisation de mesures préventives autres qu'une prophylaxie par correcteur: la sélection d'un antipsychotique moins pourvoyeur de symptômes extrapyramidaux, l'instauration du traitement antipsychotique à faible dose puis l'augmentation de la dose d'antipsychotique progressivement et par paliers.

Seules les recommandations de l'APA concernant le traitement des patients schizophrènes, publiées en 2004 et réactualisées en 2010 [52], précisent de réévaluer la pertinence de la prescription des correcteurs après la phase aiguë ou lors d'un changement de dose d'antipsychotique. En cas de diminution de la dose de l'antipsychotique, le traitement correcteur peut ne plus être nécessaire ou bien à des doses inférieures. C'est également ce que préconise La Commission de la Transparence de la HAS pour le LEPTICUR®[40] : « une réduction de la dose ou un arrêt progressif peut être proposé si le patient ne présente plus de symptômes extrapyramidaux après une quinzaine de jours de traitement. Il pourra être réintroduit en cas de réapparition des symptômes ».

Les recommandations de la NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [63] citent la survenue des effets indésirables extrapyramidaux mais ne précisent pas de conduite à tenir thérapeutique et ne mentionnent pas les correcteurs.

Il est important de prendre en charge les effets secondaires neurologiques des antipsychotiques. En effet, l'amélioration de la tolérance est capitale pour le maintien au long cours du traitement... Nous avons vu l'importance d'une bonne prise en charge des effets indésirables neurologiques des antipsychotiques pour l'amélioration de la qualité de vie des patients (cf chapitre I.A.5). En effet, la mauvaise tolérance peut être considérée comme la raison principale expliquant une mauvaise adhésion au traitement [70] [44]. Et en plus d'être stigmatisants et de remettre en cause l'observance du traitement, pourtant particulièrement nécessaire en psychiatrie, les effets indésirables neurologiques induits par les antipsychotiques risquent d'aggraver la symptomatologie psychiatrique [27].

Les données épidémiologiques concernant les effets indésirables neurologiques des antipsychotiques sont disparates. La conférence de consensus de 1994 de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale [47] évaluait la prévalence des signes neurologiques induits par les antipsychotiques entre 15 à 20% des patients traités par antipsychotiques. Ces taux publiés par le jury de la Conférence proviennent d'une synthèse des bases scientifiques présentées publiquement par des experts sur le sujet de la conférence. Ce taux d'effets indésirables neurologique est bas comparé à d'autres données de la littérature qui rapportent une prévalence plus proche de 60%, comme JANNO et al. [42] qui retrouvaient en 2004 une prévalence de 62% , VAN HARTEN, 1996 [38] de 73% ou encore MCCREADIE, 1992 [56] de 56%. (cf chapitre I.A.4.a)

Parmi les instances internationales émettrices de recommandations de bonnes pratiques professionnelles, la HAS, l'APA et la WFSBP [52] [1] [47] s'accordent sur la nécessité de réserver la prescription de correcteurs comme stratégie de 2^{ème} ligne chez les patients présentant des effets indésirables neurologiques de survenue précoce, dyskinésie aiguë ou syndrome parkinsonien. La stratégie préconisée en 1^{ère} ligne étant la diminution de la posologie de l'antipsychotique employé (cf chapitre I.B.5). La réévaluation des prescriptions de correcteurs après une quinzaine de jours de traitement [52] et l'abandon de l'usage prophylactique de correcteurs en systématique sont également rappelés [41] [51] [48] [4] [52].

Il semble licite d'attendre que le taux de patients traités par correcteurs conjointement à leur traitement antipsychotique soit proche du taux de patients présentant des effets indésirables neurologiques sous antipsychotiques. Nous pourrions donc théoriquement nous attendre à un taux proche de 60% de patients sous correcteurs, voire même inférieur puisque certains effets indésirables neurologiques ne relèvent pas d'une prescription de correcteur (akathisies, dyskinésie tardives). Cependant en se basant sur le taux de 20% d'effets indésirables annoncé par la conférence de consensus, le taux d'utilisation de correcteur attendu serait bien moindre. Plusieurs équipes se sont penchées sur le volume de prescription de correcteurs dans les hôpitaux français et internationaux dans la littérature

En 2004, les français BRET et al. [17] retrouvent une co-prescription antipsychotique/correcteur dans 40,9% des ordonnances analysées au sein de 13 établissements hospitaliers

français. Ils notent également une fréquence de prescription proportionnelle au nombre d'antipsychotiques prescrits avec une prescription de correcteur associé dans un tiers des cas lorsque le patient est traité par monothérapie, dans deux tiers des cas lorsque le nombre d'antipsychotiques est supérieur à 3. Cette étude montrait un recours aux correcteurs encore important en 2004, même avec les antipsychotiques atypiques. La proportion de co-prescriptions de correcteurs avec les antipsychotiques atypiques était semblable à celle relevée lors de la précédente enquête PIC menée en 2001 [16].

L'étude de COHEN et al. à l'Hôpital Ste Anne de Paris [24] montre un taux de 39,4 % de patients traités par antipsychotiques qui sont également sous correcteurs, taux qui est sensiblement équivalent à celui de BRET et al. Pour expliquer ces chiffres largement supérieurs à ceux que l'on pourrait attendre, les auteurs formulent l'hypothèse d'un défaut de connaissances des professionnels de santé au sein de leur établissement, puis proposent une campagne de formation des professionnels au maniement des correcteurs.

Des taux similaires sont retrouvés dans les enquêtes menée par ORHON-MENARD et al. [65] au Centre Hospitalier Saint-Egrève en 2003 et DUBOIS et al.[28] de l'hôpital EPSM Charcot à Caudan, avec respectivement 48% et 41% de co-prescription antipsychotique/correcteur parmi les prescriptions d'antipsychotiques. Ces deux études font également le constat comme BRET et al. [17] d'une plus grande fréquence de cette association avec des antipsychotiques classiques, mais aussi d'une fréquence proportionnelle au nombre d'antipsychotiques prescrits.

D'autres données qui n'ont pas fait l'objet de publication mais que nous avons obtenues plus récemment par le réseau Pharmaciens Information Communication (PIC) confirment un taux de co-prescription correcteur/antipsychotique qui semble s'approcher de 40% pour la plupart des hôpitaux l'étendue de la problématique des prescriptions importantes de correcteurs. Des co-prescriptions correcteur/antipsychotique étaient retrouvées à hauteur de 38%, 41% et 46% des ordonnances analysées respectivement dans un hôpital du Sud-Ouest de la France en 2013, un hôpital en Bretagne en 2010 et un hôpital en Normandie en 2013

L'équipe de GEORGET et al. du centre hospitalo-universitaire de Nancy [34] s'est interrogée sur l'adéquation entre les prescription de correcteurs et les recommandations à ce sujet. L'étude de 67 dossiers de patients ayant une co-prescription de correcteur et d'antipsychotiques suggérait que l'application stricte des recommandations officielles s'avérait délicate dans certaines situations cliniques, cependant les écarts observés pouvaient suggérer une insuffisance de connaissance des recommandations par les prescripteurs. Cette enquête a également abouti à la rédaction d'un protocole d'aide à la prescription des correcteurs.

Au niveau international, les proportions de patients sous correcteurs semblent similaires (MCCREADIE et al.[56] rapportent un taux de 29% en Ecosse, MUSCETTOLA et al. [62] de 43.8% en Italie, 57.5% dans le *Schizophrenia international suicide prevention trial* [23]).

La proportion de patients ayant une co-prescription d'antipsychotique et de correcteur sur la totalité des patients hospitalisés semble s'approcher de 40% pour la plupart des

hôpitaux. L'hypothèse la plus souvent évoquée pour expliquer ces chiffres était un défaut de connaissance de la part des professionnels de santé au sujet des correcteurs et de leurs recommandations, et plusieurs équipes ont mis en place des campagnes d'information suite à leur enquête [24] [28] [34]. Cependant cet écart retrouvé avec le taux de 20% énoncé dans la conférence de consensus n'est peut-être pas imputable uniquement à un manque de formation des prescripteurs. Soit ce taux n'est pas une valeur de référence adéquate, d'autant qu'il s'agit d'un taux d'effets indésirables neurologiques et non de patients ayant un correcteur. Soit les taux plus élevés constatés par divers auteurs reflètent les difficultés, dans la pratique, à appliquer strictement les recommandations, comme le démontrent GEORGET et al. [34].

En 2014, le constat que le LEPTICUR était le médicament le plus prescrit au sein du Centre Hospitalier Gérard Marchant (CHGM) de Toulouse a donné lieu à la constitution d'un groupe d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Les EPP ont pour objectif d'améliorer la qualité des soins en uniformisant les pratiques professionnelles selon les données de la science [39]. L'objectif de cette EPP était d'objectiver les pratiques professionnelles, d'améliorer les connaissances sur les effets indésirables neurologiques des antipsychotiques et sur le maniement de correcteurs.

L'enquête réalisée au CHGM en 2014 [66] faisait état d'une prescription de correcteur chez 55.6% des patients traités par antipsychotiques, ce qui est là encore supérieur au chiffre attendu et supérieur aux chiffres retrouvés dans d'autres hôpitaux français. Dans plus de la moitié des cas, le patient était sous correcteur depuis plus de 3 mois, ce qui pouvait nous suggérer une insuffisance de réévaluation des prescriptions de correcteurs. Cette EPP a conduit à l'élaboration d'une plaquette d'information qui a été présentée dans les différents services par les participants au groupe EPP. Cette plaquette a été réalisée sur le modèle de celle réalisée par l'équipe de l'hôpital Ste Anne à Paris [24].

Nous avons cherché à expliquer ces forts taux de prescription à partir de 3 questionnements :

- 1/ Les prescriptions de correcteurs sont-elles inadaptées du fait d'un mauvais usage par les prescripteurs ?
- 2/ Quelles sont les caractéristiques cliniques perçues par les prescripteurs induisant la prescription de correcteurs ?
- 3/ Quels sont les facteurs cliniques associés aux prescriptions de correcteurs au long cours ?

Pour tenter de répondre à ces questionnements, nous avons donc élaboré 3 études au CHGM :

- 1/ Une étude de l'impact de la diffusion d'une plaquette d'information sur l'utilisation et la prescription de correcteurs
- 2/ Une étude descriptive et comparative de patients avec ou sans correcteurs

3/ Une étude descriptive et comparative de patients sous correcteurs au long cours (depuis plus de 5 mois)

III. 1ERE ETUDE : ETUDE DE L'IMPACT DE LA DIFFUSION D'UNE PLAQUETTE D'INFORMATION SUR L'UTILISATION ET LA PRESCRIPTION DE CORRECTEURS AU CHGM

A. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact de la diffusion auprès des professionnels du CHGM d'une plaquette d'information rappelant le bon usage des correcteurs sur les volumes d'utilisation et la prescription de ces molécules.

B. MATERIEL ET METHODE

1. PARAMETRE RECUEILLIS

Deux paramètres ont été mesurés :

- Tout d'abord le **volume d'utilisation de LEPTICUR® 10 mg et de PARKINANE® 5 mg**, en nombre de comprimés délivrés par la pharmacie du CHGM par mois par unité d'hospitalisation, chiffre obtenu grâce au logiciel de gestion des stocks pharmaceutiques MAGH2. Ces mesures ont été réalisées 7 mois avant et 5 mois après l'intervention, soit de juillet 2016 à juin 2017. Seules ces 2 spécialités ont été analysées au regard des très faibles prescriptions d'ARTANE®, de PARKINANE® LP 2mg et d'AKINETON® au CHGM.
- Puis le taux de prescriptions de correcteurs associées à la prescription d'antipsychotiques avant l'intervention et 5 mois après.

2. DESCRIPTION DE L'INTERVENTION : DIFFUSION D'UNE PLAQUETTE D'INFORMATION SUR L'USAGE DES CORRECTEURS

1/ Public ciblé

Tous les médecins exerçant dans les unités intra hospitalières pour adultes du CHGM, hôpital psychiatrique public régional, soit 40 médecins dont 36 psychiatres et 4 médecins généralistes ont été recensés. Ces praticiens appartenaient à 15 unités dont 10 unités d'admission et 5 unités de suite. Ils ont été informés par mail que des présentations concernant les correcteurs allaient avoir lieu dans tous les services lors des réunions cliniques hebdomadaires.

2/ Contenu de l'information délivrée

L'information a été délivrée sous la forme d'un support écrit (reproduit ci-après) et d'un support informatique Powerpoint présentant le support écrit.

Effets indésirables neurologiques des antipsychotiques

Signes cliniques

Dyskinésies aiguës

Tête et cou :

Crises oculogyres (rotation des yeux) - Trismus
Plafonnement du regard - Blépharospasme (dignement des yeux) - Protrusion de langue - Troubles de la déglutition - Torticolis

Tronc et membres :

Contractures ou Spasmes musculaires - Crampes - Opisthotonos

Syndrôme parkinsonien

Hypomimie - Ralentissement moteur - Perte des mouvements automatiques - Akinésie - Hypertonie - Tremblements lents de repos

Akathisie

Akathisie (incapacité à rester dans une même position) - Tasikinésie (démarche)

Dyskinésie tardives

Mouvements anormaux involontaires répétitifs et sans but :

- **Syndrôme bucco-linguo-masticateur (rabbit syndrome) :** Mâchonnements - Grimace - Mouvements vermiculaires de la langue - Claquement de langue - Claquement des lèvres
- **Syndrôme axial et périphérique :** Mouvements choréo-athétosiques (amples et incontrôlables) - Dysphagie - Dysphonie

Les correcteurs anticholinergiques

Des effets indésirables propres

Règle ABCD :

- Trouble de l'Accommodation
- Bouche sèche
- Constipation, Confusion
- Dysurie

2 indications spécifiques

- Dyskinésie aiguë
- Syndrôme parkinsonien

2 non indications

- Akathisies
- Dyskinésies tardives

3 contre-indications

- Glaucome à angle fermé
- Adénome prostatique
- Cardiopathie décompensée

- Un traitement à réévaluer à 14 jours.
- Il n'existe pas de protocole établi pour le sevrage progressif du traitement.



Prise en charge des effets neurologiques induits par les antipsychotiques



Elaboré en novembre 2016 par le groupe EPP Correcteurs

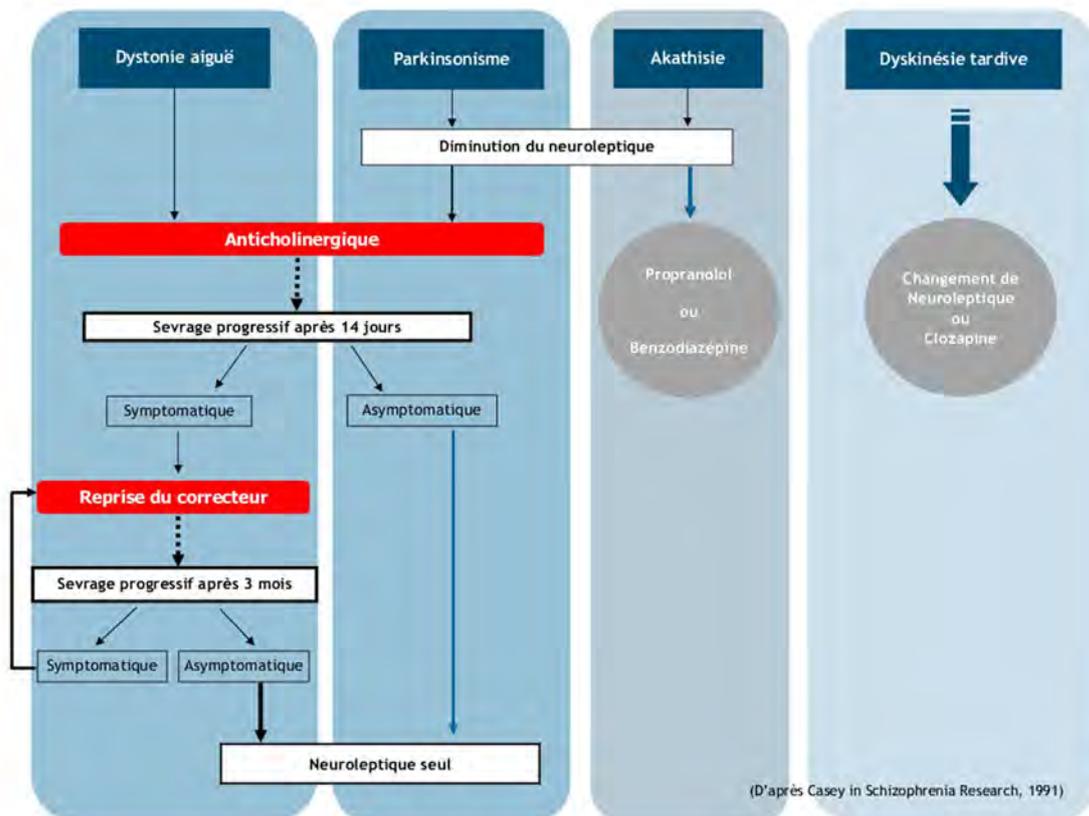


Figure 4 : Plaquette d'information sur les correcteurs diffusée sur le CHGM

3/ Modalités de diffusion de l'information

Les participants au groupe d'EPP de réflexion sur l'usage des correcteurs au CHGM (cf chapitre II) se sont constitués en binômes dont un médecin. Ces binômes ont présenté le support Powerpoint au cours d'un temps de réunion clinique dans chacun des services ciblés. De cette façon l'intervention touchait à la fois les prescripteurs mais aussi plus largement les autres professionnels intervenant auprès des patients de l'unité.

Plusieurs exemplaires de la plaquette d'information ont été déposés dans les salles de soins de chaque service après la présentation orale afin de permettre une disponibilité et une accessibilité de l'information à tous les professionnels de l'unité, tant médecins qu'infirmiers, aides-soignants, etc...

Sur les 40 médecins ciblés, seuls 32 ont effectivement assisté à la réunion clinique de leur unité le jour de l'intervention du binôme EPP. L'information a été adressée par mail aux 8 médecins absents, nous leur avons ensuite demandé confirmation de la lecture et de la compréhension de la plaquette, seuls 3 ne nous ont pas répondu.

3. DEROULEMENT DE L'ETUDE

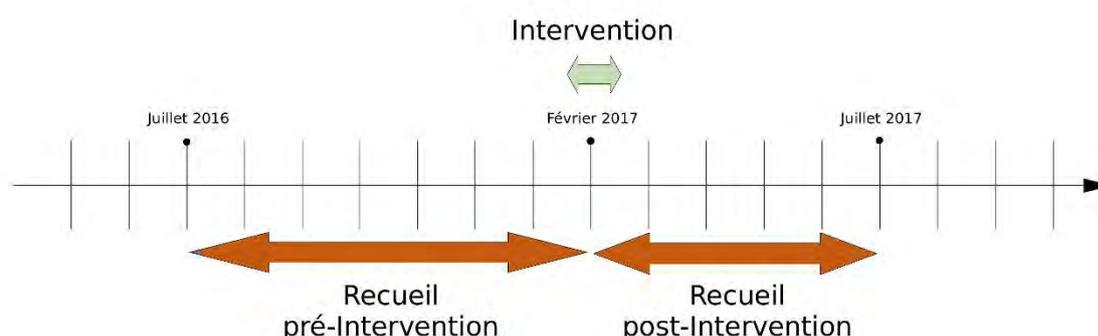


Figure 5 : Déroulement chronologique de la première étude

4. ANALYSE DES DONNEES

Les tests ont été réalisés sur la différence des moyennes des résultats avant et après l'intervention. Nous avons testé la normalité de la distribution de nos résultats par le test de Shapiro-Wilk, celle-ci étant confirmée, nous avons réalisé un test de Student pour tester si la différence est 0 avec un niveau de risque de $\alpha = 0.05$. Nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique R.

C. RESULTATS

1. 1^{ER} PARAMETRE : VOLUME D'UTILISATION DE LEPTICUR® 10 MG ET DE PARKINANE® 5 MG

1/ Volume toutes unités confondues avant et après intervention

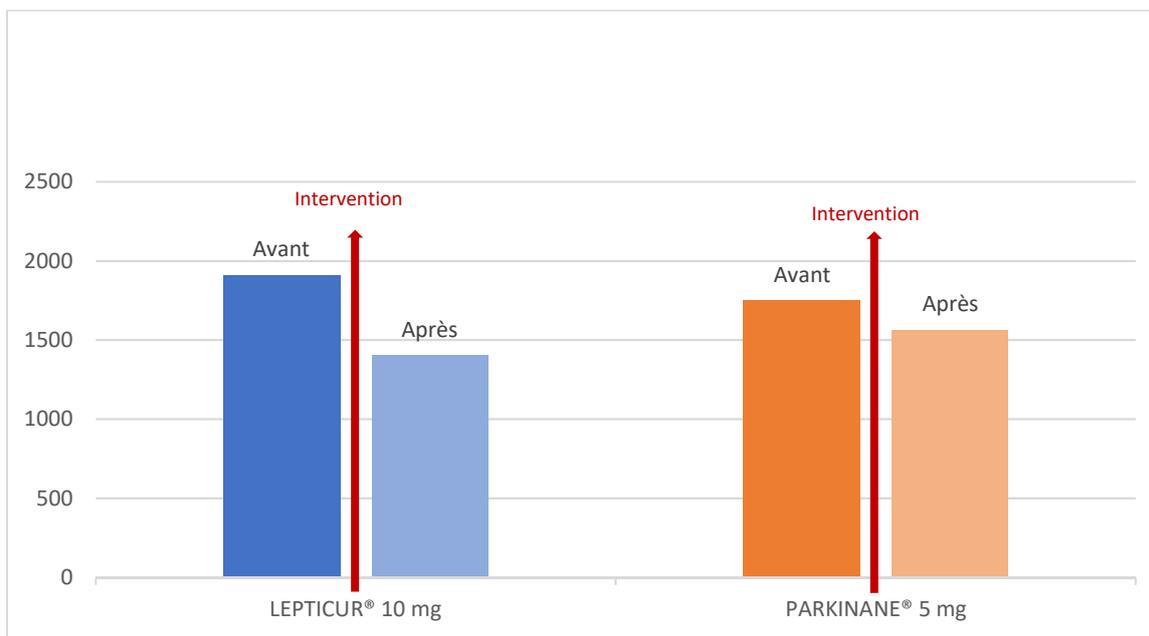


Figure 6 : Comparaison des moyennes du nombre de comprimés dispensés mensuellement toutes unités confondues avant et après l'intervention

2) Volumes en fonction du type d'unité (admission ou suite)

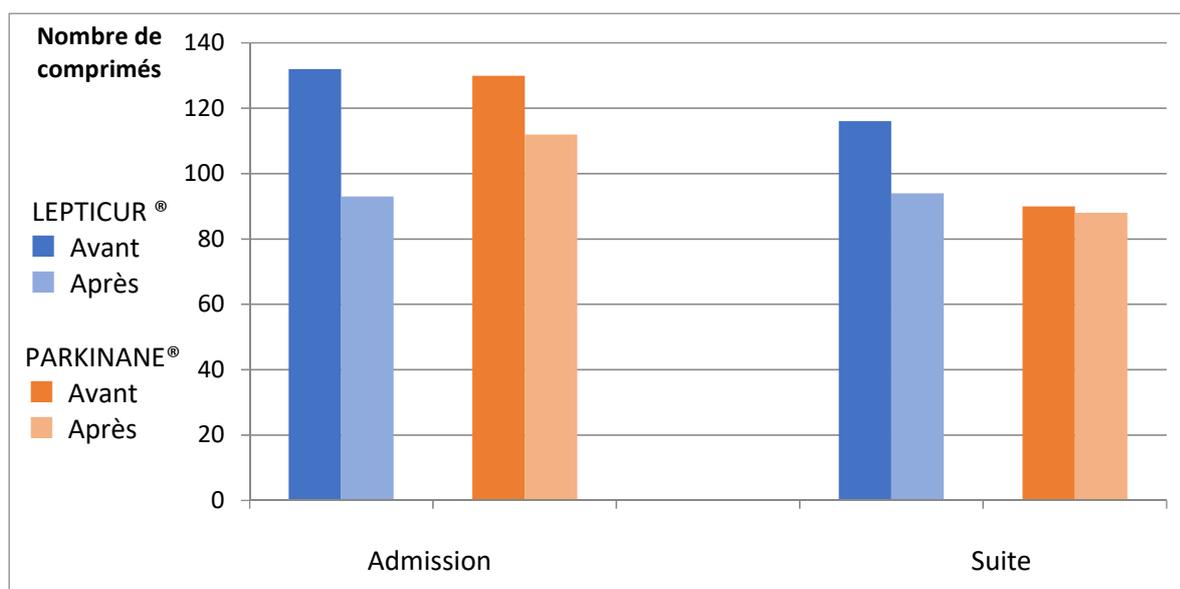


Figure 7 : Evolution des consommations mensuelles moyennes par molécule et par type d'unité (d'admission ou de suite), avant et après intervention

3/ Volumes unité par unité avant et après intervention

Nombre de comprimés délivrés en moyenne par unité et par mois	Avant intervention	Après intervention	
LEPTICUR®	127.4	93.56	P=0.01252
PARKINANE®	116.7	104.2	P=0.2373

Tableau 3 : Nombre de comprimés délivrés en moyenne par unité et par mois avant et après intervention

2. 2^{EME} PARAMETRE : TAUX DE PRESCRIPTIONS DE CORRECTEURS ASSOCIEES A LA PRESCRIPTION D'UN ANTIPSYCHOTIQUE

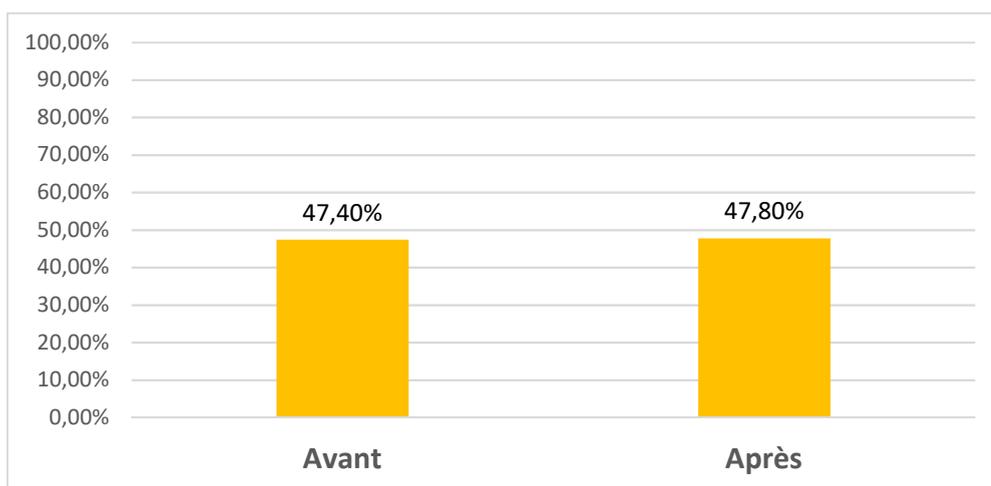


Figure 8 : Comparaison du taux de prescriptions de correcteurs associées aux antipsychotiques avant et après l'intervention

Nous avons utilisé 2 méthodes de mesures différentes de l'impact de notre campagne d'information auprès des prescripteurs de correcteurs au CHGM : la mesure du nombre de comprimés distribués dans les unités et la mesure du nombre de prescriptions. Seule l'analyse du volume de comprimés distribués nous a permis de constater l'efficacité de notre intervention, montrant une diminution de la posologie des correcteurs lorsque les professionnels de santé étaient sensibilisés au bon usage de ces molécules. La comparaison des taux de prescription de correcteurs avant et après notre intervention, sans préjuger de leur posologie, n'ayant, quant à elle, pas montré de différence, témoignant des limites de cette méthodologie.

Tous les correcteurs n'ont pas été impactés de la même façon, la quantité de LEPTICUR® utilisée au CHGM ayant diminué tandis que celle du PARKINANE® est restée stable. Pourquoi une telle différence ? Les volumes de LEPTICUR® et de PARKINANE® utilisés préalablement à l'intervention sont comparables (moyennes respectives de 1911 et 1751 comprimés délivrés mensuellement), mais leur usage est-il vraiment identique ?

Tout d'abord, les indications du PARKINANE® sont plus larges que celles du LEPTICUR®. Outre son indication dans les effets secondaires neurologiques des antipsychotiques il a également une Autorisation de Mise sur le Marché pour la maladie de Parkinson. Nous avons donc peut-être comparé un groupe de patients traités par LEPTICUR® pour des effets secondaires d'antipsychotiques avec un groupe de patients traités par PARKINANE au sein duquel seraient mélangés des patients sous antipsychotiques et des parkinsoniens chez qui le PARKINANE est un traitement au long cours. Il s'agit d'un biais méthodologique que nous ne pouvons exclure. En effet, notre recueil de données a été réalisé avec les registres de la pharmacie et non les dossiers médicaux des patients recevant les traitements.

Le PARKINANE® serait la molécule anticholinergique la plus stimulante et par conséquent la plus à risque d'abus et de dépendance [72] [57]. On peut dès lors suspecter des difficultés plus importantes à arrêter le PARKINANE® que le LEPTICUR® du fait de l'échec des tentatives d'arrêt.

Du fait de cette possibilité de mésusage, les prescripteurs sont-ils moins enclins à prescrire cette molécule en première intention ? Dans ce cas, l'on peut imaginer qu'ils la réservent, en 2nde ligne, aux patients qui présentent une forme de « résistance » au LEPTICUR®, chez qui des effets secondaires neurologiques persistent malgré le correcteur. De ce fait, il deviendrait là encore plus difficile d'interrompre un traitement par PARKINANE® qu'un traitement par LEPTICUR®.

La littérature fournit des taux de prescriptions de correcteur associé aux antipsychotiques variables selon les études et les établissements, évoluant en France entre 38 et 48 % des prescriptions d'antipsychotique. BRET et al. [17] retrouvent en 2004 un taux de 40,9%, COHEN et al. [24] de 39,4 % en 2007, DUBOIS et al.[28] de 41%, et ORHON-MENARD et al. [65] de 48% en 2003. Notre taux de 47% se situe dans la partie haute de cette fourchette.

Le taux de prescription de correcteur associé à la prescription d'antipsychotique n'a pas été modifié par notre intervention. Cependant notre méthodologie ne nous permet pas de différencier les prescriptions systématiques et les prescriptions si besoin de correcteur. Ainsi, si les modalités de prescription ont été modifiées après notre intervention, alors notre taux de co-prescription antipsychotique + correcteur n'est qu'artificiellement stable tandis qu'en réalité les prescriptions systématiques de correcteur ont peut-être diminué.

D'autres équipes se sont intéressées à l'impact de la diffusion de bonnes pratiques de prescription sur les taux de co prescription de correcteur et d'antipsychotique et retrouvent elles-aussi un faible impact de leur intervention.

BENICHOU et al, en 2011 [10], ont conduit une étude selon un protocole similaire, analysant l'impact d'une campagne d'information sur les taux de prescriptions conjointes de correcteur et d'antipsychotiques à l'hôpital Ste Anne de Paris. Ils obtiennent un taux de 39% avant intervention, et 36% après, ce qui reste largement inférieur à nos résultats. Les auteurs concluent que la diffusion de recommandations de bonne pratique ne suffit pas à améliorer la qualité des soins. Ils proposent que les prescripteurs auto-évaluent régulièrement leurs pratiques grâce à des indicateurs de suivi.

GLIKMAN et al. en 1999 [35] ont étudié l'impact de la conférence de consensus « stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques » sur les prescriptions d'une population de 2407 patients schizophrènes avant l'émission des recommandations et 2 ans après. Ils retrouvent une diminution du nombre de polythérapies antipsychotiques mais une augmentation du taux de prescription de correcteurs qui passe de 48 à 54%, ce qui est cette fois supérieur au taux de coprescription de 47% retrouvé au CHGM. Là encore, les auteurs concluent que la diffusion large, aux professionnels concernés, des recommandations n'est pas à elle seule suffisante pour engendrer un changement des pratiques professionnelles.

Il nous semble effectivement qu'un accompagnement plus rapproché du changement des pratiques de prescription des correcteurs pourrait avoir plus d'impact, par exemple en diffusant les recommandations à plusieurs reprises, et en autonomisant les prescripteurs dans la vérification de leur application

SEGONDS et al., en 1998 [74] ont réalisé une étude dans notre établissement. Après une sensibilisation préalable des professionnels de santé sur l'usage des correcteurs d'après les recommandations, elle consistait en un recueil sur 10 mois de chaque nouvel effet indésirable neurologique au sein de 2 unités seulement. Cela permettait à l'équipe pharmaceutique en charge de l'étude d'être présente toutes les semaines lors des réunions cliniques afin de maintenir le dynamisme du travail, et de présenter des résultats intermédiaires. Les diminutions de consommations de correcteurs avaient été nettes dans les deux unités avec respectivement pour l'unité d'admission et pour l'unité de soins de suite 45% et 29% de diminution. La proportion de patients sous correcteurs dans ces 2 services étaient passées de 61% avant l'étude à 24% à l'arrêt des recueils.

En ciblant nos interventions de sensibilisation aux recommandations de bonne pratique de prescription des correcteurs auprès des prescripteurs, nous avons négligé les présentations aux autres professionnels de santé, et plus spécifiquement les infirmiers, peu présents lors des réunions cliniques mais qui nous semblent jouer un rôle important dans la dispensation de médicaments comme les correcteurs, notamment lorsqu'ils sont prescrits en « si besoin ».

Les prescriptions de correcteurs dépendent des pratiques des prescripteurs mais également des caractéristiques cliniques des patients. Les études suivantes se sont donc intéressées aux déterminants cliniques pouvant influencer les prescriptions de correcteurs.

IV. 2EME ETUDE : ETUDE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE DE PATIENTS AVEC OU SANS CORRECTEURS AU CHGM

A. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude était de comparer 2 groupes de patients traités par antipsychotiques avec ou sans correcteur associé afin de déterminer les caractéristiques cliniques liées à la prescription de correcteurs.

B. MATERIEL ET METHODE

1. CRITERES D'INCLUSION

Patients bénéficiant d'un traitement antipsychotique hospitalisés dans une unité adulte d'admission ou de suite du CHGM le 13/01/2017.

Critères de non inclusion :

- Dossier médical informatisé non consultable
- Patient ayant une prescription d'AP ponctuelle et non systématique

2. PARAMETRES RECUEILLIS

Nous avons effectué les relevés des paramètres suivants dans les dossiers médicaux informatisés du CHGM des patients sélectionnés pour l'étude.

1/ Données socio-démographiques

- Le sexe
- L'âge

2/ Données anamnestiques

- Estimation de la durée de la maladie : calculée à partir de la date de début des troubles répertoriée dans le dossier (première hospitalisation ou début du suivi psychiatrique) ou, à défaut, de la date du « 1^{er} contact avec le CHGM ».
- Nombre total d'hospitalisations en psychiatrie incluant l'hospitalisation en cours : Nous avons considéré que lorsque 2 séjours étaient séparés de moins de 3 semaines ils ne constituaient qu'une seule et même hospitalisation.
- Type d'unité d'hospitalisation (pavillon d'admission ou de suite)
- Mode d'hospitalisation à l'entrée : Soins Libres (SL), Soins à la Demande d'un Tiers (SDT), Péril Imminent (PI), Soins à la Demande d'un Représentant de l'Etat (SDRE) ou patient mineur. Les patients ayant été admis en PI ont ensuite été regroupés avec les patients admis en SDT.
- Diagnostic principal indiqué dans le dossier médical informatisé selon le référentiel CIM 10 :

- Trouble délirant (TD) : « schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants » (F20 à F29)
- Episode dépressif majeur (EDM) : « épisodes dépressifs » (F32) et « troubles dépressifs récurrents » (F33)
- Troubles bipolaires (TB) : « épisode maniaque » (F30) et « trouble affectif bipolaire » (F31)
- Retard mental (RM) (F70 à F79)
- Trouble anxieux (TA) : « troubles anxieux phobiques (F40) et « autres troubles anxieux » (F41)
- Trouble de la personnalité (TP) : « troubles spécifiques de la personnalité » (F60), « troubles mixtes de la personnalité et autres troubles de la personnalité » (F61), « autres troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte » (F68)
- Troubles envahissants du développement (TED) (F84)

3/ Données thérapeutiques

- Prescription d'antipsychotique :
 - Type de prescription : systématique ou si besoin
 - Type de molécule :
 - Les molécules suivantes ont été classées dans la catégorie antipsychotique classique (ou AP1G) [59,78]: loxapine (lorsque les doses utilisées dépassent 25mg/j), halopéridol, cyamémazine, zuclopentixol, flupentixol, lévomépromazine, propériciazine, pipamperone, pipotiazine, tiapride et chlorpromazine
 - Les antipsychotiques ont été considérés comme atypiques (ou AP2G) lorsqu'il s'agissait de rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine, clozapine, amisulpride et paliperidone. [73]
 - Nombre de molécules
 - Mode d'administration : forme orale ou forme injectable (antipsychotique d'action prolongée)
- Prescription de correcteur :
 - Type de prescription : systématique ou si besoin
 - Type de molécule

3. ASPECTS REGLEMENTAIRES

Le protocole de cette étude a été présenté au Comité d'Ethique du CHGM le 23/06/17. Il s'agit d'un avis consultatif, qui a validé la réalisation des études.

4. ANALYSE DES DONNEES

Pour les réponses quantitatives (âge, nombre d'hospitalisations...), nous avons d'abord testé l'hypothèse de normalité, qui a été exclue systématiquement ($p > 0,05$). Nous avons

donc utilisé le test non paramétrique de Bartlett d'égalité de deux populations. Pour des variables catégorielles (genre, type de service, répartition des diagnostics), un test de chi 2 (χ^2) était utilisé pour comparer les populations.

Les résultats sont considérés comme significatifs pour un risque $\alpha = 5\%$. Nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique R.

1. RECENSEMENT DE LA POPULATION ETUDIEE

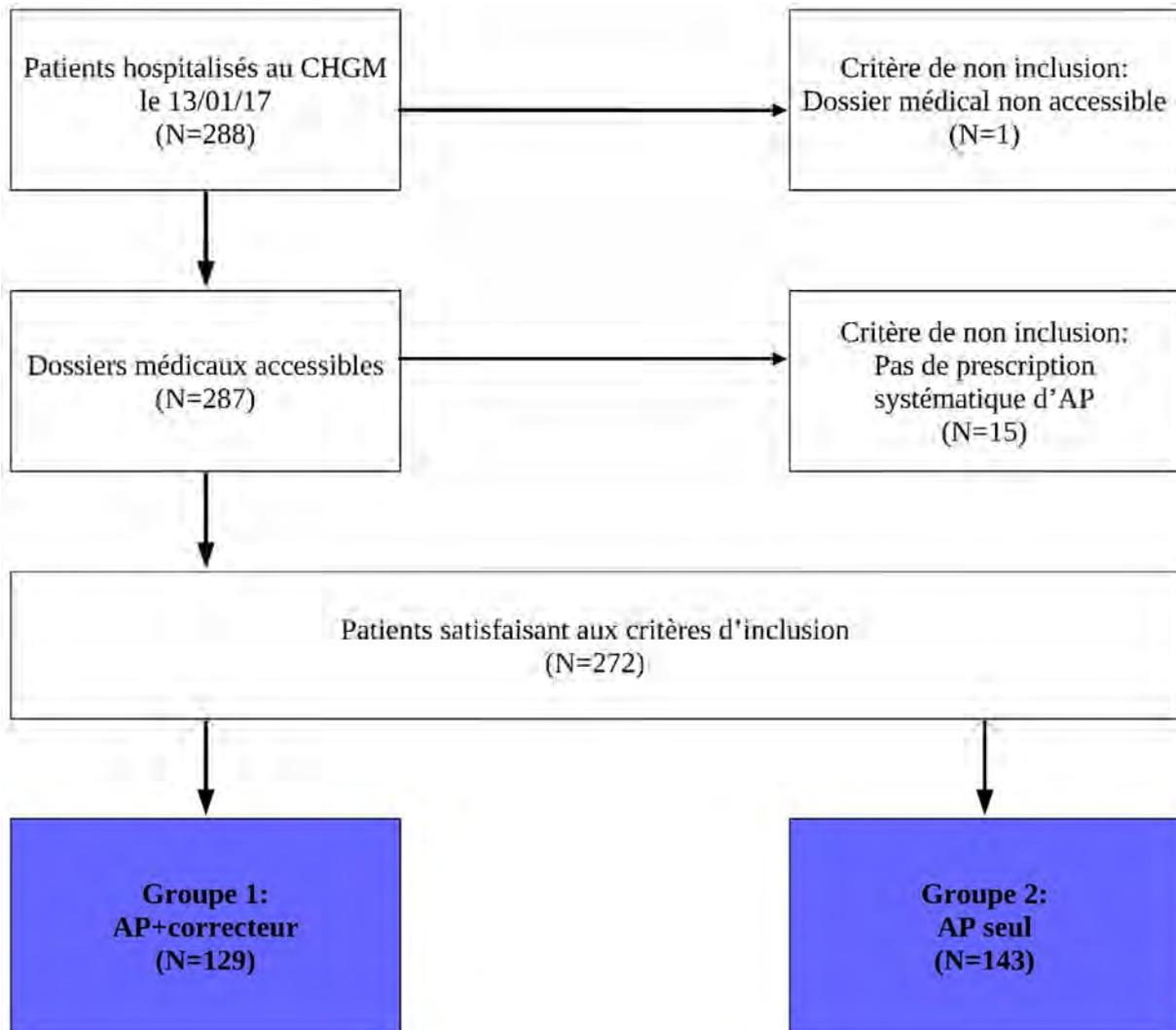


Figure 9 : Constitution des 2 groupes d'étude à M0

2. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, ANAMNESTIQUES ET THERAPEUTIQUES

A) POPULATION TOTALE DE L'ETUDE

La description de cette population est détaillée dans le tableau suivant :

	Homme		Femme				
Patients N (%)	195 (71.69)		77 (28.31)				
	Moyenne	Ecart type	Ecart				
Âge (années)	40.40	14.58	[16-81]				
Durée de la maladie (années)	16.57	12.08	[1-62]				
N H°	5.07	3.52	[1-20]				
N H° /année de maladie	0.53	0.5	[0.02-3]				
	TD	TB	EDM	TA	RM	TED	TP
Diagnostic principal N (%)	201 (73.90)	24 (8.82)	12 (4.41)	2 (0.74)	8 (2.94)	12 (4.41)	13 (4.78)
	Mineur	SL	SDT	SDRE			
Mode d'H° N (%)	6 (2.21)	88 (32.35)	104 (38.24)	74 (27.21)			
	Admission			Suite			
Type de service d'H° N (%)	183 (67.28)			89 (32.72)			
	1	2	3	4			
Patients selon le nombre d'AP reçu N (%)	109 (40.07)	126 (46.32)	35 (12.87)	2 (0.74)			
	Avec correcteur			Sans correcteur			
	129 (47.43)			143 (52.57)			
Patients N (%)	Systématique		Si besoin				
	76 (58.91)		53 (41.09)				

Légende : H° : hospitalisation ; TD : trouble délirant ; TB : trouble bipolaire ; EDM : épisode dépressif majeur ; TA : Trouble anxieux ; RM : Retard mental ; TED : Troubles envahissants du développement ; TP : Trouble de la personnalité ; SL : Soins libres ; SDT : Soins à la demande d'un tiers ; SDRE : Soins à la demande d'un représentant de l'Etat ; AP : antipsychotique

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques cliniques de la population initiale.

B) COMPARAISON DES 2 GROUPES AP + CORRECTEUR VERSUS AP SEUL

	Groupe 1 (AP + correcteur)	Groupe 2 (AP seul)	
N =	129	143	
N hommes (%)	99 (76.7)	96 (67.13)	p = 0.1048
Age moyen (années)	38.21 ± 14.5	42.38 ± 14.4	p = 0.01381
Age minimum (années)	17	16	
Agés maximum (années)	72	81	
Durée moyenne de la maladie (années) [min-max]	15.57 [1-47]	17.47 [1-62]	p < 2.2e-16
N moyen d'H° [min-max]	5.14 ± 3.56 [1-20]	5.01 ± 3.50 [1-20]	p = 0.7929
N H° /année de maladie [min-max]	0.55 [0.03-2]	0.51 [0.02-3]	p < 2.2e-16
N moyen d'AP [min-max]	1.92 ± 0.74 [1-4]	1.59 ± 0.64 [1-3]	p = 0.0001416
N NAP (%)	40 (31)	17 (11.89)	p = 0.0001996
N en service d'admission (%)	91 (70.54)	92 (64.34)	

Diagnostics	Groupe 1 N (%)	Groupe 2 N (%)	
TD	102 (79.07)	99 (69.23)	
TB	7 (5.43)	17 (11.89)	
TED	4 (3.10)	8 (5.59)	
TP	4 (3.10)	9 (6.29)	p = 0.0001416
RM	5 (3.88)	3 (2.10)	
EDM	7 (5.43)	5 (3.50)	
TA	0 (0)	2 (1.40)	

Mode d'hospitalisation	Groupe 1 N (%)	Groupe 2 N (%)	
Mineur	4 (3.10)	2 (1.40)	
SL	35 (27.13)	53 (37.06)	
SDT	48 (37.21)	56 (39.16)	p = 0.1322
SDRE	42 (32.56)	32 (22.38)	

Légende : H° : hospitalisation ; AP : antipsychotique ; NAP : neuroleptique d'action prolongée ; TD : trouble délirant ; TB : trouble bipolaire ; TED : Troubles envahissants du développement ; TP : Trouble de la personnalité ; RM : Retard mental ; EDM : épisode dépressif majeur ; TA : Trouble anxieux ; SL : Soins libres ; SDT : Soins à la demande d'un tiers ; SDRE : Soins à la demande d'un représentant de l'Etat

Tableau 5 : Comparaison des patients ayant au moins un antipsychotique bénéficiant ou non d'un traitement correcteur.

1. CARACTERISTIQUES DE NOTRE POPULATION GENERALE

Les patients inclus dans notre étude étaient en majorité des hommes (sex ratio de 2.53) âgés de 40 ans en moyenne. Ces patients présentaient des symptômes psychiatriques évoluant depuis 16.6 ans en moyenne, et il s'agissait dans 74% des cas d'un trouble délirant. Dans les 2/3 des cas, ces patients étaient hospitalisés sans leur consentement. Ils étaient majoritairement hospitalisés dans une unité d'admission (67%). Au plan thérapeutique, 86.4 % des patients recevaient une bithérapie antipsychotique (46.32%) ou une monothérapie (40.07%).

Les caractéristiques de notre population initiale sont similaires à celles rapportées par d'autres études épidémiologiques de patients psychiatriques en France. La proportion plus importante d'hommes que de femmes et un âge moyen de 40 ans [17] [47] [48], ainsi que la large prédominance du diagnostic de trouble délirant sont fréquemment retrouvées [17].

Le nombre moyen d'antipsychotiques par patient (1.74) était également comparable à d'autres données de la littérature. Ainsi BRET et al. [17] trouvaient dans leur analyse multicentrique un nombre moyen d'antipsychotiques par patient de 1.57, et LACHAUX et al. [49] un chiffre de 1.69. Il est à souligner que le nombre moyen de molécules par patient au CHGM a diminué depuis 2014 puisqu'il était alors de 1.95 antipsychotique par patient en moyenne [66].

Notre proportion de 40% de patients sous monothérapie est inférieure à celle d'autres études. Ainsi BRET et al. [17], LACHAUX et al. [49] et LAMARQUE et al. [50] rapportaient respectivement 51%, 43% et 67% d'utilisation de monothérapies antipsychotiques dans leurs établissements.

La proportion de co-prescriptions antipsychotique/correcteur que nous retrouvons est légèrement supérieure à la plupart des chiffres retrouvés dans d'autres hôpitaux, qui se situent aux alentours de 40% (cf chapitre II). Là encore, il est à noter que le taux de prescriptions de correcteurs au CHGM a diminué depuis 2014 (47% en 2017 vs 55.6% en 2014), avant toute action de sensibilisation de notre part.

L'échantillon de patients inclus dans notre étude est donc représentatif d'une population de patients traités par antipsychotiques hospitalisés en psychiatrie en France.

Nous avons ensuite constitué et comparé 2 groupes des patients : AP + correcteur versus AP seul. Nous avons retrouvé des différences significatives concernant plusieurs caractéristiques, socio démographiques, anamnestiques et thérapeutiques.

2. RESULTATS SIGNIFICATIFS

A) ÂGE

Les patients du groupe 1 (AP + correcteur) étaient plus jeunes de 4,17 ans en moyenne que les patients du groupe 2 (AP seul).

Les données de LACHAUX et al. [49], obtenues à partir d'une population de schizophrènes provenant de secteurs de psychiatrie publique sélectionnés par un tirage au sort, ne montraient d'association significative entre la prescription de correcteur et l'âge du patient dans aucune des deux coupes transversales réalisées (1995 et 1998).

Nous pouvons nous demander si la fréquence des symptômes extrapyramidaux est plus importante dans une population plus jeune, ce qui justifierait un nombre plus élevé de prescription de correcteurs. Les données de la littérature [6] [49] semblent pourtant avancer l'hypothèse inverse, à savoir une augmentation des symptômes extrapyramidaux avec l'âge. Parmi les symptômes extrapyramidaux pour lesquels les correcteurs sont indiqués, seules les dystonies aiguës surviendraient plus fréquemment dans une population jeune. Les prévalences de dystonies aiguës étant très disparates dans la littérature, comme le soulève la revue de littérature de FLORIS et al. [31], il est possible que leur incidence sur le CHGM puisse expliquer en partie la différence d'âge que nous constatons entre nos deux groupes.

La tendance à un âge plus jeune chez nos patients sous correcteur peut également nous évoquer la problématique du mésusage. FRAUGER et al. en 2001 [33] ont cherché à déterminer les caractéristiques des consommateurs de trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®), en comparant à partir de bases de données de l'Assurance Maladie un groupe de sujets ayant un comportement déviant quant aux consommations de trihexyphénidyle à un groupe non déviant. Le groupe déviant comportait des patients de sexe masculin et significativement plus jeunes que dans le groupe non-déviant. Ce type de patients, s'ils sont présents en proportion importante dans notre population étudiée, peuvent expliquer l'âge plus jeune retrouvé dans le groupe 1 (AP+correcteur).

B) DUREE MOYENNE DE LA MALADIE

Au plan anamnestique, les patients du groupe 1 (AP + correcteur) présentaient des troubles psychiatriques évoluant depuis moins longtemps (1,9 ans de moins en moyenne) que ceux du groupe 2 (AP seul).

Là encore, ce résultat peut nous paraître surprenant. Si le nombre de patients ayant un correcteur est corrélé au nombre de patients présentant des symptômes extrapyramidaux, comme le préconisent les recommandations, nous pourrions nous attendre à une durée moyenne de la maladie plus importante dans le groupe ayant un correcteur. En effet, le nombre moyen et la dose d'antipsychotique par patient augmentent avec la durée de maladie [39] [31], donc parallèlement le risque de symptômes extrapyramidaux également [9] [15].

Les résultats de LACHAUX et al. [49] ne retrouvaient pas d'association entre la durée de la maladie et la prescription de correcteurs en 1995 ni en 1998, alors que le nombre moyen

d'antipsychotiques s'élevait significativement avec l'ancienneté de la maladie dans les deux coupes transversales.

La différence que nous constatons pourrait être liée à une sur-représentation des premiers épisodes psychotiques aigus (durée de la maladie très courte) dans notre population, au cours desquels des patients, naïfs de neuroleptiques et nécessitant parfois d'emblée une polythérapie pour réduire la symptomatologie, seraient plus à risque de symptômes extrapyramidaux, et notamment de dystonies aiguës.

Le recours aux correcteurs est peut-être également plus important en cas de survenue de symptômes extrapyramidaux sur des premiers épisodes psychotiques aigus, tant que l'agitation et le délire rendent une diminution de posologie ou un switch d'antipsychotique difficiles à envisager.

C) DIFFERENCE DE REPARTITION DES DIAGNOSTICS

Au sein du groupe 1 (AP + correcteur), les patients présentaient dans près de 80% des cas un diagnostic de trouble délirant (79,07%), les autres diagnostics (trouble bipolaire, trouble envahissant du développement, trouble de la personnalité, retard mental, épisode dépressif) représentant chacun 3 à 5% des cas restants.

La répartition des patients entre les différents diagnostics était différente dans le groupe 2 (AP seul). Si le diagnostic majoritaire était également le trouble délirant dans 70% des cas (69,23%), il était suivi du diagnostic de trouble bipolaire dans 12% des cas (11,89%), puis du diagnostic de trouble de la personnalité dans 6% des cas (6,29%). Les autres diagnostics (trouble envahissant du développement, retard mental, trouble anxieux) représentaient chacun 1 à 5% des cas.

La différence de proportion de patients présentant un trouble délirant de près de 10% entre les deux groupes peut être liée au fait que les troubles délirants représentent l'indication principale des antipsychotiques. Les patients avec un diagnostic de trouble délirant bénéficient potentiellement d'un plus grand nombre d'antipsychotiques, corrélé comme nous l'avons vu précédemment au risque de survenue d'effets indésirables et de prescription de correcteur.

Au contraire, la proportion de patients ayant un trouble bipolaire était plus élevée dans le groupe 2 (AP seul). Or les thérapeutiques pharmacologiques des troubles bipolaires sont les thymorégulateurs, et bien que certains antipsychotiques soient considérés comme faisant partie des thymorégulateurs, il en existe d'autres classes. Le recours aux antipsychotiques dans un groupe de patients bipolaires serait donc théoriquement moins fréquent que dans un groupe de patients présentant un trouble délirant, puisqu'il y a une alternative au traitement antipsychotique avec d'autres classes de thymorégulateurs. Les effets indésirables des antipsychotiques seraient également moins fréquents, et ces patients ne nécessiteraient pas autant de correcteurs. Ceci pourrait expliquer qu'ils soient moins nombreux dans le groupe 1 (AP+correcteur) que dans le groupe 2 (AP seul).

D) NOMBRE D'HOSPITALISATIONS/ANNEE DE MALADIE

Les patients du groupe 1 (AP+correcteur) avaient un nombre moyen d'hospitalisations par année de maladie plus important (0,04 hospitalisations par année de maladie supplémentaire) que les patients du groupe 2 (AP seul).

Une fréquence d'hospitalisations par année de maladie plus grande pourrait signifier que les patients de ce groupe ont des périodes de stabilité moins fréquentes (donc des hospitalisations plus nombreuses). Mais cela ne prendrait pas en compte le cas de patients hospitalisés en continu pendant plusieurs mois ou années. Cela ne nous informe donc pas sur le fait que ces patients soient plus souvent hospitalisés (en termes de temps de présence sur l'hôpital) ou non.

Il nous est difficile avec ce paramètre de trancher sur une caractéristique que pourraient présenter les patients ayant un correcteur, malgré la significativité du résultat.

E) NOMBRE MOYEN D'ANTIPSYCHOTIQUES

Au plan thérapeutique, les patients du groupe 1 (AP+correcteur) recevaient en moyenne plus d'antipsychotiques par patient (0.33 de plus) que le groupe 2 (AP seul).

D'autres études confirmaient la corrélation entre le nombre d'antipsychotiques prescrits et la prescription de correcteurs. Les résultats des 2 coupes transversales (1995 et 1998) réalisées par LACHAUX et al. [49] montrent une augmentation parallèle et significative entre le pourcentage de patients sous correcteur et le nombre d'antipsychotiques prescrits, ainsi que BRET et al. [17].

Les patients traités par polythérapies ou doses élevées d'antipsychotiques sont plus à risque de développer des symptômes extrapyramidaux. Du fait de cette majoration de risque, cette population est plus à risque de se voir prescrire un correcteur, en curatif ou en prophylaxie, qu'une population ayant moins d'antipsychotiques.

F) PROPORTION DU GROUPE AVEC NEUROLEPTIQUE D'ACTION PROLONGE

Les patients du groupe 1 (AP+correcteur) étaient plus nombreux à bénéficier de neuroleptiques d'action prolongée (19% de plus que dans le groupe 2).

Dans l'enquête de pratique des prescriptions d'antipsychotiques réalisée en 2004 dans 13 centres hospitaliers par BRET et al. [17], les associations avec un correcteur étaient significativement plus fréquentes avec les antipsychotiques classiques qu'avec les antipsychotiques atypiques, et parmi les antipsychotiques classiques, ceux d'action prolongée étaient principalement concernés par l'association (64.3% versus 40.9%). Une autre enquête observationnelle et prospective a été réalisée entre 2005 et 2006 par BRET et al. [18] dans neuf établissements psychiatriques, elle montrait une diminution des prescriptions de correcteurs après que les patients aient bénéficié d'un traitement par antipsychotique d'action prolongée, mais elle ne concernait que la Risperidone injectable, qui est la forme retard d'un antipsychotique atypique.

En France, le marché actuel des antipsychotiques d'action prolongée propose plus de molécules d'antipsychotiques classiques qu'atypiques, bien que la commercialisation de ces derniers soit en expansion. Nous pouvons faire l'hypothèse que les habitudes de prescription de cette présentation galénique concerne encore aujourd'hui préférentiellement les antipsychotiques classiques. Ceci pourrait expliquer une fréquence d'apparition plus grande de symptômes extrapyramidaux avec cette forme galénique, et donc un recours aux correcteurs plus important.

La difficulté de maniement de cette forme galénique pourrait également être en faveur d'un abord précautionneux de la part des prescripteurs : la diminution de dose ou le switch pour un autre antipsychotique sont plus compliqués à réaliser que pour les formes orales. Un recours plus fréquent de correcteurs peut donc être justifié par le fait de se prémunir de ces difficultés, ou en cas de survenue réelle d'effets extrapyramidaux de ne pas suivre les préconisations de modifications du traitement antipsychotique avant l'introduction du correcteur.

3. RESULTATS NON SIGNIFICATIFS

A) SEXE

Bien que nos résultats montrent que les patients masculins étaient plus représentés dans le groupe 1 (AP + correcteur) que dans le groupe 2 (76,7 vs 67,13%), cette différence n'était pas significative. LACHAUX et al. [49] en 1998 ne retrouvaient pas non plus d'association entre le sexe et le fait d'avoir un correcteur prescrit, alors qu'en 1995 elle était plus fréquente chez les hommes.

B) NOMBRE D'HOSPITALISATIONS

Nos groupes ne présentaient pas de différence significative concernant le nombre d'hospitalisations. Cependant nous devons souligner la difficulté de recueil de cette donnée (dossiers incomplets), et la faible pertinence du nombre d'hospitalisations brut. En effet, un patient ayant un faible nombre d'hospitalisations ne signifie pas forcément qu'il a passé peu de temps hospitalisé, puisque certains patients sont hospitalisés une seule fois mais pendant plusieurs années.

Les durées totales d'hospitalisation par patient seraient plus intéressantes à comparer entre nos deux groupes, mais ces données seraient très difficiles à recueillir.

C) MODE D'HOSPITALISATION

La répartition des patients en fonction de leur mode d'hospitalisation à l'entrée n'était pas significativement différente entre nos deux groupes, bien que dans notre groupe la proportion de patients hospitalisés sans consentement soit plus importante dans le groupe 1 (AP+correcteur) que le groupe 2 (AP seul) (70% versus 62%).

4. CONCLUSION

Nous avons identifié un groupe de patients traités par correcteur plus jeunes, présentant des troubles préférentiellement délirants évoluant depuis moins longtemps mais avec un nombre moyen d'hospitalisations par années de maladie plus important et plus fréquemment traités par polythérapie antipsychotique que le groupe de patients sans correcteur.

Dans notre troisième étude nous avons étudié, au sein du groupe que nous venons de décrire, quelles étaient les caractéristiques associées à une prescription de correcteur au long cours (> 5 mois).

V. 3EME ETUDE : ETUDE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE DE PATIENTS SOUS CORRECTEURS AU LONG COURS (> 5 MOIS) AU CHGM

A. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude était de comparer 2 groupes de patients traités par antipsychotiques avec ou sans correcteur associé depuis plus de 5 mois afin de déterminer les caractéristiques cliniques liées à la prescription de correcteurs au long cours.

B. MATERIEL ET METHODES

1. CRITERES D'INCLUSION

Patients bénéficiant d'un traitement antipsychotique et de correcteurs hospitalisés dans une unité adulte d'admission ou de suite du CHGM le 13/01/2017 et étant toujours suivis au CHGM 5 mois après.

Critères de non inclusion :

- Dossier médical informatisé non consultable
- Patient ayant une prescription d'AP ponctuelle et non systématique
- Patients qui étaient hospitalisés au Pavillon d'Accueil pour Jeunes Adultes (PAJA) ou à l'Unité d'Hospitalisation Spécialement Aménagée (UHSA) le 13/01/17

Les patients issus de ces deux services ont été exclus de notre étude afin de faciliter le recueil et limiter les perdus de vue de notre troisième étude. Il s'agit de populations particulières de patients, pour la première des patients jeunes hospitalisés pour la première fois et qui ne bénéficient pas systématiquement de suivi ultérieur, et pour la deuxième de patients retournant en incarcération après leur hospitalisation.

2. PARAMETRES RECUEILLIS

Nous avons effectué les relevés des paramètres suivants dans les dossiers médicaux informatisés du CHGM des patients sélectionnés pour l'étude.

1/ Données socio-démographiques

- Le sexe
- L'âge

2/ Données anamnestiques

- Estimation de la durée de la maladie : calculée à partir de la date de début des troubles répertoriée dans le dossier (première hospitalisation ou début du suivi psychiatrique)

ou, à défaut, de la date du « 1^{er} contact avec le CHGM ».

- Nombre total d'hospitalisations en psychiatrie incluant l'hospitalisation en cours si le patient était hospitalisé : Nous avons considéré que lorsque 2 séjours étaient séparés de moins de 3 semaines ils ne constituaient qu'une seule et même hospitalisation.
- Diagnostic principal indiqué dans le dossier médical informatisé selon le référentiel CIM 10 : :
 - Trouble délirant (TD) : « schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants » (F20 à F29)
 - Episode dépressif majeur (EDM) : « épisodes dépressifs » (F32) et « troubles dépressifs récurrents » (F33)
 - Troubles bipolaires (TB) : « épisode maniaque » (F30) et « trouble affectif bipolaire » (F31)
 - Retard mental (RM) (F70 à F79)
 - Trouble anxieux (TA) : « troubles anxieux phobiques (F40) et « autres troubles anxieux » (F41)
 - Trouble de la personnalité (TP) : « troubles spécifiques de la personnalité » (F60), « troubles mixtes de la personnalité et autres troubles de la personnalité » (F61), « autres troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte » (F68)
 - Troubles envahissants du développement (TED) (F84)
- Présence d'un antécédent de séjour en Unité pour Malade Difficile (UMD)
- Présence d'un antécédent de traitement par électroconvulsivothérapie (ECT)
- Présence d'un antécédent de traitement par CLOZAPINE®
- Présence d'une tentative de suicide (TS) entre janvier et juin 2017
- Statut du patient en juin 2017 : hospitalisé ou non. S'il était hospitalisé, nous avons regardé s'il agissait de la même hospitalisation que celle de janvier 2017.

3/ Données thérapeutiques

- Prescription d'antipsychotique :
 - Type de prescription : systématique ou si besoin
 - Type de molécule :
 - Les molécules suivantes ont été classées dans la catégorie antipsychotique classique (ou AP1G) [59,78]: loxapine (lorsque les doses utilisées dépassent 25mg/j), halopéridol, cyamémazine, zuclopentixol, flupentixol, lévomépromazine, propériciazine, pipamperone, pipotiazine, tiapride et chlorpromazine
 - Les antipsychotiques ont été considérés comme atypiques (ou AP2G) lorsqu'il s'agissait de rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine, clozapine, amisulpride et paliperidone. [73]
 - Nombre de molécules
- Prescription de correcteur :
 - Type de prescription : systématique ou si besoin
 - Commentaires associées aux prescriptions si besoin
 - Type de molécule
 - Durée de prescription

3. ANALYSE DES DONNEES

La population d'étude a été divisée en 2 sous-populations : dans l'une, tous les patients avaient une prescription de correcteur (systématique ou si besoin), dans l'autre aucun des patients n'en avaient plus. Les données recueillies ont été comparées dans les 2 groupes afin de déterminer les différences de caractéristiques de ces 2 groupes.

Pour les réponses quantitatives (âge, durée d'hospitalisation...), nous avons d'abord testé l'hypothèse de normalité, qui a été exclue systématiquement ($p > 0,05$). Nous avons donc utilisé le test non paramétrique de Bartlett d'égalité de deux populations. Pour des variables catégorielles (genre, type de service), un test de chi 2 (χ^2) était utilisé pour comparer les populations.

Les résultats sont considérés comme significatifs pour un risque $\alpha = 5\%$. Nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique R.

1. RECENSEMENT DE LA POPULATION D'ETUDE

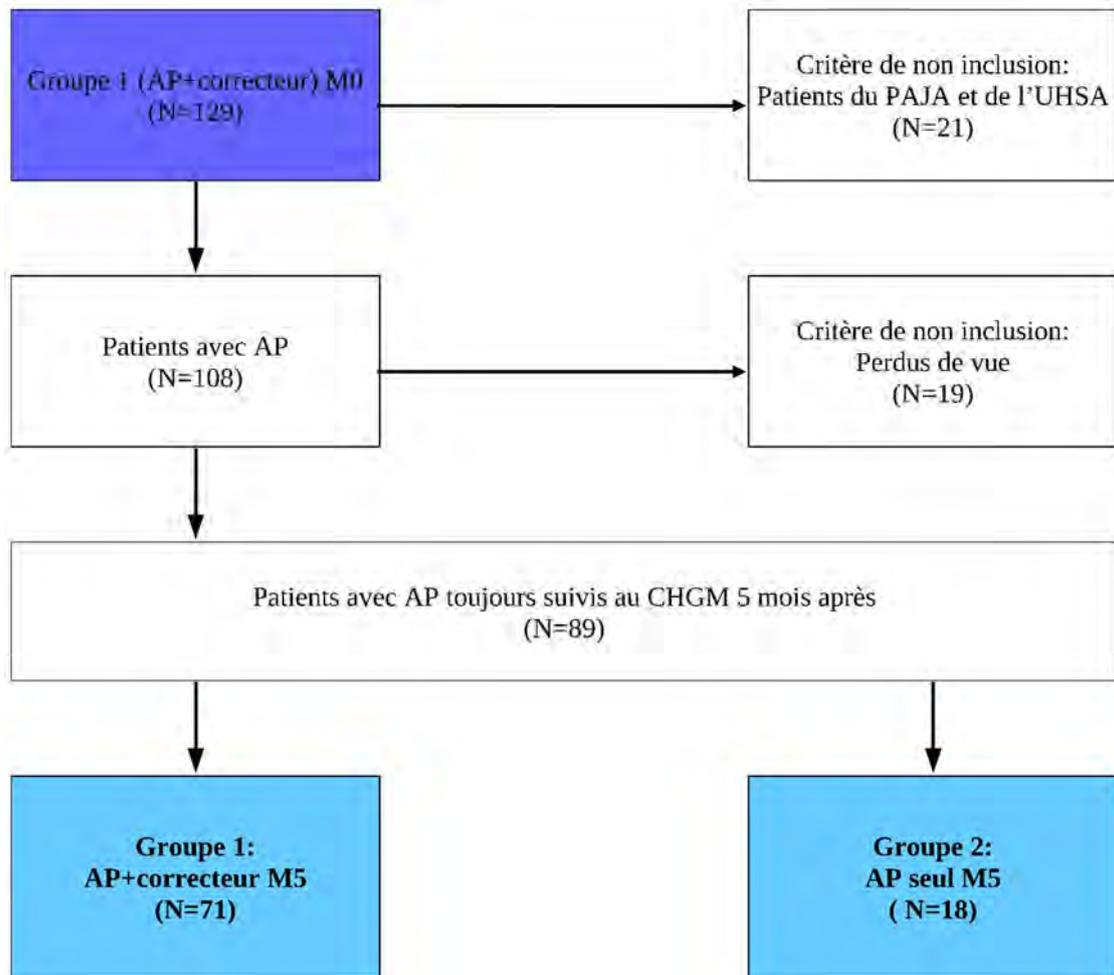


Figure 10 : Constitution des 2 groupes d'étude à M5

2. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES, ANAMNESTIQUES ET THERAPEUTIQUES

A) COMPARAISON DES 2 GROUPES AP + CORRECTEUR VERSUS AP SEUL

	Groupe 1 (AP + correcteur M5)	Groupe 2 (AP seul M5)	
N=	71	18	
N d'hommes	49 (69.01)	13 (72.22)	p=1
Âge moyen [min-max]	42.76 [18-72]	36.06 [22-72]	p = 0.03853
Durée maladie [min-max]	19.69 [2-47]	11.94 [1-39]	P=0.002836
N d'H° [min-max]	6.11 [1-20]	4.94 [1-11]	p = 0.4531
N H° /année de maladie [min-max]	0.4 [0.03-1.5]	0.81 [0.12-2]	p = 0.001798
N avec atcd d'UMD (%)	8 (11.27)	2 (11.11)	p = 1
N avec atcd d'ECT (%)	5 (7.04)	0 (0)	p = 0.5579
N avec atcd de clozapine (%)	23 (32.39)	5 (27.78)	p = 0.9262
N avec atcd de TS dans les 5 mois (%)	3 (4.23)	0 (0)	p = 0.876
N patients hospitalisé à M5 (%)	51 (71.83)	4 (22.22)	p = 0.0003214
Dont même H°	46 (90.20)	1 (25)	
N AP [min-max]	2.04 [1-4]	1.39 [1-3]	p = 0.001586
N AP1G [min-max]	1.06[0-3]	0.33[0-2]	p = 0.0007738
N AP2G [min-max]	0.96[0-2]	1.056[0-2]	p = 0.7589
Diagnostics	Groupe 1 N (%)	Groupe 2 N (%)	
TD	54 (76.06)	15 (83.33)	
TB	6 (8.45)	1 (5.56)	
TED	4 (5.63)	0 (0)	
TP	3 (4.23)	0 (0)	p = 0.05281
RM	4 (5.63)	0 (0)	
EDM	0 (0)	2 (11.11)	
TA	0 (0)	0 (0)	

Légende : H° : hospitalisation ; atcd : antécédents ; UMD : unité pour malade difficile ; ECT : électroconvulsivothérapie ; TS : tentative de suicide ; AP : antipsychotique ; AP1G : antipsychotique de première génération ; AP2G : antipsychotique de seconde génération ; TD : trouble délirant ; TB : trouble bipolaire ; TED : Troubles envahissants du développement ; TP : Trouble de la personnalité ; RM : Retard mental ; EDM : épisode dépressif majeur ; TA : Trouble anxieux

Tableau 6 : Comparaison des patients bénéficiant ou non d'un traitement correcteur, chez les patients bénéficiant initialement d'un traitement correcteur (M0), 5 mois après la diffusion d'informations sur les bonnes pratiques (M5).

B) CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTIONS DE CORRECTEURS
DANS LE GROUPE 1 (AP+CORRECTEUR M5)

Dans notre groupe 1 de 71 patients ayant toujours un correcteur 5 mois après la diffusion de la plaquette (AP+correcteur M5), 45 (63.38%) des prescriptions de correcteur étaient en systématique et 26 (36.62%) étaient en « si besoin ». Les prescriptions en « si besoin » peuvent être accompagnées de commentaires à l'attention de l'équipe infirmière qui délivre le médicament sous condition.

Dans le groupe 1 (AP+correcteur M5), ces précisions étaient réparties ainsi :

Précision concernant la prescription conditionnelle	Fréquence	Pourcentage
Absence de précision	16	61.54
Si dyskinésie	3	11.54
Si dyskinésie aiguë	2	7.69
Si contractures ou dyskinésie	1	3.85
Si tremblement/dyskinésie	1	3.85
Si contractures	1	3.85
Si tremblements, si syndrome extrapyramidal	1	3.85
Uniquement si effet indésirable	1	3.85

Tableau 7 : Précisions concernant la prescription conditionnelle des correcteurs

Les durées de prescription de correcteur étaient réparties selon le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Durées de prescription des correcteurs dans le groupe 1 (AP+correcteur M5)

Durée de prescription	Fréquence	Pourcentage
>6mois	66	92.96
[1-6 mois]	4	5.63
<1mois	1	1.41

1. RESULTATS SIGNIFICATIFS

A) ÂGE

Les patients du groupe 1 (AP + correcteur M5) étaient plus âgés de 6,7 ans en moyenne que les patients du groupe 2 (AP seul M5).

Cela correspond à ce que peuvent suggérer les résultats de LACHAUX et al. [49], qui comparaient deux coupes transversales (en 1995 et 1998) afin d'analyser la pharmaco-épidémiologie des pratiques de prescriptions d'antipsychotiques et de correcteurs dans le secteur public. La proportion de patients recevant des correcteurs avait diminué de 60% à 50%, probablement en partie grâce à la diffusion récente des recommandations de la conférence de consensus en 1994 [47]. En étudiant les patients par classes d'âge, leurs résultats montraient une diminution significative pour les classes 25-29 ans et 35-39ans, mais pas des autres classes d'âge. La diffusion des recommandations aurait donc permis une diminution des prescriptions de correcteurs dans des classes d'âge jeunes, tandis que les correcteurs dans les classes d'âges plus avancés n'ont pas été assez arrêtés pour montrer une différence significative.

Ainsi l'arrêt des correcteurs serait peut-être plus difficile lorsque l'âge du patient augmente. Pour une part, cela peut être lié au fait que le risque de symptômes extrapyramidaux augmente avec l'âge [6], donc les correcteurs seraient plus nécessaires dans des populations plus âgées, et plus difficile à arrêter à cause du risque de réapparition de symptômes extrapyramidaux. D'autre part, la crainte d'un impact en cas d'arrêt du correcteur peut être plus importante chez un patient plus âgé, avec potentiellement un effet rebond de type hypercholinergique, mais également des manifestations psychiatriques[8].

B) NOMBRE D'HOSPITALISATIONS/ANNEE DE MALADIE

Les patients du groupe 1 (AP+correcteur M5) avaient un nombre moyen d'hospitalisations par année de maladie moins important (0,41 hospitalisations par année de maladie de différence) que les patients du groupe 2 (AP seul).

Avec toutes les précautions nécessaires pour interpréter les résultats de ce critère, comme nous l'avons vu précédemment (2^{ème} étude, chapitre IV.D.2.d)), nous pouvons faire l'hypothèse d'hospitalisations moins fréquentes au cours de la maladie, mais parce qu'elles sont plus longues. Par exemple un patient hospitalisé en pavillon de suite en séjour continu pendant plusieurs années aura un nombre d'hospitalisations/année de maladie très faible.

En suivant cette hypothèse, ce résultat suggère que les patients ayant des correcteurs au long cours seraient des patients hospitalisés plus longtemps, bien que moins souvent. Mais cela ne nous permet pas de conclure à un facteur augmentant le risque d'avoir un correcteur au long cours.

C) DUREE MOYENNE DE LA MALADIE

Les patients du groupe 1 (AP + correcteur M5) présentaient des troubles psychiatriques évoluant depuis plus longtemps (7,75 ans de plus en moyenne) que ceux du groupe 2 (AP seul M5).

LACHAUX et al [49] ne retrouvaient d'association significative entre l'ancienneté de la maladie et le pourcentage de patients recevant des correcteurs dans aucune des coupes transversales réalisées (1995 et 1998). Par contre ils constataient entre ces deux dates une diminution significative du pourcentage de patients avec un correcteur pour les durées de maladie de moins de 15 ans. Il n'y avait pas d'évolution des pourcentages de patients sous correcteurs pour des durées de maladie de plus de 15 ans.

Le suivi de cohorte entre 1993 et 1996 (soit avant et après la diffusion des recommandations de 1994 [47]) de GLIKMAN et al. [35] montrait une augmentation des prescriptions de correcteur qui était significative pour les patients ayant une durée de maladie supérieure à 5 ans, et une diminution (non significative) lorsque la durée de maladie était inférieure à 5ans.

Nos résultats ainsi que ceux de LACHAUX et al. et GLIKMAN et al. suggèrent un arrêt de correcteur plus facile pour des patients ayant des durées de maladie plus courtes. Une ancienneté de maladie plus importante semble être un critère de difficulté d'arrêt des correcteurs.

D) PROPORTION DE PATIENTS HOSPITALISES

La proportion de patients toujours hospitalisés était plus importante de près de 50% dans le groupe 1 (AP+correcteur M5) que dans le groupe 2 (AP seul M5). Il s'agissait même souvent (90.2% des cas) de la même hospitalisation qu'à M0.

Ceci vient plutôt appuyer l'hypothèse d'une difficulté d'arrêt des correcteurs chez un patient chronique institutionnalisé (patient plus âgé, peu d'hospitalisations, mais longues hospitalisations), ce qui correspond aux caractéristiques habituelles d'un patient de pavillon de suite.

Cela correspondrait également aux résultats de tendances de prescriptions d'antipsychotiques et de correcteurs retrouvés par GLIKMAN et al. [35] dans le suivi de cohorte entre 1993 et 1996. Sur les 2407 patients schizophrènes recrutés avant la publication des recommandations de l'ANDEM en 1995 [47], les auteurs ont constaté une augmentation de la fréquence de prescription des correcteurs et une augmentation des monothérapies d'antipsychotiques. Cependant ces deux évolutions, a priori contradictoires, ne concernaient pas les mêmes populations. Les monothérapies d'antipsychotiques étaient plus fréquentes chez des patients plus jeunes avec une durée de maladie plus courte, tandis que les patients plus âgés et avec une durée de maladie plus longue avaient à la fois moins de monothérapies d'antipsychotiques, un nombre moyen d'antipsychotiques par patient plus élevé, et une plus grande fréquence de prescription de correcteur.

E) NOMBRE MOYEN D'ANTIPSYCHOTIQUES

Au plan thérapeutique, les patients du groupe 1 (AP+correcteur M5) recevaient en moyenne plus d'antipsychotiques par patient (0.65 de plus) que le groupe 2 (AP seul M5).

Ceci est identique aux résultats de notre deuxième étude et à ceux retrouvés dans la littérature. La prescription de correcteurs d'effets indésirables neurologiques des antipsychotiques est logiquement liée au nombre et dose de prescription de ces derniers.

L'écart entre les nombres moyens d'antipsychotiques prescrits par patient dans nos deux groupes s'est majoré par rapport à celui constaté lors de notre deuxième étude (0.65 versus 0.33).

Un nombre moyen d'antipsychotiques prescrit par patient élevé semble favoriser la prescription de correcteurs au long cours.

F) NOMBRE D'AP1G ET AP2G :

Les patients du groupe 1 (AP+correcteur M5) recevaient en moyenne plus d'antipsychotiques classiques par patient (0.76 de plus) que le groupe 2 (AP seul M5). Il n'y avait pas de différence significative du nombre d'antipsychotiques atypiques entre les deux groupes.

MARDER et al. [55] rapportent dans une méta-analyse une survenue de symptômes extrapyramidaux et donc d'utilisation de correcteurs supérieure avec les antipsychotiques classiques qu'avec les antipsychotiques atypiques. PARK et al. [67] ont réalisé une étude rétrospective incluant 6356 patients schizophrènes pour évaluer l'impact de switch d'antipsychotiques classiques sur des prescriptions au long cours de correcteurs. Un switch avec un antipsychotique atypique montrait une diminution significative des prescriptions de correcteurs, ce qui n'était pas le cas des switches pour un autre antipsychotique classique.

Les antipsychotiques classiques semblent être un facteur de difficulté d'arrêt des correcteurs.

2. RESULTATS NON SIGNIFICATIFS

La proportion de sujets de sexe masculin n'était pas différente dans les deux groupes comparés (69% dans le groupe 1 versus 72% dans le groupe 2).

Les critères concernant les données anamnestiques du patient (nombre d'hospitalisations, séjour en UMD, antécédent de clozapine, d'ECT ou de TS, répartition des diagnostics) étaient comparés dans les 2 groupes afin de mettre en évidence une différence de gravité de la pathologie entre les 2 groupes.

Les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives pour ces critères. Soit ces marqueurs de gravité ne sont pas pertinents dans cette étude (taille de l'échantillon trop petite et grande différence de taille entre les groupes, problème des diagnostics multiples donc critères de gravité différents selon la pathologie...), soit nos résultats montrent qu'il n'y

a pas de différence entre les profils de gravité de pathologie entre nos 2 groupes sur ces critères de gravité étudiés.

3. CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTIONS DES CORRECTEURS DANS LE GROUPE 1 (AP+CORRECTEUR M5)

A) CONCERNANT LES DUREES DE PRESCRIPTION DES CORRECTEURS :

Le recueil des durées de prescription des correcteurs confirme notre hypothèse que le taux élevé de prescription de correcteurs est dû à des prescriptions de longue date. 93% des prescriptions de correcteurs dataient de plus de 6 mois. Cela peut être dû à un manque de réévaluation des prescriptions ou bien, lorsque ces prescriptions sont réévaluées, à une impossibilité à arrêter les correcteurs pour des raisons cliniques.

La part de ces prescriptions poursuivies suite à un défaut de réévaluation suggère que notre action de sensibilisation auprès des prescripteurs aura été plus efficace sur le changement des pratiques d'introduction de correcteurs que sur celui concernant l'arrêt de correcteurs devenus inutiles. Cela pose la question d'une intervention plus incisive auprès des prescripteurs. Une interpellation plus personnelle via les pharmaciens, comme le proposent ORHON-MENARD et al. [65], serait peut-être plus efficace.

Cependant la plupart des dossiers analysés étaient incomplets à ce sujet, et il nous est difficile de savoir pour quelle proportion de patients la réévaluation a été faite mais l'arrêt était impossible, et dans quelle proportion aucune tentative d'arrêt n'a été effectuée.

B) CONCERNANT LES PRESCRIPTIONS SI BESOIN :

Le recueil des précisions associées aux prescriptions « si besoin » de correcteurs nous montre le rôle important de l'équipe infirmière dans la dispensation de ce traitement. En effet, les précisions ne concernent que 38% des prescriptions conditionnelles de correcteur et lorsqu'elles existent, elles sont très peu spécifiques. Cela souligne l'importance d'une sensibilisation et formation de l'équipe infirmière dans l'amélioration de nos pratiques d'administration de correcteurs (connaissance de la sémiologie des symptômes extrapyramidaux), là où notre première étude a probablement révélé l'une de ses faiblesses.

4. CONCLUSION

Au sein du groupe de patients traités par correcteur identifié dans l'étude 2, nous avons caractérisé un sous-groupe de patients toujours traités par correcteurs 5 mois plus tard. Ces patients étaient plus âgés, avec un nombre moyen d'hospitalisations par années de maladie moins important mais des troubles évoluant depuis plus longtemps, toujours hospitalisés à M5 et traités plus fréquemment par polythérapie antipsychotique avec des antipsychotiques classiques que le sous-groupe de patients sans correcteur à M5.

Notre première étude semble montrer un faible impact de notre campagne d'information sur les pratiques de prescription des correcteurs au CHGM. L'inadéquation des prescriptions de correcteurs n'était peut-être pas si importante que nous pouvions l'envisager à l'initiation de notre étude. Dans les cas où les prescriptions de correcteur étaient inadéquates aux recommandations, cela n'était pas forcément dû à un manque d'information du prescripteur, mais à d'autres caractéristiques présentées par les patients qui peuvent compliquer l'arrêt de ces traitements.

Notre deuxième étude rapporte des facteurs liés aux patients qui pourraient influencer la prescription des correcteurs par les prescripteurs. Ainsi les patients sous correcteur seraient plus jeunes, avec une durée de maladie plus courte, auraient un nombre moyen d'hospitalisations par année de maladie plus important que les patients sans correcteur. Ils auraient également un nombre moyen d'antipsychotiques plus important, et bénéficieraient plus souvent d'antipsychotiques d'action prolongée.

Notre troisième étude décrit certaines caractéristiques présentées par les patients en lien avec une prescription de correcteur au long cours. Ainsi les patients ayant toujours un correcteur 5 mois après notre campagne d'information étaient plus âgés et hospitalisés en plus grand nombre. Ils avaient une ancienneté de la maladie plus importante, plus d'antipsychotiques en moyenne et plus d'antipsychotiques classiques en moyenne que ceux pour lesquels le correcteur avait été arrêté. Le profil type de patients avec un correcteur au long cours qui semblait se dégager était celui de patients psychiatriques chroniques institutionnalisés.

L'intérêt de ces observations est de pouvoir tenir compte du risque de prescription de correcteur au long cours pour les patients présentant les caractéristiques pour lesquelles nous avons trouvé une corrélation avec ces prescriptions. Il serait judicieux d'introduire les correcteurs avec une précaution particulière et d'être attentif à réévaluer cette prescription précocement chez ces patients.

Afin de cibler au mieux ces patients à risque, il nous paraît intéressant d'essayer de déterminer les raisons de ces prescriptions au long cours. Les études que nous avons réalisées ne permettent pas de savoir si ces prescriptions de correcteurs persistent car elles ne se sont pas réévaluées, ou bien parce que le patient en a réellement besoin pour traiter des symptômes extrapyramidaux de type dystonie ou syndrome parkinsonien, ou encore quelle en est la part de dépendance et de mésusage. Un audit clinique des prescriptions de correcteur réalisé sur les dossiers de patients bénéficiant d'une prescription de correcteur pourrait peut-être nous permettre de répondre à cette question.

Une étude prospective menée à partir de notre groupe 1 (AP+correcteur M5) de notre troisième étude nous permettrait également d'affiner les raisons de l'impossibilité d'arrêt de ces prescriptions. Dans le cadre de cette étude, nous pourrions évaluer la

présence et l'intensité des symptômes extrapyramidaux à l'aide d'échelles de dépistage comme l'ESRS (Annexe 2) et la SAS (Annexe 3) pour tous ces patients. Ce screening systématique des symptômes extrapyramidaux permettrait de vérifier l'adéquation des prescriptions de correcteurs avec les recommandations, et si la prescription de correcteur n'est plus indiquée, de réaliser un sevrage avec des réévaluations régulières de la symptomatologie extrapyramidale. Un protocole pourrait être défini pour proposer des solutions alternatives à la réintroduction de correcteurs en cas de réapparition de symptômes extrapyramidaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alkomiet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, et al. 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry* 14: 2–44.
2. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
3. American Psychiatric Association and others. 1992. *Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association*. American Psychiatric Pub.
4. Canadian Psychiatric Association and others. 2005. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 50, 13: 7S.
5. F. J. Ayd. 1983. Early-onset neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: a second survey, 1961–1981. In *Neuroleptics: Neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*. Raven Press, New York, 75–92.
6. Frank J. Ayd. 1961. A Survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions. *JAMA* 175, 12: 1054.
7. Thomas R. Barnes. 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry* 154, 5: 672–676.
8. B. BEN HADJ ALI, M. Dogui, S. BEN AMMOU, and H. LOO. 1995. Les antiparkinsoniens au cours du traitement neuroleptique: étude comparative des modes de sevrage progressif et brutal. *L'Encéphale* 21, 3: 209–215.
9. W. Ben Makhoulf, C. Besbes, and Z. El Hechmi. 2009. Doses d'entretien des neuroleptiques dans le traitement au long cours de la schizophrénie. *Annales médico-psychologiques* 167, 10: 774–778.
10. A.-S. Bénichou, C. Rieu, C. Chenailler, C. Boiteux, and P. Paubel. 2014. Évaluation de la pertinence de la prescription des antiparkinsoniens chez l'adulte schizophrène, quelle évolution depuis 2007 ? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 49, 4: 286–292.
11. F. Berna, D. Misdrahi, L. Boyer, P. M. Llorca, G. Fond, and W. G. Face-sz. 2016. Akathisia: Prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ Dataset. *European Psychiatry* 33: S96–S97.
12. P. BETERMIEZ, J. DELAHOUSSE, and JL PEDINIELLI. 1986. Les anti-cholinergiques au cours des traitements neuroleptiques. Intérêt et sevrage. *L'Encéphale* 12, 4: 169–174.
13. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler and Gary J. Remington. 1994. Antiparkinsonian drugs in the treatment of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *The Canadian Journal of Psychiatry* 39, 2: 74–84.
14. Richard R. Bolin. 1960. PSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF ARTANE TOXICITY Case Report Illustrating the Effect of Trihexyphenidyl on Affective State and Personality functioning. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 131, 3: 256–259.
15. P. Bollini, S. Pampallona, M. J. Orza, M. E. Adams, and T. C. Chalmers. 1994. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychological medicine* 24, 02: 307–316.
16. Marie Christine Bret, Pierre Bret, Antoine Pariente, and Annie Fourier-Réglat. 2007. The use of Atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. *Pharmacy World & Science* 29, 5: 551–556.
17. P. Bret, M.-C. Bret, and E. Queuille. 2009. Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale* 35, 2: 129–138.
18. P. Bret, M. Heil, E. Queuille, M.-C. Bret, and Réseau Pic. 2011. Enquête des prescriptions de rispéridone

- injectable à libération prolongée dans neuf centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale* 37: S58–S65.
19. Ch Bryois. 1995. Approches diagnostique et thérapeutique des syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. *Médecine et hygiène* 53, 2086: 1865–1870.
 20. Neil Buhrich, Anthony Weller, and Prue Kevans. 2000. Misuse of Anticholinergic Drugs by People With Serious Mental Illness. *Psychiatric Services* 51, 7: 928–929.
 21. Daniel E. Casey. 1993. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatric Clinics of North America*.
 22. Miranda H. Chakos, David I. Mayerhoff, Antony D. Loebel, Jose M. Alvir, and J. A. Lieberman. 1992. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology bulletin*.
 23. Guy Chouinard. 2006. Interrelations between psychiatric symptoms and drug-induced movement disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 31, 3: 177.
 24. D. Cohen, C. Rieu, F. Petitjean, C. Boiteux, and P. Paubel. 2009. Correcteurs des troubles neurologiques des antipsychotiques: analyse de la prescription. *Journal de Pharmacie Clinique* 28, 2: 65–72.
 25. E. Corruble and P. Hardy. 2003. Observance du traitement en psychiatrie. *Encyclopédie médicochirurgicale*.
 26. T. DANIEL and H. Petit. 1989. Les anticholinergiques au cours des traitements neuroleptiques. *Concours médical* 111, 7: 543–545.
 27. C. Demily, V.-A. Chouinard, and G. Chouinard. 2010. Reconnaître les symptômes psychiatriques iatrogènes liés aux antipsychotiques. *L'Encéphale* 36, 5: 417–424.
 28. S. Dubois, A. Fiedler, M. Le Dinh, et al. 2014. Enquête de bon usage des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques. .
 29. Lars Farde, Anna-Lena Nordström, Frits-Axel Wiesel, Stefan Pauli, Christer Halldin, and Göran Sedvall. 1992. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Archives of general psychiatry* 49, 7: 538–544.
 30. Floris M., D. Lecompte, A. De Nayer, et al. 2001. La dyskinésie tardive. *Supplément à Neurone* 2001 6, 4.
 31. M. Floris, D. Lecompte, C. Mertens, et al. 2004. La dystonie aiguë. *Supplément à Neurone* 2004 9, 7.
 32. N. Franck and F. Thibaut. 2005. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie* 2, 4: 282–299.
 33. Elisabeth Frauger, Xavier Thirion, Charles Chanut, et al. 2003. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®) : tendances récentes. *Thérapie* 58, 6: 541–547.
 34. S. GEORGET, A. GIESENFELD, MF GONZALVEZ, et al. 1998. Enquête sur la qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques des neuroleptiques. *L'Encéphale* 24, 2: 100–107.
 35. J. Glikman, L. Pazart, F. Casadebaig, et al. 1999. Etude de l'impact de la conférence de consensus «Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques». *L'Encéphale* 25, 6: 558–568.
 36. Simon M. Halstead, T. R. Barnes, and Jeremy C. Speller. 1994. Akathisia: prevalence and associated dysphoria in an in-patient population with chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 164, 2: 177–183.
 37. Lars Hansen. 2001. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 16, 7: 495–505.

38. Peter N. van Harten, Glenn E. Matroos, Hans W. Hoek, and Rene S. Kahn. 1996. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I. *Schizophrenia research* 19, 2: 195–203.
39. Haute Autorité de Santé. 2005. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. .
40. Haute Autorité de santé. 2005. Commission de la transparence pour la spécialité LEPTICUR. .
41. Haute Autorité de Santé. 2007. Guide- Affection de Longue Durée Schizophrénies. .
42. Sven Janno, Matti Holi, Katinka Tuisku, and Kristian Wahlbeck. 2004. Prevalence of Neuroleptic-Induced Movement Disorders in Chronic Schizophrenia Inpatients. *American Journal of Psychiatry* 161, 1: 160–163.
43. Maria Juncal-Ruiz, Mariluz Ramirez-Bonilla, Jorge Gomez-Arnau, et al. 2017. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology*. .
44. John M Kane. 2001. Extrapyramidal side effects are unacceptable. *European Neuropsychopharmacology* 11: S397–S403.
45. Shitij Kapur, Robert Zipursky, Corey Jones, Gary Remington, and Sylvain Houle. 2000. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 4: 514–520.
46. Jong-Hoon Kim, Hee-Jung Byun, Jun-Hyung Ann, and Jinyoung Lee. 2010. Relationship between subjective experiences and psychopathological dimensions in schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 44, 10: 952–957.
47. V. Kovess, F. Caroli, A. Durocher, et al. 1994. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. *Paris: Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Edition Frison-Roche*.
48. Julie Kreyenbuhl, Robert W. Buchanan, Faith B. Dickerson, and Lisa B. Dixon. 2009. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophrenia bulletin* 36, 1: 94–103.
49. B. Lachaux, F. Casadebaig, A. Philippe, and G. Ardiet. 2004. Pharmaco-épidémiologie des pratiques de prescription d'antipsychotiques chez les patients schizophrènes (coupes transversales 1995 et 1998). *L'Encéphale* 30, 1: 46–51.
50. I. Lamarque, L. Auffray, M. Villamaux, et al. 2006. Analyse du profil socio-démographique et clinique de patients schizophrènes en fonction du traitement neuroleptique reçu. *L'Encéphale* 32, 3: 369–376.
51. Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, Robert W. Buchanan, et al. 2004. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2003. *Schizophrenia bulletin* 30, 2: 193–217.
52. Anthony F. Lehman, Jeffrey A. Lieberman, Lisa B. Dixon, et al. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American Journal of Psychiatry* 161, 2 Suppl: 1–56.
53. Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Joseph P. McEvoy, et al. 2005. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353, 12: 1209–1223.
54. Arijia Maat, Annemarie Fouwels, and Lieuwe de Haan. 2008. Cocaine is a major risk factor for antipsychotic induced akathisia, parkinsonism and dyskinesia. *Psychopharmacology bulletin* 41, 3: 5–10.
55. Stephen R. Marder, Susan M. Essock, Alexander L. Miller, et al. 2004. Physical Health Monitoring of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 8: 1334–1349.
56. R. G. McCreddie, L. J. Robertson, and D. H. Wiles. 1992. The Nithsdale schizophrenia surveys. IX: Akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels. *The British Journal of Psychiatry* 160, 6:

57. David Mété, Anne BODEREAU, Patricia Wind-Nay, and Élise Hurbin. 2008. L'usage détourné de trihexyphénidyle. *Alcoologie et addictologie* 30, 2: 129–135.
58. Del D. Miller, Stanley N. Caroff, Sonia M. Davis, et al. 2008. Extrapiramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *The British Journal of Psychiatry* 193, 4: 279–288.
59. Bruno Millet, Jean-Marie Vanelle, and Joseph Benyaya. 2014. *Prescrire les psychotropes*. Elsevier Masson.
60. D. Misdrahi, P. M. Llorca, C. Lançon, and F. J. Bayle. 2002. L'observance dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 28, 3: 266–272.
61. Jiri Modestin, Patrik Lukas Stephan, Thomas Erni, and Tanja Umari. 2000. Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research* 42, 3: 223–230.
62. G. Muscettola, G. Barbato, S. Pampallona, M. Casiello, and P. Bollini. 1999. Extrapiramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19, 3: 203–208.
63. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2014. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014*. National Institute for Health and Care Excellence (UK), London.
64. Mark Olfson, David Mechanic, Stephen Hansell, Carol A. Boyer, James Walkup, and Peter J. Weiden. 2000. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services* 51, 2: 216–222.
65. S. Orhon-Ménard, A. Garcel, I. De Beauchamp, and F. Spitz. 2005. Évolution des pratiques de prescription des psychotropes en centre hospitalier psychiatrique: place des neuroleptiques atypiques. *Journal de Pharmacie Clinique* 24, 1: 5–10.
66. L. Palosse-Cantaloube, C. Parouffe, L. Laporte, M. Segonds, C. Delmas, and L. Bonnet. 2014. Etude des prescriptions des "correcteurs anti cholinergiques" à l'Hôpital Gérard Marchant. .
67. S. Park. 2005. Effect of switching antipsychotics on antiparkinsonian medication use in schizophrenia: Population-based study. *The British Journal of Psychiatry* 187, 2: 137–142.
68. Jacques Postel and Claude Quételet. 2012. *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Dunod.
69. Michael Poyurovsky. 2010. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 196, 2: 89–91.
70. Delbert G. Robinson, Margaret G. Woerner, Jose Ma J. Alvir, Robert M. Bilder, Gregory A. Hinrichsen, and Jeffrey A. Lieberman. 2002. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research* 57, 2: 209–219.
71. Sadeq Haouzir and Amal Bernoussi. 2010. *Les schizophrénies*. Armand Colin.
72. Benjamin Sadock. 2013. *Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Lippincott Williams & Wilkins.
73. M. Schonecker. 1957. Ein eigentümliches syndrom im oralen bereich bei megaphen applikation. *Nervenarzt* 28, 35: 22.
74. M. SEGONDS, C. FABRE, and others. 2000. A propos des effets neurologiques des neuroleptiques. *Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale* 36, 4.0: 15–22.
75. A.-S. Seigneurie, F. Sauvanaud, and F. Limosin. 2016. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques: données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *L'Encéphale* 42, 3: 248–254.

76. G. M. Simpson, J. W. S. Angus, and others. 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 45, S212: 11–19.
77. James M. Smith. 1980. Abuse of the antiparkinson drugs: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*.
78. Stephen Michael Stahl. 2002. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Flammarion médecine-sciences.
79. H. Steck. 1954. [Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments]. *Annales Medico-Psychologiques* 112, 2 5: 737–744.
80. Serge Tribolet and Mazda Shahidi. 2005. *Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques*. Heures de France.
81. J. Venulet, R. Blattner, J. Von Bülow, and G. C. Berneker. 1982. How good are articles on adverse drug reactions? *Br Med J (Clin Res Ed)* 284, 6311: 252–254.
82. Peter J. Weiden, J. John Mann, Gretchen Haas, Marlin Mattson, and Allen Frances. 1987. Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry* 144, 9: 1148–1153.
83. Peter J. Weiden and Mark Olfson. 1995. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 21, 3: 419.
84. R. Yassa. 1988. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs. A critical review of the literature. *L'Encephale* 14: 233–239.
85. 1990. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness. *The British Journal of Psychiatry* 156, 3: 412–412.
86. 2016. *Dictionnaire Vidal*. Vidal Eds.
87. <http://www.forumpsy.net/t1213-psychose-dhypersensibilite-induite-par-les-neuroleptiques-ou-antipsychotiques>. .
88. <https://tpeschizo.wordpress.com/causes-de-la-schizophrenie/>. .

A. ANNEXE 1 : ECHELLE DE BARNES (BARS)

Name: _____

Date: _____

Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)

Instructions: Patient should be observed while they are seated, and then standing while engaged in neutral conversation (for a minimum of two minutes in each position). Symptoms observed in other situations, for example while engaged in activity on the ward, may also be rated. Subsequently, the subjective phenomena should be elicited by direct questioning.

Objective

- 0 Normal, occasional fidgety movements of the limbs
- 1 Presence of characteristic restless movements: shuffling or tramping movements of the legs/feet, or swinging of one leg while sitting, *and/or* rocking from foot to foot or "walking on the spot" when standing, but movements present for less than half the time observed
- 2 Observed phenomena, as described in (1) above, which are present for at least half the observation period
- 3 Patient is constantly engaged in characteristic restless movements, *and/or* has the inability to remain seated or standing without walking or pacing, during the time observed

Subjective*Awareness of restlessness*

- 0 Absence of inner restlessness
- 1 Non-specific sense of inner restlessness
- 2 The patient is aware of an inability to keep the legs still, or a desire to move the legs, *and/or* complains of inner restlessness aggravated specifically by being required to stand still
- 3 Awareness of intense compulsion to move most of the time *and/or* reports strong desire to walk or pace most of the time

Distress related to restlessness

- 0 No distress
- 1 Mild
- 2 Moderate
- 3 Severe

Global Clinical Assessment of Akathisia

- 0 *Absent.* No evidence of awareness of restlessness. Observation of characteristic movements of akathisia in the absence of a subjective report of inner restlessness or compulsive desire to move the legs should be classified as pseudoakathisia
- 1 *Questionable.* Non-specific inner tension and fidgety movements
- 2 *Mild akathisia.* Awareness of restlessness in the legs *and/or* inner restlessness worse when required to stand still. Fidgety movements present, but characteristic restless movements of akathisia not necessarily observed. Condition causes little or no distress.
- 3 *Moderate akathisia.* Awareness of restlessness as described for mild akathisia above, combined with characteristic restless movements such as rocking from foot to foot when standing. Patient finds the condition distressing
- 4 *Marked akathisia.* Subjective experience of restlessness includes a compulsive desire to walk or pace. However, the patient is able to remain seated for at least five minutes. The condition is obviously distressing.
- 5 *Severe akathisia.* The patient reports a strong compulsion to pace up and down most of the time. Unable to sit or lie down for more than a few minutes. Constant restlessness which is associated with intense distress and insomnia.

Scoring the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)

The Barnes Akathisia Rating Scale is scored as follows:

Objective Akathisia, Subjective Awareness of Restlessness and Subjective Distress Related to Restlessness are rated on a 4-point scale from 0 – 3 and are summed yielding a total score ranging from 0 to 9.

The Global Clinical Assessment of Akathisia uses a 5-point scale ranging from 0 – 4.

Citation: Barnes TR: A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia. *British Journal of Psychiatry* 154:672-676, 1989.

B. ANNEXE 2 : ECHELLE D'ÉVALUATION DES SYMPTÔMES
EXTRAPYRAMIDAUX DE CHOUINARD (ESRS)

**ECHELLE D'ÉVALUATION DES SYMPTÔMES EXTRA-PYRAMIDAUX
EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOM RATING SCALE
ESRS**

G. CHOUINARD ©, 1979

Outil d'évaluation

NOM :

PRENOM :

SEXE :

AGE :

DATE :

I. PARKINSONISME, DYSTONIE ET DYSKINÉSIE : QUESTIONNAIRE

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

5. Tremblement.....Total

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

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

6. Akathisie

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

7. Sialorrhée

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

8. Stabilité posturale

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

III. DYSTONIE : EXAMEN

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

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

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

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

IV. MOUVEMENTS DYSKINÉTIQUES : EXAMEN

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

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

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

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

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

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

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

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

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

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

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

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

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

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

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

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

PRÉCISER :

* En cas d'activation ou rarement spontanés

** Fréquemment spontanés et présents en cas d'activation

V. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSKINÉSIE

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

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

VI. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DU PARKINSONISME

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

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

VII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE LA DYSTONIE

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

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

VIII. IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE : SÉVÉRITÉ DE L'AKATHISIE

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

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

IX. STADE DU PARKINSONISME (Hoehn et Yahr)

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

Signature de l'examineur : Date :

C. ANNEXE 3 : ECHELLE DE SIMPSON ET ANGUS (SAS)

Patient Name: _____ Date: _____

SIMPSON-ANGUS EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS SCALE

The exam should be conducted in a room where the subject can walk a sufficient distance to allow him/her to get into a natural rhythm (e.g. 15 paces). Each side of the body should be examined. If one side shows more pronounced pathology than the other, this score should be noted and this taken. Cogwheel rigidity may be palpated when the examination is carried out for items 3, 4, 5, and 6. It is not rated separately and is merely another way to detect rigidity. It would indicate that a minimum score of 1 would be mandatory.

1. **Gait:** The patient is examined as he walks into the examining room, his gait, the swing of his arms, his general posture, all form the basis for an overall score for this item. This is rated as follows:
 - 0 Normal
 - 1 Diminution in swing while the patient is walking
 - 2 Marked diminution in swing with obvious rigidity in the arm
 - 3 Stiff gait with arms held rigidly before the abdomen
 - 4 Stooped shuffling gait with propulsion and retropulsion
2. **Arm Dropping:** The patient and the examiner both raise their arms to shoulder height and let them fall to their sides. In a normal subject, a stout slap is heard as the arms hit the sides. In the patient with extreme Parkinson's syndrome, the arms fall very slowly:
 - 0 Normal, free fall with loud slap and rebound
 - 1 Fall slowed slightly with less audible contact and little rebound
 - 2 Fall slowed, no rebound
 - 3 Marked slowing, no slap at all
 - 4 Arms fall as though against resistance; as though through glue
3. **Shoulder Shaking:** The subject's arms are bent at a right angle at the elbow and are taken one at a time by the examiner who grasps one hand and also clasps the other around the patient's elbow. The subject's upper arm is pushed to and fro and the humerus is externally rotated. The degree of resistance from normal to extreme rigidity is scored as follows:
 - 0 Normal
 - 1 Slight stiffness and resistance
 - 2 Moderate stiffness and resistance
 - 3 Marked rigidity with difficulty in passive movement
 - 4 Extreme stiffness and rigidity with almost a frozen shoulder
4. **Elbow Rigidity:** The elbow joints are separately bent at right angles and passively extended and flexed, with the subject's biceps observed and simultaneously palpated. The resistance to this procedure is rated. (The presence of cogwheel rigidity is noted separately.)
 - 0 Normal
 - 1 Slight stiffness and resistance
 - 2 Moderate stiffness and resistance
 - 3 Marked rigidity with difficulty in passive movement
 - 4 Extreme stiffness and rigidity with almost a frozen elbow
5. **Wrist Rigidity or Fixation of Position:** The wrist is held in one hand and the fingers held by the examiner's other hand, with the wrist moved to extension, flexion and ulnar and radial deviation:
 - 0 Normal
 - 1 Slight stiffness and resistance
 - 2 Moderate stiffness and resistance
 - 3 Marked rigidity with difficulty in passive movement
 - 4 Extreme stiffness and rigidity with almost frozen wrist
6. **Leg Pendulousness:** The patient sits on a table with his legs hanging down and swinging free. The ankle is grasped by the examiner and raised until the knee is partially extended. It is then allowed to fall. The resistance to falling and the lack of swinging form the basis for the score on this item:
 - 0 The legs swing freely
 - 1 Slight diminution in the swing of the legs
 - 2 Moderate resistance to swing
 - 3 Marked resistance and damping of swing
 - 4 Complete absence of swing
7. **Head Dropping:** The patient lies on a well-padded examining table and his head is raised by the examiner's hand. The hand is then withdrawn and the head allowed to drop. In the normal subject the head will fall upon the table. The movement is delayed in extrapyramidal system disorder, and in extreme parkinsonism it is absent. The neck muscles are rigid and the head does not reach the examining table. Scoring is as follows:
 - 0 The head falls completely with a good thump as it hits the table
 - 1 Slight slowing in fall, mainly noted by lack of slap as head meets the table
 - 2 Moderate slowing in the fall quite noticeable to the eye
 - 3 Head falls stiffly and slowly
 - 4 Head does not reach the examining table
8. **Glabella Tap:** Subject is told to open eyes wide and not to blink. The glabella region is tapped at a steady, rapid speed. The number of times patient blinks in succession is noted:
 - 0 0-5 blinks
 - 1 6-10 blinks
 - 2 11-15 blinks
 - 3 16-20 blinks
 - 4 21 and more blinks
9. **Tremor:** Patient is observed walking into examining room and is then reexamined for this item:
 - 0 Normal
 - 1 Mild finger tremor, obvious to sight and touch
 - 2 Tremor of hand or arm occurring spasmodically
 - 3 Persistent tremor of one or more limbs
 - 4 Whole body tremor
10. **Salivation:** Patient is observed while talking and then asked to open his mouth and elevate his tongue. The following ratings are given:
 - 0 Normal
 - 1 Excess salivation to the extent that pooling takes place if the mouth is open and the tongue raised
 - 2 When excess salivation is present and might occasionally result in difficulty speaking
 - 3 Speaking with difficulty because of excess salivation
 - 4 Frank drooling

Citation: Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 212:11-19,1970

D. ANNEXE 4 : ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

Patient's Name (Please print) _____ Patient's ID information _____
 Examiner's Name _____

CURRENT MEDICATIONS AND TOTAL MG/DAY

Medication #1 _____ Total mg/Day _____ Medication #2 _____ Total mg/Day _____

INSTRUCTIONS: COMPLETE THE EXAMINATION PROCEDURE BEFORE ENTERING THESE RATINGS.

	None normal	Minimal (may be extreme normal)	Mild	Moderate	Severe
Facial and Oral Movements					
1. Muscles of Facial Expression eg, movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks; include frowning, blinking, smiling, grimacing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Lips and Perioral Area eg, puckering, pouting, smacking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Jaw eg, biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tongue Rate only increases in movement both in and out of mouth, NOT inability to sustain movement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Extremity Movements					
5. Upper (arms, wrists, hands, fingers) Include choreic movements (ie, rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous); atetoid movements (ie, slow, irregular, complex, serpentine). DO NOT include tremor (ie, repetitive, regular, rhythmic).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Lower (legs, knees, ankles, toes) eg, lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trunk Movements					
7. Neck, shoulders, hips eg, rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SCORING:

- Score the highest amplitude or frequency in a movement on the 0-4 scale, not the average.
- Score a divided movement the same way, do not lower those numbers as was proposed at one time.
- A POSITIVE AIMS EXAMINATION IS A SCORE OF 2 IN TWO OR MORE MOVEMENTS or a SCORE OF 3 OR 4 IN A SINGLE MOVEMENT.
- Do not sum the scores eg, a patient who has scores 1 in four movements DOES NOT have a positive AIMS score of 4.

Overall Severity

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Severity of abnormal movements | <input type="checkbox"/> |
| 9. Incapacitation due to abnormal movements | <input type="checkbox"/> |

10. Patient's awareness of abnormal movements (rate only patient's report)

	No awareness	Aware no distress	Aware mild distress	Aware moderate distress	Aware severe distress
<input type="checkbox"/>					

Dental Status

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 11. Current problems with teeth and/or dentures? | Yes | No |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Does patient usually wear dentures? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Comments _____

Examiner's Signature _____ Next Exam Date _____

ETUDE DES DETERMINANTS CLINIQUES DE LA PRESCRIPTION DE CORRECTEURS DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES

RESUME EN FRANÇAIS :

La fréquence de prescription des correcteurs des effets indésirables extrapyramidaux des médicaments antipsychotiques semble largement supérieure à la prévalence de ces symptômes. Nous nous sommes interrogés sur les raisons de ce constat en étudiant les déterminants cliniques de la prescription de correcteurs à partir de 3 études. La première mesurait l'impact d'une campagne d'information rappelant les règles de bonnes pratiques de prescription. La seconde comparait les caractéristiques cliniques de patients traités par antipsychotiques avec ou sans correcteur associé. Au sein du groupe de patients traités par correcteur, la troisième étude étudiait le profil des patients toujours sous correcteur après 6 mois. Les patients sous correcteur sont plus jeunes, sont en début de maladie et reçoivent des posologies d'antipsychotique plus importantes. L'avancée en âge, l'institutionnalisation et une polythérapie antipsychotique caractérisent les patients traités par correcteur au long cours.

TITRE EN ANGLAIS : A study of the clinical determinants of the prescription of anticholinergic correctors for neurological side effects of antipsychotic drugs

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Psychiatrie

MOTS-CLÉS : neuroleptique, antipsychotique, correcteur, anticholinergique, LEPTICUR, PARKINANE, prescription, prescripteur, effet secondaire, effet indésirable, symptômes extrapyramidaux, dystonie, dyskinésie, parkinsonisme, syndrome parkinsonien

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Christophe DELMAS