

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

**Année 2023**

**N° 46**

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Camille ROSSIGNOL, née le 26 mai 1998 à TOURS**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 2023**

**« Antipsychotiques buvables : Comment sécuriser les soins ? »**

Président : Monsieur ALLOUCHI Hassan, Professeur d'université, Faculté de Pharmacie de  
Tours

Membres :

- Mme NGUYEN Lucile, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Beffroi, Tours
- Mme BOURGUEIL Julie, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU Tours

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD**

### **ENSEIGNANTS**

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |              |                                            |
|---------------------|--------------|--------------------------------------------|
| ALLOUCHI            | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| BOUDESOCQUE-DELAJE  | Leslie       | PHARMACOGNOSIE                             |
| BRAND               | Denys        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER           | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| CHOURPA             | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| CLASTRE             | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                              |
| MUNNIER             | Émilie       | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                           |

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |                                                 |
|-----------|----------|-------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                              |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                   |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                   |
| GIRAudeau | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE      |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                     |

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|         |         |                                            |
|---------|---------|--------------------------------------------|
| BARIN   | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles  | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

#### **36 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |                |                                                   |
|-------------------------|----------------|---------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER          | Emilie         | PHARMACIE GALENIQUE                               |
| AUBREY                  | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                  |
| BESSON                  | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                       |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| BONNIER (disponibilité) | Franck         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |
| BORDY                   | Romain         | PHARMACOLOGIE                                     |
| BOUVIN-PLEY             | Mélanie        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| BRAIBANT                | Martine        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| BREDELOUX               | Pierre         | PHARMACOLOGIE                                     |
| DAVID                   | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                               |
| DEBIERRE-GROCKIEGO      | Françoise      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| DELAJE                  | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| DENEVAULT               | Caroline       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| DOUZIECH-FYROLLES       | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| DUMAS                   | Jean-François  | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                 |
| GERMON                  | Stéphanie      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| GLEVAREC                | Gaëlle         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |

|               |          |                                                   |
|---------------|----------|---------------------------------------------------|
| HERVE-AUBERT  | Katel    | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |
| JUSTE         | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| LAJOIE        | Laurie   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE        |
| LANOUE        | Arnaud   | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| MARC          | Jillian  | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES         |
| MAVEL         | Sylvie   | CHIMIE THERAPEUTIQUE                              |
| ODIN          | Audrey   | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| POUPET        | Cyril    | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE          |
| PASQUALIN     | Côme     | PHARMACOLOGIE                                     |
| PRIE          | Gildas   | CHIMIE ORGANIQUE                                  |
| SOUCE         | Martin   | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE                    |
| TAUBER        | Clovis   | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                     |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                           |
| VERCOILLIE    | Johnny   | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                     |
| VERGOTE       | Jackie   | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| VIERRON       | Emilie   | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE   |
| ZHANG         | Bei-Li   | PHARMACOLOGIE                                     |

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |        |                                            |
|-------------------|--------|--------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura  | PHARMACIE CLINIQUE                         |
| FOUCAULT          | Amélie | HEMATOLOGIE                                |
| MARLET            | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|         |         |                                   |
|---------|---------|-----------------------------------|
| POUPIN  | Pierre  | BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE |
| RAMDANI | Yanis   | IMMUNOLOGIE                       |
| TULOUP  | Viannev | PHARMACIE CLINIQUE                |

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

|         |        |                     |
|---------|--------|---------------------|
| AMRANE  | Dyhia  | CHIMIE ORGANIQUE    |
| MEHENNI | Lyes   | CHIMIE ANALYTIQUE   |
| VERGER  | Alexis | PHARMACIE GALENIQUE |

### 1 PRAG

|                 |       |         |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

### 1 contrat d'enseignement

|                          |         |         |
|--------------------------|---------|---------|
| GERBIER (contrat enseig) | Soledad | ANGLAIS |
|--------------------------|---------|---------|

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 30 JUIN 2023

L'étudiant

ROSSIGNOL Camille

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

## **Remerciements**

- A Monsieur Hassan ALLOUCHI, Professeur d'Université, pour avoir accepté d'être mon président et co-directeur de thèse.
- A Madame Julie BOURGUEIL, Pharmacien, Praticien Hospitalier, pour m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse avec bienveillance, pour son travail de relecture et pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse.
- A Madame Lucile NGUYEN, Pharmacien d'officine, pour m'avoir accueillie chaleureusement pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année d'officine et pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont apportées leur soutien d'une manière ou d'une autre :

- Victor, pour ton soutien inconditionnel et ton amour qui me permettent de m'épanouir un peu plus chaque jour.
- Mes parents, pour m'avoir permis de faire des études et soutenu à chacun de mes choix.
- Mes grands-parents, pour leur soutien sans faille.
- Caroline, pour m'avoir fait vivre des aventures palpitantes et d'avoir toujours été présente peu importe la situation.
- Marion, Clémence, Julien et Etienne, pour avoir rendu ces années d'études inoubliables.
- Pierre-Louis, Hortense, Ferréol, Hermine, Valentin, Zoé et Martin, pour m'avoir permis de vivre des moments de folie.

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>                                                           | <b>5</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>                                                   | <b>8</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>                                                       | <b>9</b>  |
| <b>TABLE DES FIGURES .....</b>                                                       | <b>10</b> |
| <b>I. INTRODUCTION .....</b>                                                         | <b>12</b> |
| <b>II. PREMIERE PARTIE : LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LEURS USAGES .....</b>              | <b>13</b> |
| II.A. GENERALITES SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES.....                                      | 13        |
| II.A.1. Définition .....                                                             | 13        |
| II.A.2. Classification des antipsychotiques .....                                    | 14        |
| II.A.3. Mécanisme d'action des antipsychotiques.....                                 | 20        |
| II.A.4. Indications des antipsychotiques.....                                        | 26        |
| II.A.5. Effets indésirables des antipsychotiques .....                               | 33        |
| II.B. PRATIQUES DE PRESCRIPTION ET DE CONSOMMATION DES ANTIPSYCHOTIQUES .....        | 49        |
| II.B.1. Consommation des antipsychotiques.....                                       | 49        |
| II.B.2. Actualités – Pharmacovigilance.....                                          | 52        |
| <b>III. DEUXIEME PARTIE : ANTIPSYCHOTIQUES BUVABLES .....</b>                        | <b>54</b> |
| III.A. CARACTERISTIQUES D'UN CONDITIONNEMENT.....                                    | 54        |
| III.B. LES DIFFERENTS CONDITIONNEMENTS DISPONIBLES POUR LES ANTIPSYCHOTIQUES.....    | 55        |
| III.C. ZOOM SUR LES CONDITIONNEMENTS BUVABLES.....                                   | 57        |
| III.C.1. Caractéristiques d'un conditionnement buvable .....                         | 57        |
| III.C.2. Synthèse des conditionnements buvables des antipsychotiques en France ..... | 61        |
| <b>IV. TROISIEME PARTIE : ETUDE AU COMPTOIR .....</b>                                | <b>70</b> |
| IV.A. MATERIEL ET METHODE .....                                                      | 70        |
| IV.A.1. Création du questionnaire .....                                              | 70        |

|         |                                                                |    |
|---------|----------------------------------------------------------------|----|
| IV.A.2. | <i>Diffusion du questionnaire</i> .....                        | 71 |
| IV.B.   | RESULTATS OBTENUS.....                                         | 72 |
| IV.B.1. | <i>Résultats obtenus pour l’Halopéridol (Haldol®)</i> .....    | 74 |
| IV.B.2. | <i>Résultats obtenus pour la Loxapine (Loxapac®)</i> .....     | 75 |
| IV.B.3. | <i>Résultats obtenus pour la Cyamémazine (Tercian®)</i> .....  | 75 |
| IV.B.4. | <i>Résultats obtenus pour l’Alimémazine (Théralène®)</i> ..... | 77 |
| IV.B.5. | <i>Résultats globaux</i> .....                                 | 79 |
| IV.C.   | DISCUSSION.....                                                | 81 |
| IV.C.1. | <i>Discussion autour des prescriptions</i> .....               | 81 |
| IV.C.2. | <i>Discussion avec les industriels</i> .....                   | 82 |
| IV.C.3. | <i>Discussions avec les patients</i> .....                     | 84 |
| IV.C.4. | <i>Discussion avec les prescripteurs</i> .....                 | 86 |
| V.      | CONCLUSION .....                                               | 87 |
| VI.     | BIBLIOGRAPHIE.....                                             | 89 |
| VII.    | ANNEXES.....                                                   | 92 |

## **Liste des abréviations**

**5-HT** : 5 – Hydroxy -Tryptamine

**ALD** : Affection Longue Durée

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

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du  
Médicament et des produits de santé

**AP** : Antipsychotique

**APAP** : Antipsychotique à Action Prolongée

**ATV** : Aire Tegmentale Ventrale

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**Cnamts** : Caisse nationale d'assurance  
maladie des travailleurs salariés

**CPK** : Créatines PhosphoKinases

**CROP** : Conseil Régional de l'Ordre des  
Pharmaciens

**DCI** : Dénomination Commune  
Internationale

**DT** : Dyskinésie Tardive

**EI** : Effet Indésirable

**EIGS** : Évènement Indésirable Grave  
associé aux Soins

**ECG** : ElectroCardioGramme

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IgM** : Immunoglobuline M

**IM** : Interaction Médicamenteuse

**INPES** : Institut National de Prévention et  
d'Éducation pour la Santé

**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons

**NFS** : Numération-Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PV** : PharmacoVigilance

**RCP** : Résumé des Caractéristiques des  
Produits

**Récepteur D2** : Récepteur Dopaminergique  
2

**RGO** : Reflux Gastro Œsophagien

## **Liste des tableaux**

|                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Classification des antipsychotiques .....                                                                                                                                                                                       | 19 |
| Tableau 2 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques.....                                                                                                                                                 | 33 |
| Tableau 3 : Surveillance d'un traitement par antipsychotiques .....                                                                                                                                                                         | 48 |
| Tableau 4 : Conditionnements des antipsychotiques, marché français .....                                                                                                                                                                    | 56 |
| Tableau 5 : Caractéristiques des conditionnements des antipsychotiques buvables présents sur le marché français fin mars 2023 (Données issues de la base de données publique des médicaments (des RCP et des notices des médicaments))..... | 59 |
| Tableau 6 : Pharmacies participantes à l'étude et questionnaires remplis .....                                                                                                                                                              | 72 |
| Tableau 7 : Résultats questionnaire Halopéridol (Haldol®) .....                                                                                                                                                                             | 74 |
| Tableau 8 : Résultats questionnaire Loxapine (Loxapac®) .....                                                                                                                                                                               | 75 |
| Tableau 9 : Résultats questionnaire Cyamémazine (Tercian®) .....                                                                                                                                                                            | 76 |
| Tableau 10 : Résultats questionnaire Alimémazine (Théralène®) .....                                                                                                                                                                         | 77 |

## **Table des figures**

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Structure chimique des AP de première génération.....                                                                                                                                                  | 15 |
| Figure 2 : Structure des AP de seconde génération .....                                                                                                                                                           | 18 |
| Figure 3 : Activité antagoniste des antipsychotiques au niveau des récepteurs D2 postsynaptiques .....                                                                                                            | 20 |
| Figure 4: Les quatres voies dopaminergiques .....                                                                                                                                                                 | 22 |
| Figure 5 : Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique .....                                                                                                                                      | 23 |
| Figure 6 : Récepteur 5-HT2 localisé au niveau des neurones dopaminergiques .....                                                                                                                                  | 25 |
| Figure 7 : Les cinq dimensions de la schizophrénie .....                                                                                                                                                          | 27 |
| Figure 8 : Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les neuroleptiques classiques.....                                                                                                         | 35 |
| Figure 9 : Expression de la propension des différents AP à induire des symptômes extrapyramidaux .....                                                                                                            | 35 |
| Figure 10 : Up-regulation des récepteurs dopaminergiques suite à leur blocage prolongé par les neuroleptiques .....                                                                                               | 39 |
| Figure 11 : Expression de la propension des différents AP à induire un allongement de l'intervalle QT .....                                                                                                       | 44 |
| Figure 12 : Allongement de l'espace QT et torsade de pointe.....                                                                                                                                                  | 45 |
| Figure 13 : Taux de prévalence annuelle (%) des remboursements des médicaments psychotropes (au moins une ordonnance avec au moins un médicament psychotrope) selon l'âge et le sexe (d'après Cnamts, 2000) ..... | 50 |
| Figure 14 : Prévalence d'utilisation de médicaments psychotropes estimée à partir des données de remboursement de la Cnamts en 2000.....                                                                          | 50 |
| Figure 15 : Différentes étapes du mode d'administration de la Loxapine (Loxapac®) décrites dans la notice du produit .....                                                                                        | 62 |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 16 : Différentes étapes du mode d'administration de la Risperidone Arrow® décrites dans la notice du produit ..... | 62 |
| Figure 17 : Graduations du gobelet du Sulpiride (Dogmatil®) (Illustration présente dans la notice du médicament) .....    | 63 |
| Figure 18 : Flacon compte-gouttes du Zuclopenthixol (Clopixol®) .....                                                     | 64 |
| Figure 19 : Schéma explicatif de l'utilisation de la seringue graduée du Tiapride (Tiapridal®) (Notice du produit) .....  | 66 |
| Figure 20 : Conditionnement de l'Alimémazine (Théralène®) .....                                                           | 66 |
| Figure 21 : Dispositif d'administration du Flupentixol (Fluanxol®) .....                                                  | 67 |
| Figure 22 : Conditionnements de la Propériciazine (Neuleptil® 1%,et 4%) et de la Chlorpromazine (Largactil® 4%) .....     | 68 |
| Figure 23 : Conditionnement du Sulpiride (Dogmatil®) .....                                                                | 68 |
| Figure 24 : Répartition des questionnaires et pharmacies ayant répondues à l'étude .....                                  | 72 |
| Figure 25 : Répartition Hommes/Femmes de l'étude.....                                                                     | 73 |
| Figure 26 : Répartition de l'âge des patients participants à l'étude .....                                                | 73 |
| Figure 27 : Questionnaires complétés en fonction de l'antipsychotique .....                                               | 74 |
| Figure 28 : Répartition des patients rencontrant des difficultés avec leur AP buvables .....                              | 79 |
| Figure 29 : Type de difficultés rencontrées.....                                                                          | 79 |
| Figure 30 : Répartition des discussions patients-professionnels de santé .....                                            | 80 |

## **I. Introduction**

L'indication principale des AntiPsychotiques (AP) est le traitement des psychoses (quelles qu'elles soient). Le développement des AP de seconde génération – qui se distinguent de ceux de la première génération par une meilleure tolérance extrapyramidale – à considérablement élargi le domaine de prescription de ces médicaments qui va actuellement des symptômes dépressifs aux troubles anxieux, en passant par les troubles du sommeil et les troubles du comportement.

Cet élargissement du champ de prescription n'est pas sans conséquence en termes de santé publique puisque ces molécules sont, certes, mieux tolérées sur le plan neurologique, mais non dénuées d'effets secondaires à court, moyen et long terme. Le nombre de prescriptions d'AP augmente ainsi un peu plus chaque année.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des différentes caractéristiques des conditionnements que l'on retrouve pour les AP buvables et de recenser les problèmes d'utilisation que peuvent rencontrer les patients.

La première partie est consacrée à la revue des généralités sur la classe des AP ainsi que les pratiques de prescription et de consommation de ces médicaments. La deuxième partie présente les différentes caractéristiques d'un conditionnement et plus particulièrement les dispositifs d'administration pour les solutions buvables d'AP. Enfin, une étude réalisée au comptoir à propos des 4 AP les plus prescrits en officine vient illustrer mon propos en troisième partie.

## **II. Première partie : Les antipsychotiques et leurs usages**

### **II.A. Généralités sur les antipsychotiques**

#### **II.A.1. Définition**

Les neuroleptiques, qui sont maintenant plutôt désignés par le terme antipsychotique (AP), sont un vaste ensemble de médicaments, dont la découverte s'est faite par étapes successives. Les premières recherches sur les neuroleptiques concernent la famille des phénothiazines. Initialement développés dans le but d'obtenir des médicaments antipaludéens et antihistaminiques, leurs effets fortement sédatifs ont suscité l'intérêt et ont permis de développer en 1950 la Chlorpromazine (Larcgatil®), premier médicament considéré comme neuroleptique<sup>1</sup>.

En 1952, à la suite de leurs recherches, Delay et Deniker (psychiatre français et son assistant) sont les premiers à attribuer une action bénéfique de la Chlorpromazine dans le traitement des psychoses aiguës<sup>2</sup>. Dès 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs Effets Indésirables (EI) décrits.

Ils définissent par la suite un médicament neuroleptique comme ayant les caractéristiques suivantes<sup>3</sup> :

- Diminution de l'agitation et de l'agressivité,
- Réduction des psychoses (hallucinations ou idées délirantes) – d'où le terme « antipsychotique », synonyme de neuroleptique,
- Création d'un état d'indifférence psychomotrice,

---

<sup>1</sup> Cooper D. Les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie – Adhésion au traitement et analyse coût-efficacité de l'Olanzapine et de la Risperidone (en ligne). Thèse d'exercice : Pharmacie : Laval : 2006

<sup>2</sup> Quenet B. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques : quelles différences entre les deux générations de traitements (en ligne). Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges : 2013

<sup>3</sup> Nordon C. Etudes pharmaco-épidémiologique des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie (en ligne). Thèse d'exercice : Santé publique : Université Paris Descartes : 2013

- Production d'effets neurologiques et végétatifs dits secondaires, tels que les symptômes extrapyramidaux.

Officiellement, le terme « antipsychotique » est désormais dominant au sein de la communauté scientifique contrairement à l'appellation « neuroleptique ». En effet, cette dernière fait référence notamment au syndrome extrapyramidal, autrement appelé le syndrome neuroleptique, effet secondaire gênant de ces médicaments.

## II.A.2. Classification des antipsychotiques

Les AP constituent un groupe nombreux mais homogène du point de vue de leur efficacité. Pour tenter de distinguer les divers AP, plusieurs classifications ont été proposées. On peut classer les AP en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique<sup>4</sup>. La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En effet, les effets cliniques d'un AP donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Sa formule chimique ne permet cependant pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

Nous choisirons de décrire uniquement la classification selon la structure chimique.

La structure chimique des molécules permet de distinguer plusieurs classes d'AP. Ces principes actifs ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

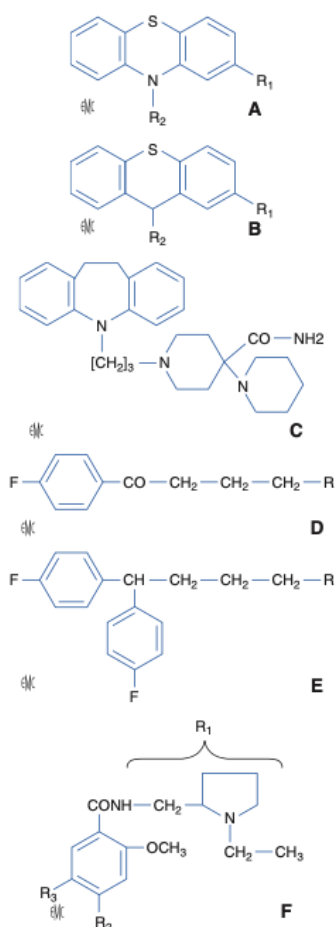
---

<sup>4</sup> Thibaut F, Franck N. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie.2005 Novembre ; 2(4) :282-299

## II.A.2.1. Antipsychotiques de première génération

Les AP de 1<sup>ère</sup> génération ont plusieurs dénominations : AP typiques – AP conventionnels – ou encore neuroleptiques. Il existe quatre principales classes d'AP de première génération (voir Figure 1 ci-dessous) :

- Les phénothiazines (différentes structures tricycliques obtenues par modification de la chaîne latérale) : formule A ci-dessous,
- Les thioxanthènes, d'autres composés tricycliques, résultant de modifications apportées au noyau des phénothiazines : formule B ci-dessous,
- Les butyrophénones (dont le chef de file est l'Halopéridol, introduit en 1958, remarquable par son activité anti-hallucinatoire) : formule D ci-dessous,
- Et enfin, les benzamides : formule F ci-dessous.



- |                               |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Phénothiazines :           | $R_2$ aliphatiques<br>(Chlorpromazine, Cyamémazine,<br>Lévomépromazine), $R_2$ pipérazinés<br>(Fluphénazine), $R_2$ pipéridinés<br>(Poprériciazine, Pipotiazine) |
| B. Thioxanthènes :            | $R_2$ pipéridiné (Flupentixol,<br>Zuclopenthixol)                                                                                                                |
| C. Dibenzoxazépines :         | Carpipramine, Loxapine                                                                                                                                           |
| D. Butyrophénones :           | $R$ pipéridiné (Halopéridol,<br>Dropéridol, Pipampérone)                                                                                                         |
| E. Diphenylbutylpiperidines : | Pimozide,<br>Penfluridol                                                                                                                                         |
| F. Benzamides :               | Sulpiride, Tiapride,<br>Amisulpride                                                                                                                              |

Figure 1 : Structure chimique des AP de première génération

Les phénothiazines (formule A) se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle est important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du principe actif dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique – ou linéaire – (Chlorpromazine, Lévomépromazine, Cyamémazine), pipéridinée (Pipotiazine, Propériciazine) ou pipérazinée (Fluphénazine).

D'autres structures tricycliques proches des phénothiazines ont été synthétisées : les thioxanthènes (formule B) (l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone ; les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : Flupentixol et Zuclopenthixol) ; les dibenzoxazépines (formule C) (Loxapine ou Carpipramine).

Les butyrophénones (formule D) sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques. Ces substances sont pipéridinées : Halopéridol, Dropéridol, Pipampérone. Le Dropéridol est utilisé comme antiémétique post-opératoire en bloquant les récepteurs D2 de l'*area postrema*.

Les diphenylbutylpipéridines (formule E) (Pimozide et Penfluridol, ce dernier médicament étant un AP à action prolongée du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

Historiquement, le premier principe actif du groupe des benzamides (formule F) est le Métoclopramide (Primpéran®). Il ne présente essentiellement qu'une action périphérique le limitant principalement à un usage d'antiémétique. Seuls deux composés de cette classe sont vraiment utilisés comme AP : Sulpiride et Amisulpride. L'Amisulpride est considéré presque comme un AP de seconde génération car bloque préférentiellement les récepteurs D2 méso-limbiques. Il aurait également des propriétés antidépressives à faibles doses. En outre, deux

autres molécules de la classe intéressent la sphère psychiatrique : Sultopride, qui n'est pas commercialisé en France et Tiapride, qui est surtout utilisé pour ses propriétés sédatives<sup>5</sup>.

#### II.A.2.2. Les antipsychotiques de seconde génération

Les AP de seconde génération, que l'on appelle également AP atypiques, appartiennent aux classes principales suivantes (voir Figure 2 page suivante) :

- Les dibenzodiazépines et dérivés (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine), ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : formule A ci-dessous,
- Les benzisoxazoles (Risperidone, Palipéridone), structures bicycliques : formule B ci-dessous.

Les dibenzodiazépines (formule A) possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau. Ces molécules possèdent un spectre pharmacologique très large. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables. La Clozapine, chef de file de cette famille et même de tous les AP atypiques, a été introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose, puis réhabilitée en 1988 par les travaux de Kane<sup>6</sup> sur la schizophrénie résistante. Les réceptogrammes de l'Olanzapine et de la Quétiapine sont très proches de celui de la Clozapine mais ceux sont des molécules mieux tolérées car entraînant des effets secondaires moins graves que la Clozapine.

Les composés atypiques du groupe des benzisoxazoles (formule B) peuvent être considérés comme apparentés aux butyrophénones. Il existe deux représentants très proches chimiquement : Risperidone et Palipéridone. En effet, la Palipéridone est également un métabolite actif de la Risperidone.

---

<sup>5</sup> Quenet B. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques : quelles différences entre les deux générations de traitements (en ligne). Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges : 2013

<sup>6</sup> Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1998 Sep;45(9):789-96

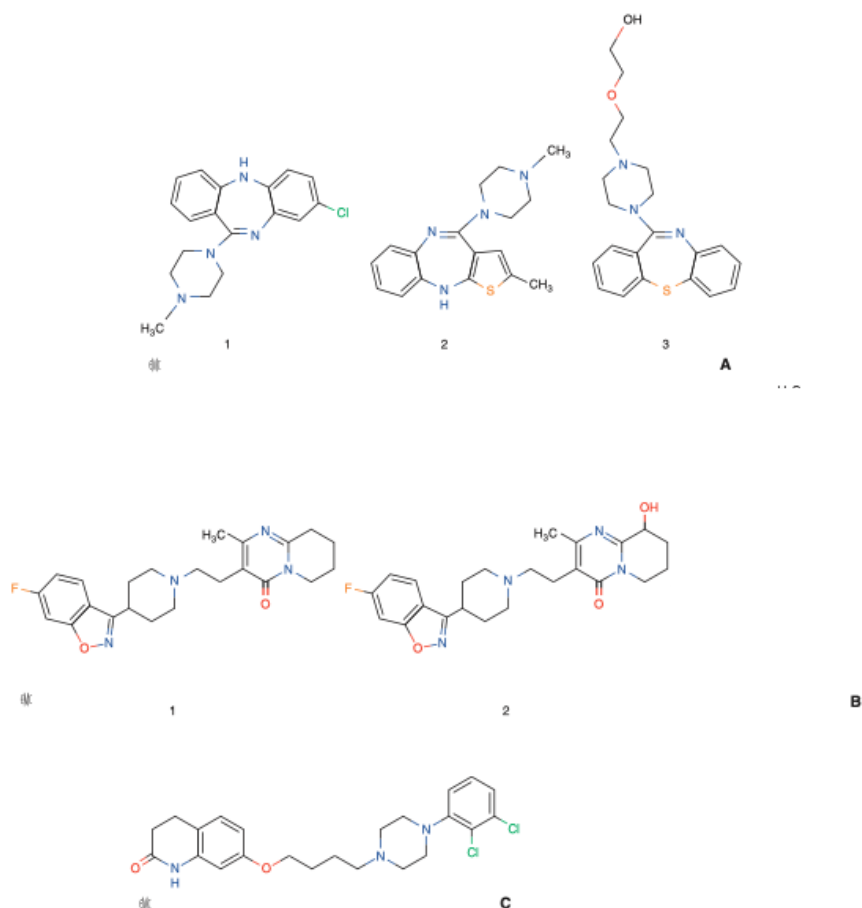


Figure 2 : Structure des AP de seconde génération

- A. Dibenzodiazépines : 1. Clozapine ; 2. Olanzapine ; 3. Quétiapine
- B. Benzisoxazoles : 1. Risperidone ; 2. Palipéridone (9-OH Risperidone)
- C. Quinolinone : Aripiprazole

### II.A.2.3. Autres antipsychotiques

L'Aripiprazole (formule C), au profil pharmacologique atypique, ne présente pas ou peu de parenté avec les autres AP décrits précédemment car c'est le seul AP à être un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2. C'est l'AP le mieux toléré car il ne bloque pas complètement les récepteurs D2. Il est parfois considéré comme un AP de 3<sup>ème</sup> génération.

Ci-après, le Tableau 1 reprend d'une manière résumée, la classification des AP que je viens de détailler.

Tableau 1 : Classification des antipsychotiques

| AP DE PREMIERE GENERATION                                                                |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Phénothiazines                                                                           |                                     |
| <u>Phénothiazines aliphatiques :</u><br>Chlorpromazine<br>Lévomépromazine<br>Cyamémazine | Largatil®<br>Nozinan®<br>Tercian®   |
| <u>Phénothiazines pipérazinées :</u><br>Fluphénazine                                     | Modécate®                           |
| <u>Phénothiazines pipéridinées :</u><br>Propériciazine<br>Pipotiazine                    | Neuleptil®<br>Piportil®             |
| Thioxanthènes                                                                            |                                     |
| Flupentixol<br>Zuclopenthixol                                                            | Fluanxol®<br>Clopixol®              |
| Dibenzoxazépines                                                                         |                                     |
| Loxapine<br>Carpipramine                                                                 | Loxapac®<br>Prazinil®               |
| Butyrophénones                                                                           |                                     |
| Halopéridol<br>Dropéridol<br>Pipampérone                                                 | Haldol®<br>Droleptan®<br>Dipiperon® |
| Diphénylbutylpipéridines                                                                 |                                     |
| Pimozide<br>Penfluridol                                                                  | Orap®<br>Semap®                     |
| Benzamides                                                                               |                                     |
| Sulpiride<br>Amisulpride<br>Tiapride                                                     | Dogmatil®<br>Solian®<br>Tiapridal®  |
| AP DE SECONDE GENERATION                                                                 |                                     |
| Dibenzodiazépines                                                                        |                                     |
| Clozapine<br>Olanzapine<br>Quétiapine                                                    | Leponex®<br>Zyprexa®<br>Séroquel®   |
| Benzisoxazoles                                                                           |                                     |
| Risperidone<br>Palipéridone                                                              | Risperdal®<br>Xeplion®              |
| Autres                                                                                   |                                     |
| Aripiprazole                                                                             | Abilify®                            |

### II.A.3. Mécanisme d'action des antipsychotiques

Les AP interagissent de façon plus ou moins marquée avec de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, l'histamine. Ils vont tous présenter une activité antagoniste des récepteurs de la dopamine (à l'exception de l'Aripiprazole) et plus particulièrement les récepteurs D2-postsynaptiques (Voir la Figure 3 ci-dessous). Leur effet sur les symptômes psychotiques est attribué, au moins en partie, à cette action.

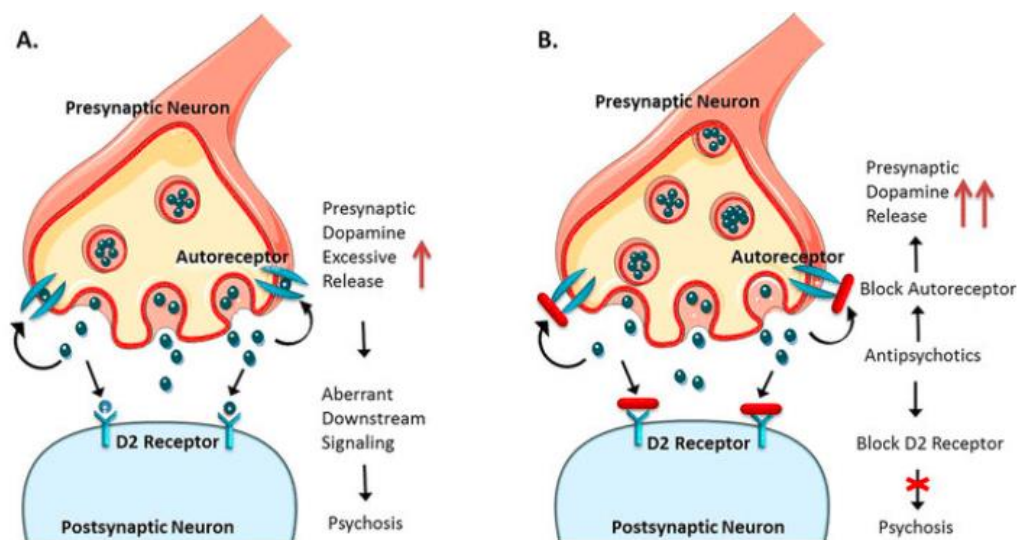


Figure 3 : Activité antagoniste des antipsychotiques au niveau des récepteurs D2 postsynaptiques<sup>7</sup>

Les AP entraînant majoritairement une action antagoniste dopaminergique sont les AP de 1<sup>ère</sup> génération.

La plupart des AP vont agir au niveau d'autres neurotransmetteurs et principalement les récepteurs sérotoninergiques 5- Hydroxy -Tryptamine-2A (5-HT2A). Ils ont une action

---

<sup>7</sup> Hu ML et al. Short-term effects of risperidone monotherapy on spontaneous brain activity in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients: a longitudinal fMRI study. Scientific Reports(en ligne). 2016 Oct 04 (consulté : 25/10/22) ; 6(34287). Disponible : <https://www.nature.com/articles/srep34287#citeas>

antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, avec une affinité pour ces récepteurs qui diffère beaucoup d'un AP à l'autre, y compris au sein d'une même « génération ».

A la différence des AP de 1<sup>ère</sup> génération, les AP atypiques sont des principes actifs qui ont une activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> supérieure ou égale à leur activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. De ce fait, les antipsychotiques atypiques ont des profils d'effets secondaires différents, notamment ils entraînent moins de troubles extrapyramidaux que les neuroleptiques.

La dopamine et la sérotonine ne sont pas les seuls neurotransmetteurs sur lesquels les AP ont une action. En effet, certains AP ont un effet anticholinergique (action sur les récepteurs muscariniques) avec des intensités diverses. Plusieurs molécules bloquent également les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ .

#### II.A.3.1. Les voies dopaminergiques

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont principalement localisés au niveau du tronc cérébral, du mésencéphale et secondairement au niveau de l'hypothalamus. Leurs projections sont longues et diffuses.

L'action antagoniste des AP va s'exercer sur les quatre voies dopaminergiques (Figure 4 ci-dessous) et leur effet clinique ainsi que les effets indésirables sont proportionnels à leur fixation au niveau des récepteurs dopaminergiques<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Thibaut F., Franck N. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie.2005 Novembre ; 2(4) :282-299

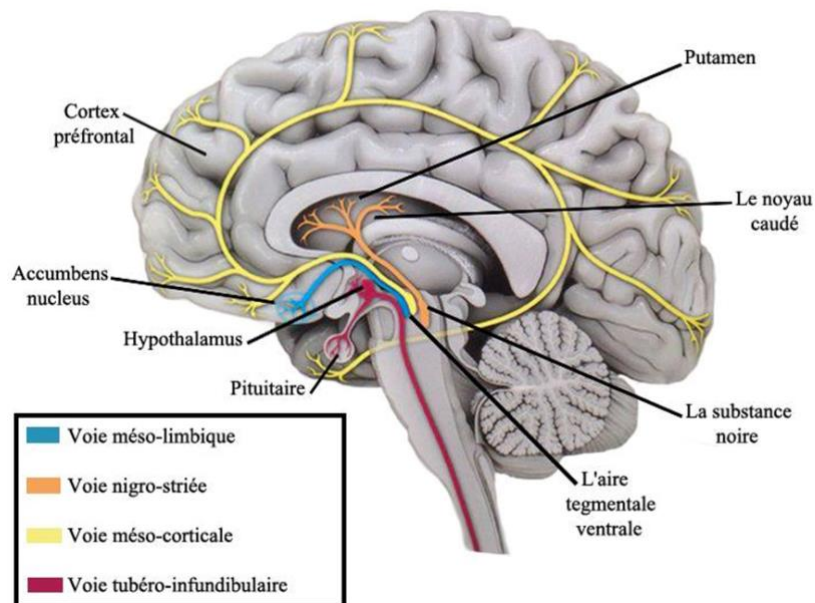


Figure 4: Les quatres voies dopaminergiques

Dans un premier temps, la voie mésolimbique, représentée en bleu sur la Figure 4 ci-dessus, relie l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) au noyau *accumbens*, aux noyaux du *septum* latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale. Elle agit dans le contrôle de la motivation et la régulation de la vie émotionnelle. De ce fait, elle participe au renforcement positif des comportements apportant du plaisir. Le fonctionnement excessif de cette voie dopaminergique provoque chez le patient des associations inadéquates entre ses intentions et les événements extérieurs. C'est ce que l'on observe lors de psychose : certains objets externes ou représentations internes prendraient une importance démesurée pour le sujet. Cette hypothèse est étayée par l'observation que les substances (telles que l'amphétamine ou la cocaïne (voir Figure 5 ci-dessous)) qui favorisent la libération de dopamine aggravent le délire ou les hallucinations chez les patients psychotiques ou génèrent de tels symptômes chez les sujets sains.

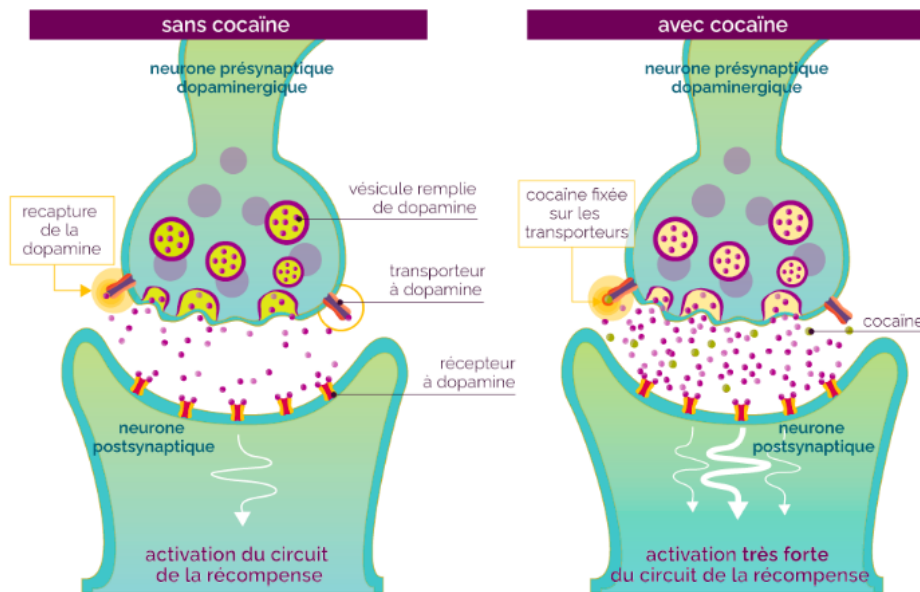


Figure 5 : Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique

A l'opposé, les substances antagonistes à l'action de la dopamine, notamment les AP qui bloquent les récepteurs D2, diminuent ces manifestations. L'activité des AP sur la voie mésolimbique est donc recherchée afin de réduire la symptomatologie positive des psychoses.

La voie mésocorticale (en jaune sur la Figure 4 page ci-avant) est composée de fibres provenant de l'ATV et projetant vers le cortex frontal. Cette voie dopaminergique favorise la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Elle est impliquée dans la concentration et les activités mnésiques. De ce fait, une hypoactivité dopaminergique au niveau frontal engendre une baisse de la performance des tâches stratégiques.

Chez les patients schizophrènes cela pourrait entraîner des symptômes négatifs ainsi que des déficits attentionnels et exécutifs. L'action des AP sur la voie mésocorticale, notamment les AP de première génération, pourraient accroître cet hypofonctionnement et entraîner le développement de symptômes négatifs secondaires à la prise de ces médicaments. Les AP de seconde génération se lient aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 au niveau de cette voie dopaminergique et préviendrait ainsi l'apparition de ces EI neurologiques. Les AP de seconde génération pourraient alors diminuer le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal et par conséquent, améliorer les symptômes négatifs.

La voie nigrostriée, représentée en orange sur la Figure 4 (page ci-avant), provient de la *pars compacta* de la substance noire et se projette vers le *striatum* et les ganglions de la base. Elle est impliquée dans le contrôle des fonctions motrices. Une diminution de la libération de dopamine à l'extrémité de son faisceau entraîne l'arrivée de la maladie de Parkinson. Cette voie n'est pas impliquée dans le développement de psychose mais de la même façon que pour la voie mésocorticale, le blocage des récepteurs D2 par les AP sur le long terme entraîne des effets indésirables. Dans le cas de la voie nigrostriée, cela engendre des symptômes dits « extrapyramidaux » (du fait que la voie nigrostriée appartient au système extrapyramidal) : syndrome parkinsonien, dyskinésie aiguë ou akathisie (impossibilité de tenir en place). Ces symptômes extrapyramidaux se développent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 striataux dépasse 80%. Ces effets secondaires sont principalement induits par les AP typiques de façon très fréquente. Les AP atypiques possèdent en plus un effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui diminue le taux d'occupation des récepteurs D2, d'où une plus faible prévalence de la venue de symptômes extrapyramidaux.

D'autre part, la voie tubéro-infundibulaire (en bordeaux sur la Figure 4) est composée de fibres nerveuses qui émanent de l'hypothalamus et se développent sur l'éminence médiane et la *pars intermedia* de l'hypophyse. Cette voie n'est pas impliquée dans la formation des psychoses mais les interactions des AP avec elle sont à l'origine d'effets indésirables. En effet, l'action des AP sur cette voie provoque une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement induite par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée-galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme.

### II.A.3.2. Le système sérotoninergique

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> sont situés au niveau des neurones dopaminergiques présentant une afférence sérotoninergique (voir la Figure 6<sup>9</sup> ci-dessous).

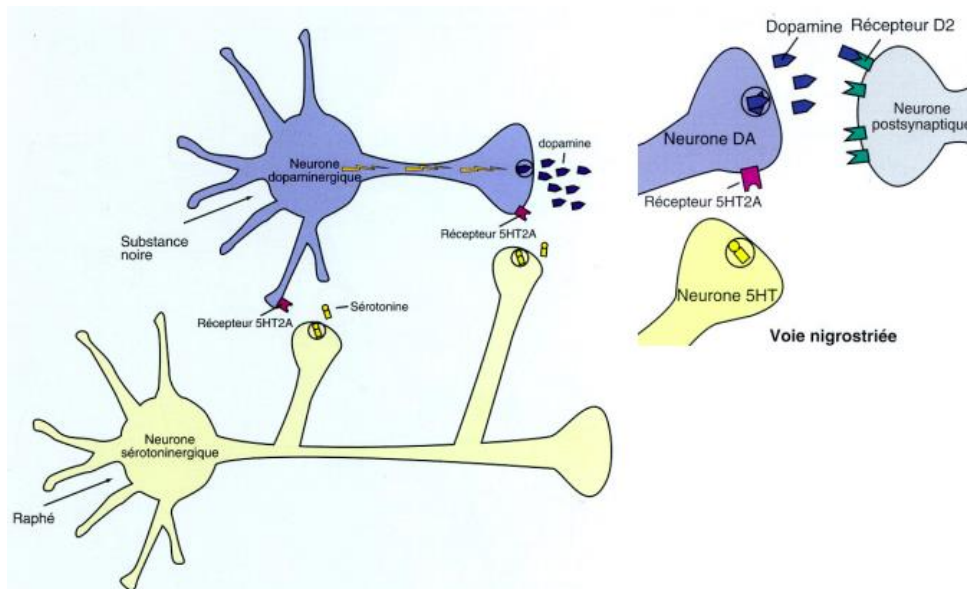


Figure 6 : Récepteur 5-HT<sub>2</sub> localisé au niveau des neurones dopaminergiques

La fixation de la sérotonine sur ces structures exerce un tonus inhibiteur sur la transmission dopaminergique dans les zones nigrostriée et mésocorticale en limitant la synthèse et la libération de la dopamine. Chez le schizophrène, cette inhibition de la dopamine par le contrôle sérotoninergique serait exagérée, expliquant en partie l'hypoactivité dopaminergique nigrostriée et mésocorticale. Cette inhibition peut être levée par des molécules antagonistes sérotoninergiques. L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine est retrouvé principalement dans la classe des AP de seconde génération dont il représente une caractéristique importante. Cet effet sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> serait en faveur d'une amélioration de la symptomatologie déficitaire et d'une meilleure tolérance neurologique des AP au niveau nigrostrial. Certains AP classiques, comme les dérivés du

---

<sup>9</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris : Edition Lavoisier ; 2015

thioxanthène, exercent une modeste activité antagoniste 5-HT<sub>2A</sub>, mais très inférieure à celle observée pour la Risperidone ou la Clozapine, par exemple. Le degré d'antagonisme de ces récepteurs n'assigne donc pas ce facteur comme suffisant pour classer un AP d'atypique.

#### II.A.4. Indications des antipsychotiques

Les AP sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans la schizophrénie, qui est la première indication de l'utilisation des AP<sup>10</sup>.

On définit l'état de psychose comme une modification profonde de la conscience et du rapport à la réalité. Les indications des AP sont nombreuses et différentes selon la molécule choisie : troubles psychotiques, état d'agitation aiguë, syndrome maniaque, bouffées délirantes, traitement de courte durée de l'anxiété, trouble grave du comportement chez l'enfant<sup>11</sup>, etc.

Ces indications ont tendance à évoluer à mesure que de nouvelles molécules sont mises sur le marché : trouble bipolaire (Olanzapine), traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs (Quétiapine). Les AP sont également retrouvés pour des indications en dehors de celles présentes dans leurs Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) : traitement des troubles *boderline*, trouble anxieux généralisé, trouble du sommeil, dépendance à l'alcool, etc<sup>12</sup>.

---

<sup>10</sup> Franck N., Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-10, 2005

<sup>11</sup> Nordon C. Etudes pharmaco-épidémiologique des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie (en ligne). Thèse d'exercice : Santé publique : Université Paris Descartes : 2013

<sup>12</sup> Maher A.R. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA (en ligne). 2011 Sept 28 (consulté le 19/09/22); 306(12):1359-69. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954480/>

#### II.A.4.1. Schizophrénie

C'est en 1911 qu'Eugène Bleuler introduit la notion de « schizophrénie » en psychiatrie, issue de l'allemand *schizein* (séparer) et *phren* (esprit)<sup>13</sup>. La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère. Elle se traduit par une désorganisation profonde de la personnalité, associant à des degrés divers un syndrome délirant, un syndrome dissociatif et un repli schizophrénique (représentés sur la Figure 7<sup>14</sup> ci-dessous).

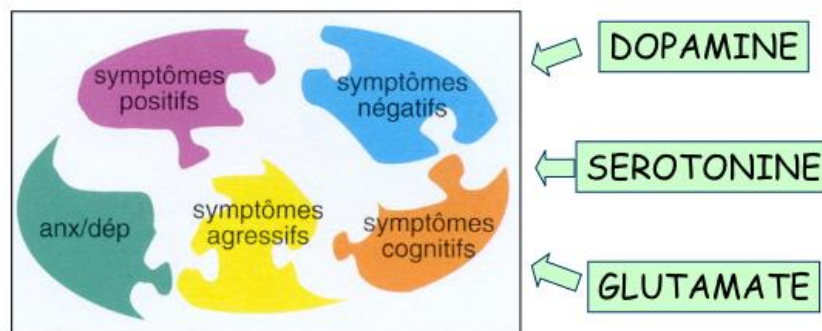


Figure 7 : Les cinq dimensions de la schizophrénie

Ces trois syndromes sont décrits ci-dessous :

- Pour le syndrome délirant, les thèmes sont toujours polymorphes : à type de persécution (quasiment toujours retrouvée), thymiques (dépressifs et maniaques), passionnels (érotomaniaques et jalousie), hypocondriaques, mystiques. Les thèmes de référence (tout se ramène à soi) et d'influence sont très évocateurs. Les mécanismes sont, eux aussi, polymorphes. Les hallucinations auditives et verbales sont les plus fréquentes. Plus rarement, des hallucinations olfactives, gustatives, visuelles, cénesthésiques (sensibilité interne) sont perçues. Les hallucinations font référence à

---

<sup>13</sup> Chambin O., Pillon F. La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. Pharmacology and pharmaceutical sciences (en ligne). 2008 Janvier (consulté le 16/09/2022) ; Numéro 470 : page 23-27. Disponible : [https://www.academia.edu/59806131/La\\_schizophr%C3%A9nie\\_et\\_sa\\_th%C3%A9rapeutique\\_antipsychotique](https://www.academia.edu/59806131/La_schizophr%C3%A9nie_et_sa_th%C3%A9rapeutique_antipsychotique)

<sup>14</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris : Edition Lavoisier ; 2015

une perception en l'absence d'un stimulus sensoriel. Des interprétations, intuitions et imaginations peuvent également être observées.

Le délire est chronique, non systématisé, c'est-à-dire non organisé car touchant tous les niveaux de la pensée. Le syndrome délirant est un symptôme que l'on catégorise comme productif ou positif (représenté en violet sur la Figure 7 page ci-avant). Il rassemble les délires et les hallucinations pouvant se traduire en un sentiment de persécution (paranoïa), une mégalomanie, etc.

- Le syndrome dissociatif est responsable du comportement « marginal » du patient. Il se caractérise par une dissociation de la pensée, une dissociation affective (coexistence de sentiments contraires et indifférence aux autres individus) et enfin une dissociation comportementale (gestes inappropriés, langage incohérent).
- Le troisième pilier est le repli schizophrénique. La schizophrénie implique non seulement la rupture de la vie psychique, mais également la rupture entre le sujet et le monde environnant. Cela se caractérise par une anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir), alogie (diminution du discours, de la pensée), déficit de l'attention. Ainsi, l'isolement social et l'isolement affectif sont fréquents. Le sujet est amené dans la plupart des cas à abandonner ses activités professionnelles et de loisirs. Le repli schizophrénique est un symptôme négatif ou déficitaire (en bleu sur la Figure 7), qui correspond à un appauvrissement affectif et émotionnel.

Associé à ces trois dimensions de la maladie, il est fréquent d'observer chez les patients schizophrènes des symptômes dépressifs et anxieux (culpabilité, irritabilité) et également d'agressivité et d'hostilité envers les autres mais aussi envers eux-mêmes (représentés respectivement en vert et en jaune sur la Figure 7 page ci-avant).

Dans la schizophrénie, entre 70 et 80% des patients psychotiques auraient des troubles cognitifs présents dès le premier épisode et relativement stables dans le temps. Ces troubles cognitifs (représentés en orange sur la Figure 7) affectent principalement la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la cognition sociale. Ces troubles associés à la

schizophrénie sont connus depuis longtemps, même s'ils ne font pas partie des critères diagnostiques.

La schizophrénie se caractérise par une apparition tôt dans la vie de l'individu, soit à la période de l'adolescence soit celle du jeune adulte. On rapporte un pic d'incidence chez les hommes entre 15 et 25 ans et chez les femmes entre 25 et 35 ans<sup>15</sup>.

Son pronostic est variable. Néanmoins, il a été transformé par l'apparition des AP de première génération de telle façon que l'évolution dramatique vers la démence précoce est à présent devenue exceptionnelle. Bien que la maladie soit chronique, des rémissions complètes, voire définitives, sont décrites dans 20% des cas. A l'inverse, 20% des patients ont une évolution très défavorable et déficitaire. Pour les autres patients, des périodes de stabilité, voire de rémissions partielles ou entrecoupées de rechutes, sont décrites.

L'amélioration des symptômes, la diminution du risque de rechute et l'amélioration de l'ajustement psychosocial sont les buts majeurs du traitement de la schizophrénie.

L'étiologie de la schizophrénie a connu plusieurs hypothèses au cours de l'Histoire. Au début des années 1970, le constat que la Chlorpromazine et l'Halopéridol bloquent les récepteurs cérébraux à la dopamine est un des arguments qui conduit à faire l'hypothèse d'un lien causal entre un excès de dopamine et la schizophrénie.<sup>16</sup> Cette hypothèse a alors été utilisée par l'industrie pharmaceutique pour promouvoir ces médicaments.

La mise au point de la Clozapine au début des années 1960, puis celle, à partir des années 1990, d'autres AP avec une moindre affinité pour les récepteurs de la dopamine, a conduit à élaborer de nouvelles hypothèses et théories sur la physiopathologie de la schizophrénie<sup>17</sup>.

---

<sup>15</sup> Cooper D. Les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie – Adhésion au traitement et analyse coût-efficacité de l'Olanzapine et de la Risperidone (en ligne). Thèse d'exercice : Pharmacie : Laval : 2006

<sup>16</sup> Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders : the emergence of the concept of an "antipsychotic" drug. J Hist Neurosci. 2013;22(1):30-46

<sup>17</sup> Meyer JM. Pharmacotherapy of psychosis and mania. Brunton LL et coll. « Goodman and Gilman's The pharmacological basis in therapeutics » ed Mc Graw Hill, New York 2018:279-302

## II.A.4.2. Autres indications des antipsychotiques

### II.A.4.2.1. Anxiété

Le Lévomépromazine (Nozinan®), la Cyamémazine (Tercian®), l'Halopéridol (Haldol®), le Sulpiride (Dogmatil®) ont l'indication pour les états anxieux, en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles. Le Lévomépromazine et la Cyamémazine ont, en outre, l'indication en association avec un traitement antidépresseur dans les dépressions sévères<sup>18</sup>.

### II.A.4.2.2. Troubles du comportement et symptômes psychotiques chez le parkinsonien

Contrairement aux AP de première génération, ceux de seconde génération peuvent être utilisés lors de l'apparition de symptômes psychotiques chez les patients parkinsoniens recevant des agonistes dopaminergiques ou de la L-dopa, après élimination d'une cause infectieuse, toxique ou métabolique et tentative de diminution des thérapeutiques antiparkinsoniennes. La Clozapine est la molécule la plus utilisée et la mieux tolérée du point de vue extrapyramidal. Le risque d'agranulocytose (qui n'est pas dépendant de la dose prescrite) et la surveillance qu'elle impose limitent néanmoins son utilisation. Par ailleurs, la Clozapine entraîne souvent des effets indésirables. La Quétiapine semble bien tolérée (en dehors d'une possible sédation et d'une hypotension orthostatique) et efficace dans cette indication.

---

<sup>18</sup> Franck N., Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-15, 2005.

#### II.A.4.2.3. Trouble bipolaire

Les AP sont utilisés depuis plusieurs décennies dans le traitement du trouble bipolaire. Ils sont principalement employés dans le traitement aigu de la manie, dans les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques et chez les bipolaires résistants aux thymorégulateurs. Dans la manie aiguë, les stabilisateurs de l'humeur (c'est-à-dire le lithium) ont souvent besoin de plusieurs semaines pour provoquer une réponse clinique optimale. Le début rapide de l'action des AP en fait un choix approprié pour les patients qui présentent des caractéristiques psychotiques, une agitation ou un comportement perturbateur<sup>19</sup>.

L'utilisation des AP de première génération à titre prophylactique est en revanche contestée, à la fois du fait de leurs effets indésirables et du risque de déclenchement d'épisodes dépressifs. L'évaluation de l'emploi des AP de seconde génération est très variable d'une substance à l'autre et certains n'ont pas fait l'objet d'étude contrôlée.

#### II.A.4.2.4. Syndrome de Gilles de La Tourette

L'usage des AP dans cette indication date du début des années 1960. L'Halopéridol, qui était autrefois utilisé en première intention en pratique courante, a été supplanté par d'autres AP ayant un meilleur profil de tolérance. La prescription doit tenir compte de l'ensemble de la symptomatologie du patient. Pour le traitement des tics, le Tiapride (Tiapridal®) et le Sulpiride (Dogmatil®) sont les AP les plus utilisés.

---

<sup>19</sup> Jeste DV., Dolder CR. Treatment of non-psychotic disorders: focus on atypical antipsychotics. J Psychiatr Res 2004 ; 38:73-103

#### II.A.4.3. Antipsychotiques « cachés »

Des AP sont dits cachés, car commercialisés pour d'autres situations cliniques que les symptômes psychotiques. Ils exposent pourtant aux EI et aux interactions des AP.

Ainsi sont utilisés :

- Comme antiémétiques : l'Alizapride (Plitican®), la Dompéridone (Motilium®), le Métoclopramide (Primpéran®), la Métopimazine (Vogalène®) ;
- Comme antihistaminiques H1 sédatifs : l'Alimémazine (Théralène®), la Prométhazine (Phenergan®) ;
- Comme traitement des migraines : la Flunarizine (Sibelium®) ;
- Comme traitement des troubles du sommeil : l'Acéprométazine (Mépronizine®).

## II.A.5. Effets indésirables des antipsychotiques

Le passage de la première à la seconde génération d'AP a relégué au second plan, dans la plupart des cas et sous réserve d'utiliser des doses modérées, les EI que Delay et Deniker<sup>20</sup> avaient inscrits dans la définition d'un AP. Cela a permis d'augmenter le confort lié à la prise de tels médicaments. Parallèlement, les effets métaboliques de ces médicaments sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. Par exemple, les AP dérivés des dibenzodiazépines (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des EI métaboliques. Le rapport bénéfice/risque de ces AP doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, afin de prévenir d'éventuelles complications. Le Tableau 2 présente une synthèse des EI des principaux AP.

Tableau 2<sup>21</sup> : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques

|                | Dyskinésies<br>aiguës | Syndrome<br>parkinsonien | Akathisie | Dyskinésies<br>tardives | Épilepsie | Prise<br>de<br>poids | Dyslipi-<br>démies | Hyper-<br>glycémie | Hyper-<br>prolactinémie | Effets anti-<br>cholinergiques | Allongement<br>du QT |
|----------------|-----------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Amisulpride    | +                     | +                        | +         | /                       | +         | ++                   | 0                  | +                  | +++                     | 0                              | +                    |
| Aripiprazole   | 0                     | 0                        | +++       | /                       | /         | 0                    | 0                  | /                  | +                       | 0                              | /                    |
| Chlorpromazine | +                     | ++                       | ++        | ++                      | ++        | +                    | ++                 | +                  | +                       | +++                            | +                    |
| Clozapine      | 0                     | 0                        | 0         | + ?                     | +++       | +++                  | +++                | +++                | 0                       | +++                            | ++                   |
| Halopéridol    | +++                   | +++                      | ++        | +++                     | +         | +                    | 0                  | +                  | ++                      | 0                              | +                    |
| Olanzapine     | +                     | +                        | +         | +                       | +         | +++                  | +++                | +++                | +                       | ++                             | +                    |
| Quétiapine     | 0                     | 0                        | /         | /                       | +         | ++                   | +                  | ++                 | 0                       | 0                              | +                    |
| Risperidone    | +                     | +                        | ++        | +                       | +         | +                    | 0                  | +                  | ++                      | 0                              | +                    |
| Sertindole     | 0                     | 0                        | /         | /                       | /         | +                    | 0                  | /                  | 0                       | 0                              | +++                  |
| Ziprasidone    | 0                     | +                        | /         | +                       | /         | 0                    | 0                  | /                  | +                       | 0                              | ++                   |

<sup>20</sup> Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Psychotropic drugs. Elsevier ;1957. P485-501

<sup>21</sup> Franck N., Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-15, 2005.

#### II.A.5.1. Effets indésirables neurologiques

On distingue trois catégories d'EI neurologiques :

- Les effets extrapyramidaux précoces : dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien et akathisie,
- Les effets extrapyramidaux tardifs : dyskinésies tardives,
- Les crises épileptiques.

Ces effets iatrogènes peuvent aggraver d'éventuels troubles moteurs associés à la schizophrénie et préexistent donc à l'instauration du traitement. Chaque AP a un profil d'effets neurologiques qui lui est propre.

##### II.A.5.1.1. Effets extrapyramidaux précoces

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement (Voir Figure 8 ci-dessous). Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du *striatum*, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, l'utilisation des AP entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux.

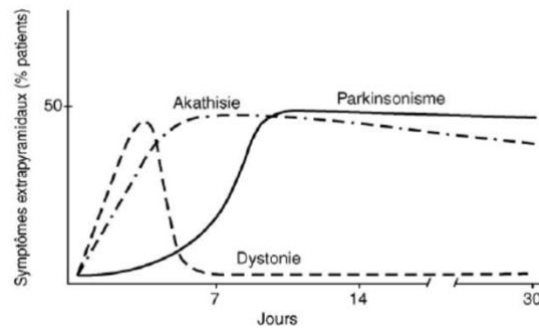


Figure 8 : Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les neuroleptiques classiques<sup>22</sup>

Certains AP (tels que les phénothiazines aliphatiques, la Clozapine et l'Olanzapine) sont doués en eux-mêmes de propriétés anticholinergiques qui s'opposent aux effets du blocage de la voie nigrostriée et rendent inutile l'association à des anticholinergiques centraux. Enfin, un effet 5-HT<sub>2A</sub> présynaptique est invoqué pour expliquer la bonne tolérance neurologique relative de certains autres AP de seconde génération (comme la Risperidone)<sup>23</sup>.

Une méta-analyse de plusieurs méta-analyses a classé le risque relatif de symptômes extrapyramidaux, d'après les études versus placebo, comme illustre la Figure 9 ci-dessous.

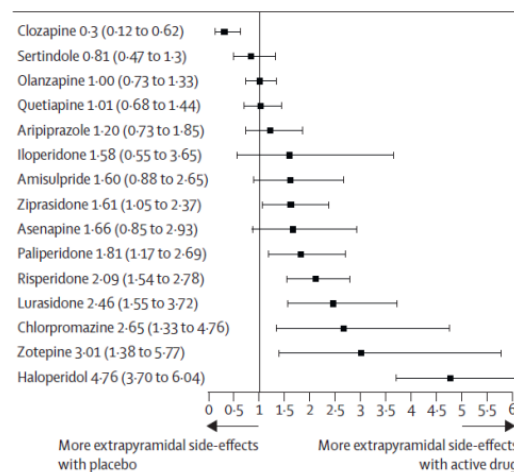


Figure 9 : Expression de la propension des différents AP à induire des symptômes extrapyramidaux<sup>24</sup>

<sup>22</sup> Thibaut F, Franck N. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie.2005 Novembre ; 2(4) :282-299

<sup>23</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Cambridge University Press;2000

<sup>24</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2013 Sep 14;382(9896):951-62

- Les dyskinésies aiguës sont observées dans les premiers jours du traitement (représentées par la courbe dystonie de la Figure 9 ci-dessus) ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps.

Une étude concernant 62 patients traités par Halopéridol<sup>25</sup> a montré que, sur cet échantillon, 23 avaient présenté de tels symptômes ; dans cette étude, les dyskinésies aiguës n'étaient pas liées au sexe du patient ni à une catégorie diagnostique particulière, mais elles étaient d'autant plus fréquentes que les sujets traités étaient jeunes, présentaient un premier épisode psychotique, souffraient de symptômes sévères et n'avaient jamais été traités par AP auparavant. D'autres études, réalisées au début des années 1990, montrent que l'utilisation des AP de première génération est très fortement liée à la production de dyskinésies aiguës, puisque leur fréquence peut atteindre jusqu'à 66% des patients traités par ces médicaments<sup>26</sup> et ce d'autant plus que la dose est élevée.

- Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants, après 7 jours de traitement (représenté par la courbe parkinsonisme sur la Figure 9 ci-dessus) : une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée : lors d'une extension d'un segment de membre, présence d'une résistance cédant par à-coups), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des actions, une rareté des mouvements, une amimie (réduction de la mobilité du visage), une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement et une abolition du réflexe nasopalpebral.

Les AP typiques étaient très mal tolérés de ce point de vue, avec une prévalence du syndrome parkinsonien supérieure à 10% avec les phénothiazines aliphatiques (Chlorpromazine) et à

---

<sup>25</sup> Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, Hernandez J, Gomez-Beneyto M. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry*. 1994 Dec;151(12):1819-21

<sup>26</sup> Remington GJ, Voineskos G, Pollock B, Reed K, Coulter K. Prevalence of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1231-3

30% avec l'Halopéridol. Cela a notamment contre-indiqué leur utilisation dans la maladie de Parkinson.

En revanche, l'Olanzapine à doses modérées et la Clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2% en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. La Risperidone (à moins de 6mg/j) et l'Amisulpride (à moins de 400mg/j) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. Enfin, l'Aripiprazole est très bien toléré (car c'est un agoniste partiel) avec une prévalence du syndrome parkinsonien proche de celle que procure le placebo<sup>27</sup>.

- L'akathisie (dernière courbe de la Figure 9), qui apparaît rapidement après le début du traitement, est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse. Cette dernière peut prendre la forme d'une tasikinésie (déambulation impérieuse), d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis.

L'akathisie est extrêmement fréquente avec les AP de première génération, puisque sa prévalence peut atteindre 50% des patients dans certaines études<sup>28</sup>. Elle est dépendante des posologies employées. Elle s'exprime souvent au début du traitement (elle pourra dans ce cas être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible), mais elle peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives.

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les AP de seconde génération mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés.

Le traitement du syndrome parkinsonien des neuroleptiques et des dyskinésies aiguës nécessite le recours aux anticholinergiques centraux quand une diminution posologique n'est

---

<sup>27</sup> DeLeon A, Patel NC, Crismon L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. Clin Ther. 2004;26:649-66

<sup>28</sup> Petit M, Dollfus S, Langlois S, Moity F. Neuroleptiques. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. Thérapeutiques psychiatrique; Paris Hermann; 1995:369-422

pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie. La prévention systématique par l'administration *per os* d'anticholinergiques n'est pas recommandée avec les AP typiques, du fait de la survenue d'EI atropiniques.

Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. Face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement d'AP, soit à l'utilisation de  $\beta$ -bloquants (Propranolol (ou Avlocardyl®), à la posologie de 40 à 120mg/j, en prenant garde aux contre-indications). Ce médicament représente le traitement de référence de l'akathisie induite par les AP.

#### II.A.5.1.2. Effets extrapyramidaux tardifs

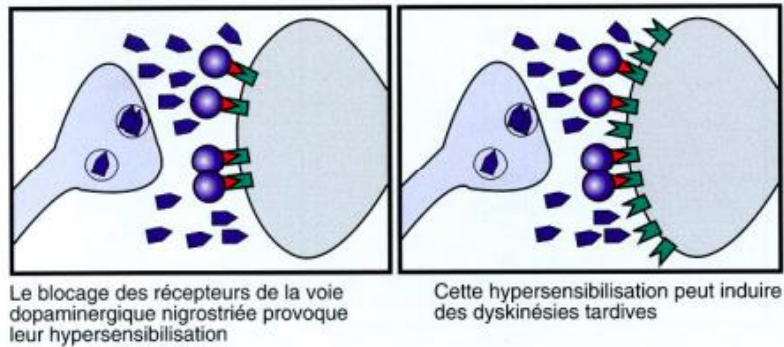
Les Dyskinésies Tardives (DT) se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face ou, plus rarement, le tronc et les membres. Des troubles de déglutition (dysphagie) et respiratoire (dyspnée) ont également été décrits. Les DT peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission. Elles peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par AP d'une durée d'au moins de 3 mois<sup>29</sup>. Le risque augmente progressivement au cours des cinq premières années de traitement, après quoi il se stabilise.

Le mécanisme de production des DT s'explique par un phénomène de sensibilisation (*up-regulation*) des récepteurs dopaminergiques D2 (Voir Figure 10 ci-dessous). L'utilisation prolongée des AP est associée à une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du *striatum*.

La prévalence moyenne des DT est estimée à 30%. L'apparition des AP de seconde génération a ouvert de nouvelles voies. Le profil extrapyramidal de ces molécules est plus favorable que celui des AP classiques.

---

<sup>29</sup> Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:486-7



*Figure 10 : Up-regulation des récepteurs dopaminergiques suite à leur blocage prolongé par les neuroleptiques<sup>30</sup>*

Différents facteurs indépendants du type d'AP utilisé ont été mis en cause dans la production des DT<sup>31</sup>. Tout d'abord, la sévérité des symptômes et une mauvaise réponse au traitement AP de première génération sont des facteurs prédictifs de l'apparition ultérieure de ces troubles. Les antécédents familiaux de DT constituent également un facteur de risque. En outre, l'âge en est également un : l'incidence annuelle cumulée est cinq à six fois plus élevée chez les patients âgés que chez les patients jeunes (chez ce dernier, elle est comprise entre 4 et 5%).

Il n'existe aucun traitement curatif des DT. Elles peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des AP. Dans certains cas, elles persistent de manière irréversible surtout chez le sujet âgé.

#### II.A.5.1.3. L'épilepsie

Tous les AP sont susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare en pratique, sauf avec la Clozapine (qui entraîne des crises d'épilepsie dans 5% des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600mg

<sup>30</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris : Edition Lavoisier ; 2015

<sup>31</sup> Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics : a review. Eur Psychiatry. 2022 May;17(3):129-38

et 900mg/j). Il existe peu d'études contrôlées dans ce domaine. Il semble néanmoins que parmi les AP de première génération, certains (tel que la Chlorpromazine) augmentent plus particulièrement le risque de crise d'épilepsie, alors que d'autres (tel que l'Halopéridol) sont associés à un risque faible. Parmi les AP de seconde génération, seule la Clozapine est associée à un risque important.

La prescription de tout AP (en particulier la Clozapine et dans une moindre mesure de l'Olanzapine) doit s'accompagner de la recherche d'antécédents épileptiques. Si ces antécédents sont avérés, il faudra instaurer une surveillance clinique et électro-encéphalographique lors de la mise en route du traitement. Il sera également nécessaire de prévenir de possibles Interactions Médicamenteuses (IM) ou abus concomitant de toxiques abaissant le seuil épileptogène. Lorsque des crises surviennent sous AP, la recherche d'une cause lésionnelle est nécessaire. L'épilepsie iatrogène reste en effet un diagnostic d'élimination.

#### II.A.5.2. Effets indésirables métaboliques et endocriniens

##### II.A.5.2.1. Prise de poids

La prise de poids est retrouvée avec de nombreux AP, qu'ils soient de première ou de seconde génération. Elle débute généralement dès l'instauration du traitement. Elle peut se stabiliser ou parfois décroître après 1 an de traitement. Cet EI est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique.

La prise de poids sous AP peut être liée à 3 facteurs :

- Une augmentation de l'apport calorique : les propriétés antihistaminiques H1 et anti sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> des AP favorisent l'appétit et la prise de poids,
- Une diminution de l'activité physique : favorisée par la sédation provoquée par les AP,

- Une diminution du métabolisme de base : la prise d'AP peut entraîner une augmentation de la sécrétion de leptine (action directe ou indirecte liée à la prise de poids).

C'est notamment les AP atypiques qui sont associés à une prise de poids et plus précisément la Clozapine et l'Olanzapine. De ce fait, leur prescription doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques encourus. Les patients qui reçoivent l'un de ces 2 médicaments devront avoir une surveillance régulière de leur poids.

#### II.A.5.2.2. Diabète

La prise de poids, induite par un traitement AP, peut conduire à un risque plus élevé de développement d'un diabète de type 2 et (de dyslipidémies). Des cas de diabète sous Chlorpromazine ont été rapportés dès les années 1950<sup>32</sup>.

L'augmentation de la leptine consécutive à la prise de poids causée par les AP favorise, outre l'augmentation de la masse grasse, la résistance à l'insuline. Comme cela a été évoqué plus haut, le taux sanguin de leptine est augmenté chez les patients sous Clozapine et Olanzapine, contrairement aux patients prenant de l'Halopéridol ou de la Risperidone par exemple. Toutefois, ce dernier mécanisme n'est probablement pas exclusif dans le développement d'un diabète sous AP.

Des études mettent en évidence une augmentation de la prévalence du diabète chez les patients traités par AP de première génération, quoique moins importante qu'avec ceux de seconde génération, et cela en particulier chez les patients de moins de 40 ans<sup>33</sup>.

---

<sup>32</sup> Moisan J, Grégoire JP, Gaudet M, Cooper D. Exploring the risk of diabetes mellitus and dyslipidemia among ambulatory users of atypical antipsychotics – A population-based comparison of risperidone and olanzapine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:427-36

<sup>33</sup> Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004;64:701-23

#### II.A.5.2.3. Dyslipidémies

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire<sup>34</sup>. Les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) font partie des facteurs de risque cardiovasculaire qui doivent être pris en considération, au même titre que le diabète et la prise de poids.

Le risque d'accident cardiovasculaire majeur pourrait être multiplié par 2 à 4 chez un fumeur ne présentant pas d'hypertension artérielle, exposé à une dibenzodiazépine pendant 10 ans.

#### II.A.5.2.4. Effets endocriniens

Parmi les effets endocriniens induits lors d'un traitement par AP, on retrouve :

- Une hyperprolactinémie (qui reste en général inférieure à la valeur de 100ng/mL). Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée. Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement, du type d'AP (effet plus fréquemment observé avec la Thioridazine, la Risperidone ou l'Amisulpride).
- Des effets secondaires sexuels comme une diminution de l'intérêt sexuel et des difficultés érectiles, particulièrement rapportés pour les AP de première génération (notamment la Thioridazine).

#### II.A.5.3. Effets indésirables psychiques et cognitifs

Ceux sont surtout les AP de première génération qui sont responsables d'EI psychiques et cognitifs. Dans certains cas, ils vont provoquer l'apparition d'un tableau dépressif ou anxieux

---

<sup>34</sup> Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotics on serum lipids : a comprehensive review. Schizophr Res 2004;70:1-7

(l'anxiété pouvant s'instaurer sous forme permanente ou évoluer sous la forme de crises aiguës, parfois dépendantes de la posologie employée). Dans un grand nombre de cas, les symptômes dépressifs existent avant l'instauration des AP et ils s'améliorent sous traitement. Des symptômes de l'ordre de l'apathie, de l'asthénie, du découragement, mais aussi parfois d'une tension interne ont été décrits lors de l'utilisation d'Halopéridol ou de la Chlorpromazine. Contrairement au AP de première génération, les AP atypiques ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.

Les patients se plaignent également de sédation, de troubles mnésiques, ou encore de troubles de l'attention lors d'utilisation d'AP de première génération. Certains de ces EI sont à rapporter aux effets anticholinergiques des médicaments employés. L'usage des AP atypiques n'a pas ces inconvénients. En effet, ils entraînent globalement une amélioration significative de la fluence verbale, des fonctions exécutives et des différentes formes d'attention.

#### II.A.5.4. Effets anticholinergiques

Les AP possédant des propriétés anticholinergiques sont principalement les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques, ainsi que la Clozapine et l'Olanzapine. Ces propriétés jouent un rôle dans la bonne tolérance neurologique de ces médicaments. Outre cela, elles sont responsables d'un certain nombre d'EI entraînant des contre-indications et la nécessité de surveiller la tolérance de ces produits.

Les effets anticholinergiques sont responsables de :

- Sécheresse buccale sauf avec la Clozapine qui peut avoir un effet paradoxal inverse,
- Diminution de la motilité intestinale : la constipation induite par le traitement par AP peut être associée à un ralentissement de la résorption intestinale pouvant retentir sur la pharmacocinétique des autres médicaments pris par le patient,
- Ralentissement de la vidange gastrique (risque de Reflux Gastro-Œsophagien (RGO), nausées),
- Troubles de la miction (rétention aiguë d'urines),

- Troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen (apparition de glaucome).

#### II.A.5.5. Effets indésirables cardiaques

Pratiquement tous les AP présentent un risque d'allongement de l'intervalle QT<sup>35</sup> qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) pouvant se compliquer en fibrillation ventriculaire, voire mort subite. Les données disponibles pour plusieurs AP sont présentées avec la Figure 11 ci-dessous.

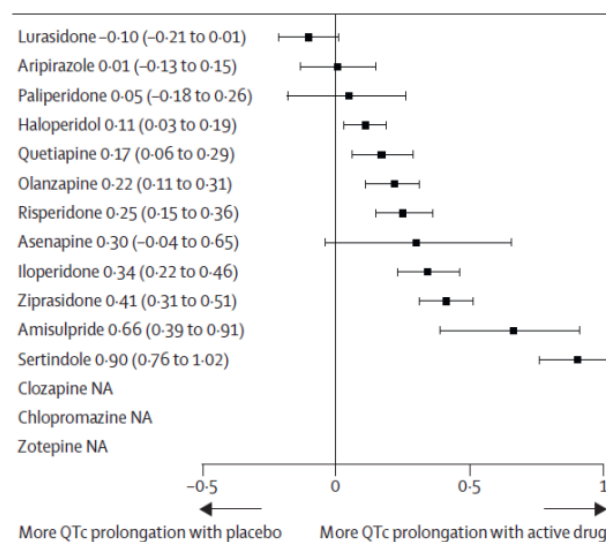


Figure 11 : Expression de la propension des différents AP à induire un allongement de l'intervalle QT<sup>36</sup>

L'intervalle QT est défini sur un ÉlectroCardioGramme (ECG) comme étant l'intervalle de temps situé entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire : du

<sup>35</sup> Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000;355:1048-52

<sup>36</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2013 Sep 14;382(9896):951-62

début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T (Voir Figure 12<sup>37</sup> ci-dessous). Le QT peut varier au cours de la journée et il est un peu plus long chez la femme.

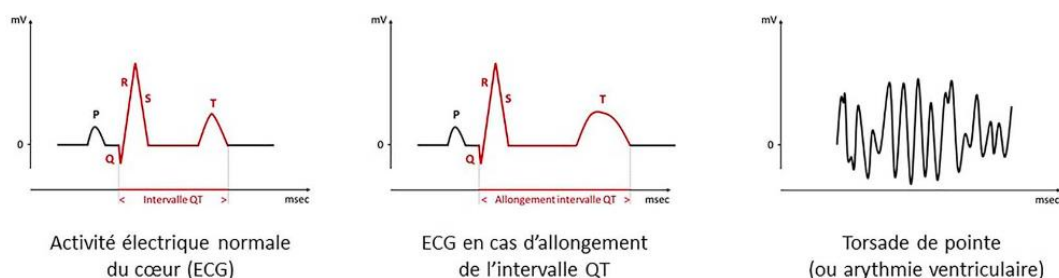


Figure 12 : Allongement de l'espace QT et torsade de pointe

Ce risque cardiaque est majoré par la dose et notamment en cas de surdosage, d'utilisation de la voie IV et d'association avec d'autres classes médicamenteuses pouvant elles aussi augmenter l'intervalle QT (antiarythmiques, antihistaminiques H1, certains antibiotiques (macrolides ou quinolones), antidépresseurs tricycliques, ...). Ce risque est également accru par l'existence d'une pathologie cardiovasculaire préexistante. La recherche systématique d'antécédents cardiovasculaires familiaux ou personnels est donc nécessaire à l'instauration d'un traitement par AP.

#### II.A.5.6. Effets indésirables divers

- Effets hématologiques : Le plus sévère est l'agranulocytose observée chez 0,4% des patients traités par Clozapine bénéficiant d'une surveillance de leur Numération-Formule Sanguine (NFS) (surveillance hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement puis surveillance mensuelle). Dans 80% des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines de traitement. Son

<sup>37</sup> Vaugeois J-M, Faure S. Médicaments allongeant l'intervalle QT, un risque à ne pas négliger. Actualités Pharmaceutiques (en ligne). 2022 Mars (consulté le 15/03/23) ;61(614) :53-57. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021005498>

mécanisme pourrait être auto-immun, comme l'attestent une apparition plus rapide lors de la réintroduction de la Clozapine (contre-indiquée en pratique clinique) et la présence d'anticorps spécifiques de type Immunoglobulines M (IgM) chez les patients développant une agranulocytose.

- Syndrome de sevrage : Des symptômes associant des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité, une anxiété ont été décrits dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement par AP. Ces symptômes sont surtout observés chez les AP à fort potentiel anticholinergique (Clozapine, Olanzapine, Thioridazine par exemple).
- Tératogénicité : La plupart des AP traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le *fœtus* ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse<sup>38</sup>. La plupart des études concluent à l'absence de tératogénicité des AP classiques mais quelques études font état d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires après exposition *in utero* à des phénothiazines. Les risques fœtaux associés aux AP atypiques sont encore mal connus.
- Syndrome malin des neuroleptiques : C'est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Le premier cas a été décrit par Delay et Deniker dès 1961<sup>39</sup>. L'incidence est faible (cet EI touche de 0,02 à 2,5% des patients traités par AP). Il est caractérisé par une rigidité musculaire, qui se traduit par une élévation des Créatines PhosphoKinases (CPK), parfois majeure, et une hyperthermie. Une dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, pression artérielle variable) et des troubles de conscience peuvent survenir. Le tableau peut conduire, en l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20% de mortalité).

---

<sup>38</sup> Barnes TR. Antipsychotic drugs and their side-effects. London : Academic Press;1993(287p)

<sup>39</sup> Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris : Masson ;1961

Les EI des AP conduisent souvent à la non-observance<sup>40</sup>. Globalement, la tolérance neurologique (évaluée non seulement à court terme, mais également à long terme avec le risque de DT) des AP atypiques est supérieure à celle des AP classiques lorsque des doses moyennes sont prescrites. Alors que les AP typiques ne diffèrent pas entre eux en termes d'efficacité, leur profil d'effets secondaires varie considérablement d'une molécule à l'autre. Ainsi, les cliniciens doivent être en mesure de répondre aux préoccupations des patients concernant les EI et tenter de choisir une stratégie thérapeutique qui améliorera la qualité de vie de leurs patients ainsi que leur état de santé général. Cela passe par une surveillance accrue à l'instauration et tout au long du traitement (voir Tableau 3 page suivante) et de limiter autant que possible la dose et la durée du traitement : la plus petite posologie efficace et utile.

Les associations d'AP exposent à une addition de leurs EI, elles sont donc à éviter. Le surcroît éventuel d'efficacité risque d'être contrebalancé par l'addition d'EI particulièrement atropiniques, cardiaques, extrapyramidaux, sédatifs et métaboliques. Quand une association d'AP semble néanmoins justifiée, en recherchant les posologies minimales efficaces, les IM sont à prendre en compte. L'association de l'Aripiprazole ou de la Quétiapine avec un autre AP est à éviter, en raison de leurs EI graves particuliers.

---

<sup>40</sup> Adverse effects of the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 12:17-22. PMID: 9766615

Tableau 3 : Surveillance d'un traitement par antipsychotiques

| Points à surveiller                                                                    | À l'instauration du traitement                                                                | Surveillance ultérieure                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Constantes vitales                                                                     | Fréquence cardiaque, pression artérielle et température lors des premiers jours de traitement | Mesure des mêmes constantes lors des changements de posologie                                                                                                                                               |
| Signes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien) | Évaluation clinique avant le début du traitement                                              | Évaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation                                                                                                                                          |
| Signes extrapyramidaux tardifs                                                         | Évaluation clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement                      | Évaluation clinique annuelle                                                                                                                                                                                |
| Poids                                                                                  | Mesure du poids et de la taille et calcul de l'IMC = poids (kg)/(taille [m]) <sup>2</sup>     | Calcul de l'IMC au moins 2 fois par an                                                                                                                                                                      |
| Diabète                                                                                | Glycémie et recherche de facteurs de risque de diabète                                        | Glycémie 4 mois après le début du traitement, puis une fois par an (hémoglobine glycosylée si besoin)                                                                                                       |
| Hyperlipidémie                                                                         | Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie                                       | Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie une fois par an                                                                                                                                     |
| Surveillance hépatique, rénale et hématologique                                        | Dosage des transaminases, de la créatininémie, ionogramme et numération-formule sanguine      | Dosage des transaminases et de la créatininémie une fois par an<br>Numération-formule sanguine une fois par an, sauf pour les patients sous clozapine. Ionogramme si besoin                                 |
| Grossesse                                                                              | Recherche de β-hCG chez les femmes en âge de procréer                                         | S'assurer de la mise en œuvre d'une contraception efficace                                                                                                                                                  |
| Conduction cardiaque                                                                   | Mesure du QT sur l'ECG surtout si NL à risque ou si ATCD personnels ou familiaux cardiaques   |                                                                                                                                                                                                             |
| Hyperprolactinémie                                                                     | Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire                    | Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire                                                                                                                                  |
| Cataracte                                                                              | Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire                                       | Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire<br>Examen ophtalmologique annuel chez les patients de plus de 40 ans, en particulier lorsqu'ils sont traités par un neuroleptique à risque oculaire |
| Effets anticholinergiques                                                              | Rechercher glaucome à angle fermé ou adénome de prostate                                      | Surveillance dentaire, rechercher constipation, sécheresse oculaire, troubles mictionnels                                                                                                                   |
| Effets dermatologiques                                                                 |                                                                                               | Éviter exposition solaire directe. Crème solaire d'indice > 20                                                                                                                                              |

IMC : indice de masse corporelle ; HDL : *high density lipoprotein* ; LDL : *low density lipoprotein* ; ATCD : antécédents ; β-hCG : *β-human chorionic gonadotrophin* ; ECG : électrocardiogramme ; NL : neuroleptique.

## II.B.Pratiques de prescription et de consommation des antipsychotiques

### II.B.1. Consommation des antipsychotiques

#### II.B.1.1. En chiffre

En 2014, l'enquête menée par le Baromètre santé de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES)<sup>41</sup>, confirme que la France continue de figurer parmi le plus important pays consommateur de psychotropes en Europe. Les AP y apparaissent comme les psychotropes les moins utilisés (0,8%)<sup>42</sup>.

En 2019, selon les chiffres de l'assurance maladie obligatoire, environ 2,5 millions de personnes étaient traitées par des médicaments psychotropes pour des troubles psychiques ayant conduit à une hospitalisation ou à une prise en charge au titre d'une Affection Longue Durée (ALD)<sup>43</sup>. Par ailleurs, environ 5,6 millions de personnes ont présenté au remboursement au moins 3 dispensations de psychotropes dans l'année, toutes catégories confondues : AP, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, stabilisants de l'humeur (ou thymorégulateurs), psychostimulants.

Le taux annuel de personnes bénéficiant d'un remboursement de médicaments psychotropes est plus important chez les femmes (31,3%) que les hommes (17,3%). Ce taux augmente avec l'âge (voir la Figure 13 ci-dessous)<sup>44</sup>.

---

<sup>41</sup> Haute Autorité de Santé. Flash Sécurité Patient – « Patient sous neuroleptique...la vigilance est la bonne pratique » (en ligne) Saint-Denis La Plaine :HAS;2022 (consulté le 08/02/23). Disponible : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3381939/fr/flash-securite-patient-patient-sous-neuroleptique-la-vigilance-est-la-bonne-pratique#\\_ftn2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381939/fr/flash-securite-patient-patient-sous-neuroleptique-la-vigilance-est-la-bonne-pratique#_ftn2)

<sup>42</sup> Beck F, Guignard R, Haxaire C, Le Moingne P. La consommation de médicaments psychotropes en France. La Santé en action. Mars 2014 ; n°427

<sup>43</sup> Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H et le groupe Medipath. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. Revue Médicale de l'Assurance Maladie. 2003;34

<sup>44</sup> Inserm. Médicaments psychotropes. Consommations et pharmacodépendances. Paris : Inserm, coll. 2012 :586

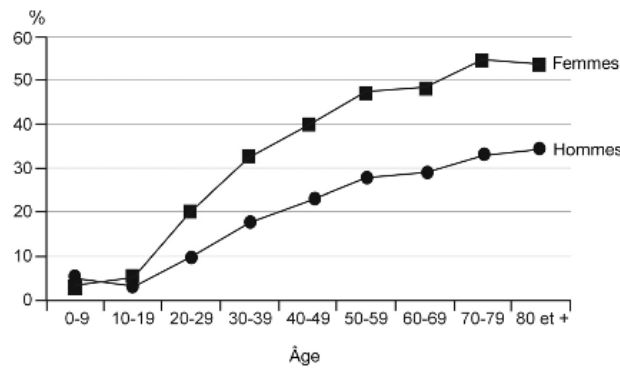


Figure 13 : Taux de prévalence annuelle (%) des remboursements des médicaments psychotropes (au moins une ordonnance avec au moins un médicament psychotrope) selon l'âge et le sexe (d'après Cnamts, 2000)

Sur les 24,5% des assurés qui ont eu au moins une ordonnance remboursée avec au moins un médicament psychotrope, pour 17,4% il s'agissait d'anxiolytiques, pour 9,7% d'antidépresseurs, pour 8,8% d'hypnotiques et pour 2,7% d'AP (femmes : 3% ; hommes : 2,5%) (voir Figure 14 ci-dessous). Lorsqu'il y a au moins 4 prescriptions d'une même classe de médicament psychotrope au cours de l'année, on relève une prévalence de 11,2% pour l'ensemble des psychotropes (1,4% pour les AP).

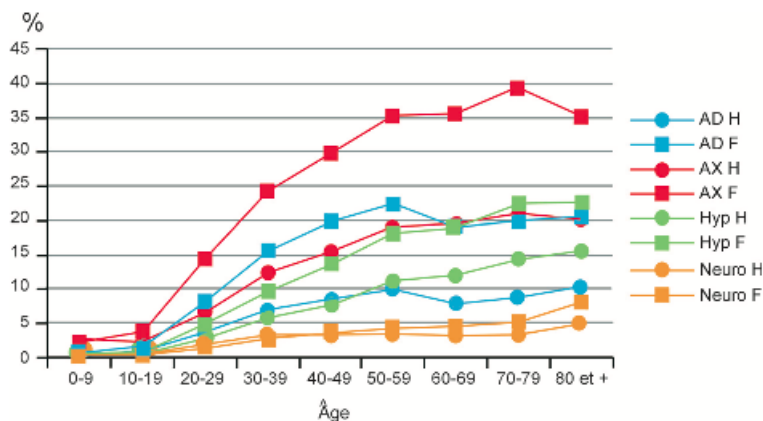


Figure 14 : Prévalence d'utilisation de médicaments psychotropes estimée à partir des données de remboursement de la Cnamts en 2000

AD : Antidépresseurs ; AX : Anxiolytiques ; Hyp : Hypnotiques ; Neuro : Neuroleptiques/Antipsychotiques ; H : Hommes ; F : Femmes

Les cadres consomment légèrement moins de médicaments psychotropes que les autres professions, tandis que les ouvriers, les employés et les professions intermédiaires sont ceux

qui en consomment le plus. On observe une augmentation significative du recours aux médicaments psychotropes au sein de la population active occupée (16,7% en 2010 *versus* 13,8% en 2005).

#### II.B.1.2. Intensification des prescriptions d'antipsychotiques

Quelles que soient leurs différences méthodologiques, les études montrent de manière quasiment constante et reproductible une augmentation de la fréquence des prescriptions d'AP dans la population générale<sup>45</sup>. Cette augmentation est exclusivement liée à une croissance des prescriptions des AP de seconde génération, la fréquence des prescriptions d'AP de première génération restant stable ou décroissant discrètement.

Si l'on considère tout d'abord les prescriptions entrant dans le cadre des AMM, il est peu probable que la fréquence augmentée d'usage des AP soit imputable à une augmentation des prescriptions dans l'indication schizophrénie et autres troubles psychotiques. Le nombre de personnes souffrant de ces troubles étant stable dans la population générale. Le principal facteur explicatif est donc lié à l'obtention d'extension des AMM au traitement du trouble bipolaire. La population cible devenant plus large, le nombre de prescriptions est majoré.

Les prescriptions hors-AMM sont mises en évidence dans toutes les classes d'âge. Dans les bases de données où les informations diagnostiques sont disponibles, les AP sont le plus souvent prescrits dans des indications autres que les troubles psychotiques, en particulier les troubles anxieux, les troubles de l'humeur et les démences.

---

<sup>45</sup> Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bégaud B. Usage et mésusage des antipsychotiques : les antipsychotiques sont-ils la nouvelle panacée des troubles psychiatrique ?. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Juin 2016 ; 200(6) :1155-1166.

La base de retour d'expérience nationale des Événements Indésirables Graves associés aux Soins (EIGS) de la Haute Autorité de Santé (HAS), met en exergue 60 événements graves médicamenteux liés à un mésusage d'AP, parmi lesquels, 1/3 sont liés à une absence d'évaluation régulière du traitement AP.

#### II.B.2.1. Olanzapine et Quétiapine : abus

En 2022, une équipe française a publié une analyse des notifications d'abus, de dépendance et de syndromes de sevrage d'AP enregistrées dans la base de données de Pharmacovigilance (PV) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>46-47</sup>.

Mi-2018, cette base de données comptait 2 096 notifications de ce type. 1 683 concernaient des neuroleptiques dits atypiques, surtout la Quétiapine (1 089 cas) et l'Olanzapine (209 cas). 98% des notifications provenaient des États-Unis d'Amérique ou d'Europe.

Les 1 089 notifications mettant en cause la Quétiapine concernaient des personnes âgées en moyenne de 47 ans. Dans un tiers des cas, les patients sont morts, mais la cause de la mort n'est pas renseignée et on ne sait pas si d'autres médicaments étaient associés. Quand le motif d'utilisation de la Quétiapine était renseigné, il s'agissait notamment de troubles du sommeil ou de troubles anxieux, utilisation hors AMM.

Les 209 notifications mettant en cause l'Olanzapine concernaient des personnes âgées en moyenne de 43 ans. Dans environ un tiers des cas, les patients sont morts, sans cause renseignée.

---

<sup>46</sup> Prescrire Rédaction « Olanzapine, Quétiapine : abus » RevPrescrire2023 ;43(471) : 25

<sup>47</sup> Roy S et coll. Abuse and misuse of second-generation antipsychotics : An analysis using Vigibase, the WorldHealth Organisation pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol Oct 2022;88(10):4646-4653

Les notifications d'abus et de dépendance apparaissent plus nombreuses avec la Quétiapine et l'Olanzapine qu'avec d'autres AP. C'est pour cela qu'en pratique, quand un AP paraît souhaitable, le risque d'abus ou de dépendance compte au moment de choisir l'Olanzapine ou la Quétiapine. Chez les patients traités par un de ces AP, il est prudent d'aborder les modalités d'utilisation du médicament et les risques liés à une augmentation de la dose.

#### II.B.2.2. Erreurs médicamenteuses impliquant la Risperidone

Le centre régional de pharmacovigilance de Marseille-Provence-Corse a réalisé une enquête sur les erreurs médicamenteuses impliquant la Risperidone sur une période de 5 ans (de 2011 à 2015)<sup>48</sup>. Les erreurs médicales avec et sans réactions indésirables liées au médicament ont été extraites de la base de données locale. Les différents critères d'évaluation ont été le type d'erreurs médicales, l'âge du patient, la forme pharmaceutique concernée, le type et la gravité des EI.

Sur cette période de 5 ans, 98 erreurs médicales impliquant la Risperidone ont été recensées, dont 42% ont induit des EI. La population était répartie de la façon suivante : 21% d'enfants (2-11ans), 14% d'adolescents (12-17ans), 47% d'adultes (18-69ans), 12% de patients âgés (>70ans) et 5% d'âge inconnu. Les types d'erreurs médicamenteuses étaient : la dose administrée excessive (42%), le mauvais patient recevant le traitement (37%), le mauvais traitement administré (12%) et la mauvaise fréquence d'administration (5%). L'administration d'une dose excessive était plus susceptible de se produire chez les enfants que chez les adultes (77% contre 24%) tandis que le mauvais patient recevant un traitement était plus susceptible de se produire chez les adultes que chez les enfants (53% contre 11%).

La plupart des EI dus à l'erreur médicamenteuse étaient des troubles du système nerveux (78%), principalement de la somnolence (56%), des étourdissements (32%) et des troubles extrapyramidaux (12%). Les EI graves représentaient 37% des rapports.

---

<sup>48</sup> Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Discussed Poster Abstracts. 2016 Mars ; 30 :25-46

### **III. Deuxième partie : Antipsychotiques buvables**

#### **III.A. Caractéristiques d'un conditionnement**

Le conditionnement d'un médicament comprend le conditionnement primaire, directement au contact du médicament afin de le protéger du milieu extérieur (plaquette de comprimés, flacon de solution buvable, ampoule de solution injectable, ...) et le conditionnement secondaire ou emballage extérieur<sup>49</sup>. Tous deux sont des supports d'informations qui concourent à la bonne identification du médicament et à son utilisation optimale.

L'identification d'un médicament commence la plupart du temps par sa boîte, qui présente des caractéristiques (taille, couleurs, graphismes) et des informations spécifiques (notamment le ou les dénominations qui y figurent). Une mise en avant de chaque Dénomination Commune Internationale (DCI), permet la bonne identification des substances qu'ils contiennent. Quand les modalités de prise ou d'administration sont particulières, les faire figurer sur la boîte est utile pour susciter la vigilance des soignants et des patients lors de la dispensation et de l'administration du médicament.

Le conditionnement primaire constitue, en complément de la boîte, un support d'informations indispensables à l'identification du médicament et à son bon usage. En effet, sorti de sa boîte, tout médicament doit rester facilement identifiable. Le conditionnement primaire contribue aussi à la protection de l'entourage des patients, notamment quand il dissuade des personnes vulnérables, comme les enfants, d'avaler le médicament.

---

<sup>49</sup> Bilan 2021 du conditionnement : Faire le choix d'un conditionnement de qualité pour des soins plus sûrs. Prescrire. 2022 Mai ; 42(463) : 375-380

### III.B. Les différents conditionnements disponibles pour les antipsychotiques

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

Les AP existent sous forme orale et/ou injectable. La forme orale se présente en comprimé, comprimé orodispersible, ou en solution buvable. La forme injectable existe sous 2 types, dont les objectifs sont différents :

- Injection à effet immédiat, qui peut être administrée en cas de difficulté ou d'impossibilité d'avaler le médicament, par exemple en urgence en cas de crise, avant de prendre le relais par une forme orale
- Injection à effet prolongé dit « Antipsychotique à Action Prolongée » (APAP), dont l'action se maintient plusieurs semaines.

Un des principaux avantages des APAP est de garantir une meilleure observance du traitement et de prévenir ainsi les rechutes.

La fréquence des injections est différente en fonction des médicaments : certains APAP nécessitent une injection tous les 14 jours, d'autres toutes les 3 semaines ou tous les mois. Les injections se font soit dans le muscle fessier, soit dans celui de l'épaule en fonction des spécialités.

Les différents conditionnements d'AP existants sur le marché français sont listés dans le Tableau 4<sup>50</sup> suivant :

*Tableau 4 : Conditionnements des antipsychotiques, marché français*

| FORMES ORALES                                                                                                                                                                           | FORMES INJECTABLES                                    |                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                         | A EFFET IMMÉDIAT                                      | A EFFET PROLONGÉ                                                                                                                                         |
| Amisulpride (Solian®), cp à 100, 200 et 400mg, sol buv 100mg/ml                                                                                                                         | Amisulpride (SOLIAN®), 200mg/4ml                      |                                                                                                                                                          |
| Aripiprazole (Abilify®), cp à 5, 10 et 15mg, cp orodisp à 10 et 15mg, sol buv 1mg/ml                                                                                                    | Aripiprazole (ABILIFY®), 7,5mg/ml réservé à l'hôpital | Aripiprazole LP (Abilify Maintena®), 300 et 400mg                                                                                                        |
| Chlorpromazine (Largactil®), cp à 25 et 100mg, sol buv à 4%                                                                                                                             | Chlorpromazine (LARGACTIL®), 25mg/5ml                 |                                                                                                                                                          |
| Clozapine (LEPONEX®), cp à 25 et 100mg<br><b>Prescription hospitalière annuelle. Renouvellement en ville ou à l'hôpital par des spécialistes en gériatrie, neurologie, psychiatrie.</b> |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Cyamémazine (TERCIAN®), cp à 25 et 100mg, sol buv à 40mg/ml                                                                                                                             | Cyamémazine (TERCIAN®), 50mg/5ml                      |                                                                                                                                                          |
| Flupentixol (FLUANXOL®), sol buv à 4%                                                                                                                                                   |                                                       | Flupentixol LP (FLUANXOL LP®), 100mg/1ml                                                                                                                 |
| Haloperidol (HALDOL®), cp à 1 et 5mg, sol buv à 2mg/ml                                                                                                                                  | Haloperidol (HALDOL®), 5mg/1ml                        | Haloperidol LP (HALDOL DECANOAS®), 50mg/1ml                                                                                                              |
| Lévomépromazine (NOZINAN®), cp à 25 et 100mg, sol buv à 40mg/ml                                                                                                                         | Lévomépromazine (NOZINAN®), 25mg/1ml                  |                                                                                                                                                          |
| Loxapine (LOXAPAC®), cp à 25, 50 et 100mg, sol buv à 25mg/ml                                                                                                                            | Loxapine (LOXAPAC®), 50mg/2ml réservé à l'hôpital     |                                                                                                                                                          |
| Olanzapine (ZYPREXA®), cp à 5, 7,5, 10 et 15 mg, cp orodisp à 5, 10, 15 et 20mg                                                                                                         | Olanzapine (ZYPREXA®), 10mg réservé à l'hôpital       | Olanzapine LP (ZYPADHERA®), 210, 300 et 405mg.<br><b>Injection réalisée uniquement dans une structure hospitalière.</b>                                  |
| Penfluridol (SEMAP® et ACEMAP®), cp à 20mg.<br><b>Disponible dans les pharmacies hospitalières (« rétrocession »).</b>                                                                  |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Pimozide (ORAP®), cp à 1 et 4mg.                                                                                                                                                        |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Pipampérone (DIPIPERON®), cp à 40mg, sol buv à 40mg/ml                                                                                                                                  |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Propériciazine (NEULEPTIL®), gel à 10mg, sol buv à 1% et à 4%                                                                                                                           |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Quétiapine (XEROQUEL LP®), cp à libération prolongée à 50, 300 et 400mg                                                                                                                 |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Risperidone (RISPERDAL®), cp à 1, 2 et 4 mg, cp orodispersible à 0,5, 1, 2, 3 et 4mg, sol buv à 1mg/ml.                                                                                 |                                                       | Risperidone LP (RISPERDALCONSTALP®), 25, 37,5 50mg.<br>Palipéridone (XEPLION®), 25, 50, 75, 100, 150mg<br>Palipéridone (TREVICTA®), 175, 263, 350, 525mg |
| Sulpiride (DOGMATIL®), gel à 50mg, cp à 200mg, sol buv à 5mg/ml.                                                                                                                        |                                                       |                                                                                                                                                          |
| Tiapride (TIAPRIDAL®), cp à 100mg, sol buv à 138mg/ml                                                                                                                                   | Tiapride (TIAPRIDAL®), 100mg/2ml.                     |                                                                                                                                                          |
| Zuclopenthixol (CLOPIXOL®), cp à 10 et 25mg, sol buv à 2%                                                                                                                               |                                                       | Zuclopenthixol action semi-prolongée (CLOPIXOL®ASP), 50mg/1ml réservé à l'hôpital<br>Zuclopenthixol action prolongée (CLOPIXOL®AP), 200mg/1ml            |

<sup>50</sup> Réseau PIC : Fiche médicaments psychotropes (en ligne). Lille ; 2022 (consulté le 25/02/2023). Disponible : <https://reseau-pic.info/?dest=fiches/nom.php>

### III.C. Zoom sur les conditionnements buvables

#### III.C.1. Caractéristiques d'un conditionnement buvable

Les formes buvables multidoses permettent de préparer plusieurs doses d'un médicament, ce qui permet d'ajuster au mieux la posologie du médicament pour le patient. Elles impliquent l'utilisation d'un dispositif doseur.

En 2016, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié des recommandations en matière de dispositifs doseurs à l'égard des firmes pharmaceutiques<sup>51</sup> :

- Un dispositif d'administration doit être fourni pour chaque présentation de médicament sous forme buvable en conditionnement multidose ;
- La dénomination de la spécialité doit être apposée sur le dispositif d'administration (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique) ;
- Les graduations sur le dispositif d'administration doivent être les plus précises possibles, clairement lisibles, visibles et non masquées lorsque le liquide est prélevé ;
- L'ajout d'un ou des schéma(s) explicatif(s) sur le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP), la notice, et si possible, sur le conditionnement extérieur est à privilégier pour favoriser la bonne compréhension et l'utilisation du médicament ;
- Le dispositif d'administration ne doit s'employer qu'avec le médicament avec lequel il est inclus ;
- Les dispositifs d'administration des spécialités appartenant à un groupe générique doivent posséder des unités de mesures identiques.

---

<sup>51</sup> ANSM. Dispositifs doseur/ d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses. Recommandations aux industriels. 2016 Avril

En mars 2023, 14 AP sont présents sous formes buvables sur le marché français (voir tableau 5 ci-dessous). Parmi eux, seules trois molécules possèdent un ou plusieurs génériques : l'Amisulpride (Solian®), l'Aripiprazole (Abilify®) et la Risperidone (Risperdal®). Les dispositifs d'administration des génériques sont identiques à celui des princeps, ce qui limite le risque d'erreur.

J'ai volontairement introduit l'Alimémazine (Théralène®) dans le Tableau 5 car c'est un antihistaminique H1 sédatif avec des effets atropiniques et neuroleptiques. Il fait partie de la famille chimique des phénothiazines tout comme la Cyamémazine (Tercian®) ou la Chlorpromazine (Largactil®) par exemple. J'ai décidé de l'inclure dans le reste de mon manuscrit car c'est un assimilé AP que l'on retrouve sous forme buvable et qui est présent dans de nombreuses prescriptions médicales.

*Tableau 5 : Caractéristiques des conditionnements des antipsychotiques buvables présents sur le marché français fin mars 2023 (Données issues de la base de données publique des médicaments (des RCP et des notices des médicaments))*

| PRINCEPS                              | GENERIQUE                                       | CONDITIONNEMENT                                                                                                                                                                                                          | Équivalence                       | VOLUME<br>Du flacon                       | POSOLOGIES<br>USUELLES                                                               | Conservation<br>après ouverture                      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Alimémazine<br>(Théralène®) 4%        |                                                 | Seringue graduée en 5gouttes de 5 gouttes à 50 gouttes                                                                                                                                                                   | 1mL = 40mg<br>1 goutte = 1mg      | 30mL et 100mL                             | 5 à 20mg/j                                                                           | 7 mois                                               |
| Amisulpride (Solian®)<br>100mg/mL     | <i>*Amisulpride Stragen<br/>Pharma 100mg/mL</i> | Seringue graduée en mg +<br>Fermeture de sécurité<br><i>*Seringue graduée de 5mL (tous<br/>les 0,5mL) + Fermeture de sécurité</i>                                                                                        | 1mL = 100mg                       | 60mL<br><i>*60mL</i>                      | < 400mg : 1prise/j<br>>400mg : 2 prises/j<br>400mg à 800mg/j<br><i>*50mg à 800mg</i> | 2 mois<br><i>*2 mois</i>                             |
| Aripiprazole<br>(Abilify®) 1mg/mL     | <i>*Aripiprazole Arrow</i>                      | Gobelet doseur + fermeture de<br>sécurité<br><i>*Gobelet doseur (gradué à 5mL,<br/>10mL, 15mL, 20mL, 25mL et son<br/>volume max 30mL) avec un<br/>compte-gouttes gradué (de 0,5mL<br/>à 2mL) + Fermeture de sécurité</i> | 1mL = 1mg                         | 150mL<br><i>*50mL, 150mL<br/>et 480mL</i> | 5 à 30mg/j                                                                           | 6 mois<br><i>*6 mois</i>                             |
| Chlorpromazine<br>(Largactil®) 4%     |                                                 | 1) Compte-gouttes<br>2) Seringue doseuse<br>(modèle hospitalier)                                                                                                                                                         | 1mg = 1goutte<br>1mL = 40mg       | 1) 10mL,<br>30mL<br>2) 125mL              | 25 à 300mg/j<br>Dose max :600mg/j                                                    | Date de<br>péremption<br>indiquée sur<br>l'emballage |
| Cyamémazine (Tercian®)<br>40mg/mL     |                                                 | Seringue graduée de 5 gouttes en<br>5 gouttes (jusqu'à 50 gouttes)                                                                                                                                                       | 5 gouttes = 5mg<br>1mL= 40mg      | 30mL, 100mL,<br>250mL                     | 25 à 300mg/j<br>Dose max :600mg/j                                                    | 1 mois                                               |
| Flupentixol (Fluanxol®)<br>4%         |                                                 | Seringue graduée en 5mg de 5mg<br>à 50mg                                                                                                                                                                                 | 1mL = 40mg                        | 10mL                                      | 20mg à 200mg/j                                                                       | 15 jours                                             |
| Halopéridol (Haldol®)<br>2mg/mL       |                                                 | Compte-gouttes + Fermeture de<br>sécurité                                                                                                                                                                                | 1mg = 10 gouttes<br>1mL = 2mg     | 30mL                                      | 0,5mg à 10mg/j<br>Dose max : 20mg/j                                                  | 3 mois                                               |
| Lévomépromazine<br>(Nozinan®) 40mg/mL |                                                 | 1) Compte-gouttes (contient<br>1200 gouttes)<br>2) Seringue graduée en mg                                                                                                                                                | 1) 1goutte=1mg<br>2) 1mL = 40mg   | 1) 30mL<br>2) 125mL                       | 25 à 200mg/j<br>Dose max :400mg/j                                                    | 6 mois                                               |
| Loxapine<br>(Loxapac®) 25mg/mL        |                                                 | Seringue graduée de 5mg en 5mg<br>+ Bouchon de sécurité                                                                                                                                                                  | 1 goutte = 1mg<br>1mL = 25mg      | 30mL<br>60mL (modèle<br>hospitalier)      | 75 à 200mg/j<br>Dose max :600mg/j                                                    | 1 mois                                               |
| Pipampérone<br>(Dipipéron®) 40mg/mL   |                                                 | Compte-gouttes + Bouchon<br>sécurité                                                                                                                                                                                     | 1mL = 20 gouttes<br>1goutte = 2mg | 30mL                                      | 40 à 120mg/j                                                                         | Date de<br>péremption<br>indiquée sur<br>l'emballage |

| PRINCEPS                         | GENERIQUE                                                                                                                                                                                                   | CONDITIONNEMENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Équivalence                       | VOLUME                                                                                                                                       | POSOLOGIES USUELLES                 | Conservation après ouverture                |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| Propériciazine (Neuleptil®) 1%   |                                                                                                                                                                                                             | Compte-gouttes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1mg = 4gouttes<br>1mL = 10mg      | 30mL                                                                                                                                         | 30 à 100mg/j<br>Dose max :200mg/j   | Date de péremption indiquée sur l'emballage |
| Propériciazine (Neuleptil®) 4%   |                                                                                                                                                                                                             | 1) Compte-gouttes<br>2) Seringue doseuse en mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1mg = 1goutte<br>1mL = 40gouttes  | 1) 30mL<br>2) 125mL                                                                                                                          | 30 à 100mg/j<br>Dose max :200mg/j   |                                             |
| Rispéridone (Risperdal®) 1mg/mL  | a) <i>Rispéridone Arrow 1mg/mL</i><br>b) <i>Rispéridone EG 1mg/mL</i><br>c) <i>Rispéridone Viatris</i><br>d) <i>Rispéridone Sandoz</i><br>e) <i>Rispéridone Téva Santé</i><br>f) <i>Rispéridone Zentiva</i> | Seringue doseuse graduée en mg et mL avec volume minimal de 0,25mL et volume maximal de 3mL (et 4mL pour flacon de 120mL) + Bouchon sécurité<br>a) <i>Seringue de 3mL graduée tous les 0,25mL + bouchon sécurité</i><br>b) <i>Seringue graduée + bouchon sécurité</i><br>c) <i>Seringue graduée en mg</i><br>d) <i>Seringue + bouchon sécurité</i><br>e) <i>Seringue graduée de 1 à 5mL avec intervalle de 0,1mL + bouchon sécurité</i><br>f) <i>Seringue graduée</i> | 1mg = 1mL                         | 30mL, 60mL, 100mL et 120mL<br>a) 30mL, 100mL<br>b) 60mL, 120mL<br>c) 30mL, 60mL, 120mL<br>d) 100mL<br>e) 60mL, 120mL<br>f) 30mL, 60mL, 120mL | 0,5 mg à 6mg/j<br>Dose max : 16mg/j | 3 mois<br>c) 4 mois<br>d) 6 mois            |
| Sulpiride (Dogmatil®) 0,5g/100mL |                                                                                                                                                                                                             | Gobelet doseur gradué de 25mg à 75mg par intervalle de 5mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1mL = 5mg                         | 200mL                                                                                                                                        | 50 à 150mg/j                        | Date de péremption indiquée sur l'emballage |
| Tiapride (Tiapridal®) 138mg/mL   |                                                                                                                                                                                                             | Seringue graduée de 200mg (graduée de 25 en 25mg) + bouchon sécurité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                   | 30mL                                                                                                                                         | 100 à 800mg/j                       | 45 jours                                    |
| Zuclopenthixol (Clopixol®) 2%    |                                                                                                                                                                                                             | Compte-gouttes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1mL = 20 gouttes<br>1mg = 1goutte | 20mL                                                                                                                                         | 50mg à 100mg voir 200mg/j           | 6 semaines                                  |

### III.C.2. Synthèse des conditionnements buvables des antipsychotiques en France

Les recommandations de l'ANSM sur les dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses sont concordantes avec les dangers signalés à la suite de différentes analyses des dispositifs doseurs<sup>52</sup> : absence de dispositif doseur ; imprécision des compte-gouttes et des gobelets ; graduations illisibles ou superflues ; risques d'erreur lors des calculs de conversion des milligrammes des doses prescrites en millilitres de volumes à mesurer ...

La revue médicale Prescrire a examiné le conditionnement de 21 AP buvables utilisés en psychiatrie et disponibles mi-2021 en officine en France<sup>53</sup>. Leur recherche s'est axée sur différents points :

- La présence d'un dispositif adapté à la mesure des doses préconisées dans le RCP,
- La présence d'un bouchon de sécurité sur le flacon,
- Les instructions d'utilisation de la notice,
- Les informations présentes sur la boîte et l'étiquette des flacons.

D'après leurs résultats, quelques conditionnements sont satisfaisants, mais la plupart ne respectent pas les exigences minimales de sécurité pour les patients et leur entourage.

#### III.C.2.1. Les dispositifs permettant une mesure précise des doses, sans ambiguïté, sont à privilégier

Les seringues orales graduées sont les dispositifs les plus précis pour mesurer la dose à administrer à partir d'un flacon d'une forme buvable multidoses (Voir figure 15 et 16 page suivante). Les graduations en milligrammes sont à préférer également car les posologies sont souvent exprimées en milligramme dans les RCP, ce qui évite les calculs de conversion entre

---

<sup>52</sup> Recommandations de l'ANSM sur les dispositifs doseurs : un progrès. Prescrire. 2017 Mars ;401(37) :219

<sup>53</sup> Neuroleptiques buvables : la plupart des conditionnements sont à améliorer pour sécuriser les soins. Prescrire.2021 Novembre ; 457(41) :819-821

millilitre ou goutte et milligramme. L'ANSM recommande que le dispositif d'administration fourni doit être gradué dans la même unité que celle de la posologie recommandée dans les RCP, la notice du médicament et le conditionnement le cas échéant.

13 des 21 spécialités sont fournies avec une seringue doseuse graduée. Seules 3 sont graduées uniquement en milligrammes : Flupentixol (Fluanxol®), Amisulpride (Solian®) et Tiapride (Tiapridal®).

Pour d'autres spécialités, l'unité de la seringue doseuse est exprimée en gouttes ou en millilitres, mais le risque d'erreur de conversion est limité par le fait que : 1 goutte correspond à 1mg de substance, c'est le cas pour la Loxapine (Loxapac®), la Cyamémazine (Tercian®) et l'Alimémazine (Théralène®); 1mL correspond à 1mg de substance, c'est le cas pour l'Aripiprazole (Abilify®) et son générique Aripiprazole Arrow® et la Risperidone (Risperdal®) et ses différents génériques.

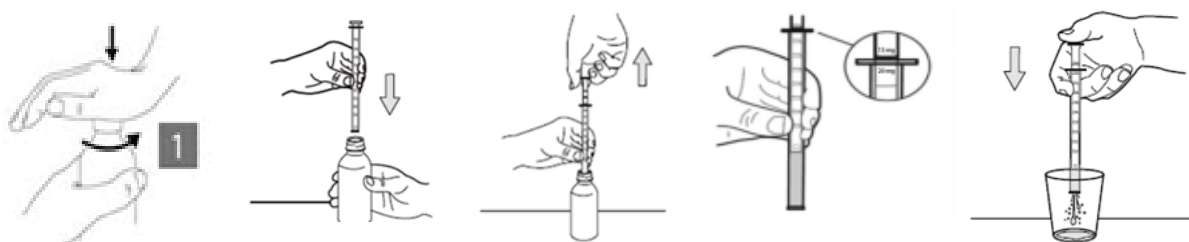


Figure 15 : Différentes étapes du mode d'administration de la Loxapine (Loxapac®) décrites dans la notice du produit

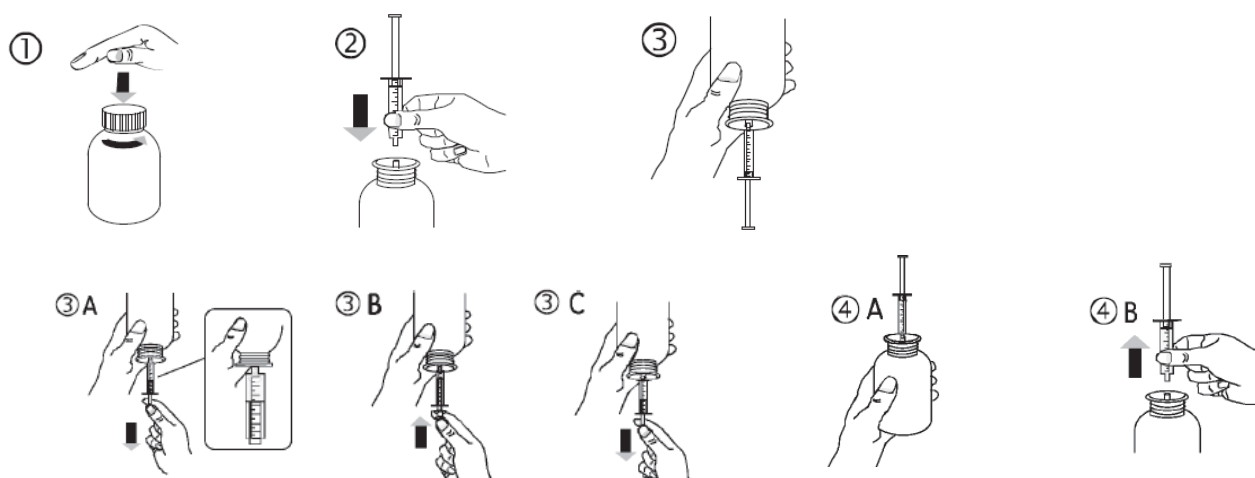


Figure 16 : Différentes étapes du mode d'administration de la Risperidone Arrow® décrites dans la notice du produit

### III.C.2.2. Des dispositifs doseurs en défaut

Certaines seringues doseuses ont un volume inadapté aux doses préconisées. Ce volume est parfois trop faible, ce qui oblige à mesurer la dose plusieurs fois, ce qui accroît le risque d'erreurs, en particulier pour les posologies les plus élevées. C'est le cas, par exemple pour la Loxapine (Loxapac®) en flacon de 30mL.

Au contraire, le volume de la seringue est parfois trop important, ce qui est source de surdoses, par exemple pour l'Alimémazine (Théralène®), avec des graduations sur la seringue doseuse (50 gouttes) allant jusqu'à plus du double de la posologie préconisée chez les adultes (20mg soit 20 gouttes).

En 2021, il reste encore des AP munies d'un gobelet, dispositif doseur peu précis en pratique : Aripiprazole (Abilify®), Aripiprazole Arrow® et Sulpiride (Dogmatil®) (figure 17 ci-dessous).

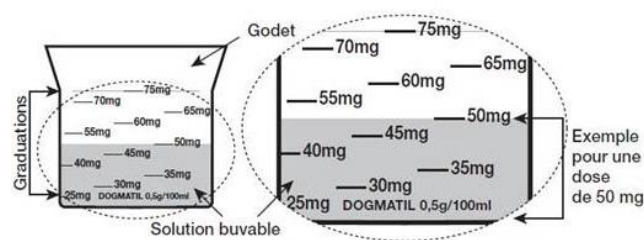


Figure 17 : Graduations du gobelet du Sulpiride (Dogmatil®) (Illustration présente dans la notice du médicament)

Des flacons compte-gouttes sont parfois proposés afin de mesurer de faibles doses, utiles en pratique pour l'instauration ou l'arrêt progressif du traitement, mais ces présentations demeurent des dispositifs imprécis et exposent à des erreurs de manipulation notamment quand le nombre de gouttes à compter est élevé.

C'est le cas, par exemple, du Zuclopenthixol (Clopixol®) (voir figure 18 ci-dessous), avec des doses journalières préconisées de 50mg à 100mg, voire 200mg (soit 50 à 100 gouttes, voire 200 gouttes) ; ou de la Chlorpromazine (Largactil®) avec des doses journalières préconisées de 25mg à 300mg (soit 25 à 300 gouttes) chez les adultes.



*Figure 18 : Flacon compte-gouttes du Zuclopenthixol (Clopixol®)*

De façon générale, l'ANSM ne recommande pas l'utilisation de flacon compte-gouttes. Lorsque la posologie minimale en une seule prise est toujours supérieure à 10 gouttes, conformément aux données de l'AMM, l'utilisation du flacon compte-goutte est à proscrire.

#### III.C.2.2.1. Cas de l'Halopéridol (Haldol®)

D'après les RCP, l'Halopéridol (Haldol®), présenté en flacon compte-gouttes, n'est pas adapté aux doses supérieures à 2mg (soit 20 gouttes), alors que des doses variant souvent de 1mg à 10mg sont préconisées. Il « suffirait » de mettre sur le marché un flacon de 30mL avec une seringue doseuse, ce que la firme Janssen a « refusé systématiquement » selon l'ANSM.

En effet, à partir de 2017, deux présentations d'Halopéridol (Haldol®) 2mg/mL en solution buvable existaient sur le marché français<sup>54</sup> : un flacon compte-gouttes de 30mL (disponible en ville et à l'hôpital) et un flacon de 100mL avec une seringue graduée en mg (disponible uniquement à l'hôpital). La coexistence des deux présentations était à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Malgré les demandes de l'ANSM, le laboratoire a refusé systématiquement de mettre sur le marché un flacon de 30mL avec une seringue.

Après discussion, il fut décidé de retirer du marché le flacon de 100mL et de ne conserver que le flacon compte-gouttes dont le changement est effectif depuis mars 2020.

---

<sup>54</sup> ANSM. CSP Surveillance et Pharmacovigilance : formation restreinte signal – séance du 09/02/21- Haldol 2mg/ml, solution buvable (halopéridol) EMM sans EI/ Dose incorrecte administrée par un dispositif.2021 Mars :page 15

Cependant, en mars 2023, les instructions d'utilisation de la seringue graduée figurent encore sur la notice de l'Halopéridol (Haldol®) que l'on peut retrouver sur la base de données publique du médicament. La dernière mise à jour faite par l'ANSM date du 10/07/2019, donc aucune nouvelle notice du médicament n'a été publiée par l'agence du médicament depuis le retrait sur le marché de la présentation contenant la seringue graduée.

### III.C.2.3. Bouchon-sécurité

La plupart des flacons des spécialités sont équipées d'un bouchon-sécurité mais certains en sont dépourvus : Sulpiride (Dogmatil®), Chlorpromazine (Largactil®), Propériciazine (Neuleptil® 1% et 4%), Lévomépromazine (Nozinan®).

L'absence de bouchon-sécurité rend plus aisée l'ouverture du flacon pour un patient âgé ou souffrant par exemple d'une altération de la motricité fine, mais les risques d'EI graves voire de décès en cas d'ingestion accidentelle de l'AP, en particulier par un enfant, rendent ce dispositif de sécurité indispensable.

L'objectif ici serait de créer de nouveaux dispositifs par des firmes pharmaceutiques afin de mettre à disposition des conditionnements dont l'ouverture est facile pour des personnes dont la motricité est altérée et qui ne souhaitent pas dépendre d'une tierce personne pour ouvrir leur flacon, tout en garantissant la sécurité des enfants.

### III.C.2.4. Des notices erronées

La notice contient des explications importantes pour le patient. Certaines spécialités comme Risperidone Viatris® et Tiapride (Tiapridal®) disposent d'une notice claire, illustrée de schémas explicatifs de l'utilisation des dispositifs d'administration (figure 19 ci-dessous).

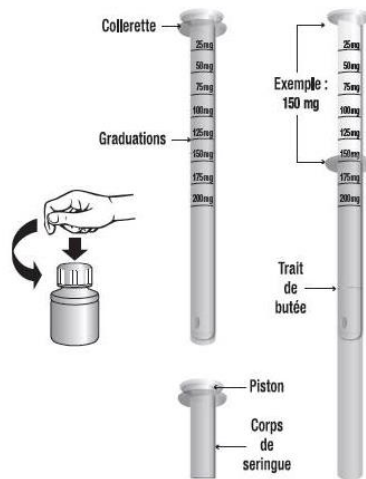


Figure 19 : Schéma explicatif de l'utilisation de la seringue graduée du Tiapride (Tiapridal®) (Notice du produit)

Cependant, dans d'autres notices, de façon surprenante, le dispositif d'administration décrit ne correspond pas à celui fourni dans la boîte. Ainsi, pour Risperidone Téva Santé®, il est mentionné dans la notice que « la seringue est marquée à 1mL, 2mL, 3mL, 4mL et 5mL et tous les 0,1mL » alors que la seringue fournie est graduée véritablement de 0 à 3mL avec des intervalles de 0,05mL. Pour l'Alimémazine (Théralène®), la notice mentionne des graduations à 5mg, 10mg, 15mg et 20mg alors que la seringue fournie est en réalité graduée de 5 gouttes à 50 gouttes, par intervalles de 5 gouttes (soit 5mg) (voir figure 20 ci-dessous).

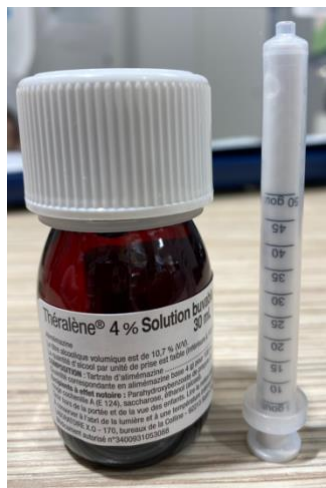


Figure 20 : Conditionnement de l'Alimémazine (Théralène®)

Par ailleurs, dans la plupart des notices des spécialités dotées d'un compte-gouttes, la correspondance entre gouttes et milligrammes est difficile à trouver.

### III.C.2.5. Des informations manquantes sur les boîtes, ou parfois trompeuses

Certaines informations utiles sont manquantes ou peu visibles. La Dénomination Commune Internationale (DCI) est, le plus souvent, moins mise en valeur quand le nom commercial est un nom de fantaisie. La correspondance entre gouttes et milligrammes n'apparaît pas sur les boîtes de Zuclopenthixol (Clopixol®) et de Chlorpromazine (Largactil®) dont les flacons sont équipés d'un compte-gouttes, ce qui ne facilite pas, lors de la dispensation et de l'administration, la vérification de la posologie quand elle est prescrite en milligrammes.

Par ailleurs, certaines informations sont trompeuses. Sur la boîte de Flupentixol (Fluanxol®), il est inscrit qu'il s'agit d'une solution buvable en gouttes. Pourtant, la solution est à prélever avec une seringue doseuse qui est fournie et qui s'adapte dans le goulot du flacon (figure 21). Or l'adaptateur ressemble effectivement à un compte-gouttes, ce qui est source d'erreurs.



Figure 21 : Dispositif d'administration du Flupentixol (Fluanxol®)

Sur la face avant de la boîte de Risperidone EG® figure la mention « adulte » accolée à un pictogramme sur lequel est notamment représenté un enfant barré, alors que ce médicament est autorisé chez certains enfants à partir de l'âge de 5ans.

### III.C.2.6. Divers risques de confusion

Les boîtes et les flacons compte-gouttes des spécialités Propériciazine (Neuleptil® 1% et 4%), de taille et de charte graphique similaires, exposent à des erreurs de dose en cas de confusion entre les dosages. L'apparence de la boîte et du flacon de la Chlorpromazine (Largactil® 4%) est semblable à celle de la Propériciazine (Neuleptil® 4%) ce qui expose à des confusions entre ces deux spécialités (figure 22 ci-dessous).



*Figure 22 : Conditionnements de la Propériciazine (Neuleptil® 1%,et 4%) et de la Chlorpromazine (Largactil® 4%)*

La mention de la DCI ou du nom commercial sur le dispositif d'administration contribue à éviter que le dispositif ne soit utilisé pour un autre médicament. Cette mention manque sur les seringues de Risperidone EG®, Risperidone Téva Santé® et Risperidone Zentiva® mais aussi sur le gobelet doseur d'Aripiprazole (Abilify®) et Aripiprazole Arrow®.

Le flacon de 200mL de Sulpiride (Dogmatil®) (figure 23 ci-dessous), muni d'un bouchon en aluminium, ressemble à de nombreux flacons de sirops, notamment antitussifs, ce qui est source de confusion.



*Figure 23 : Conditionnement du Sulpiride (Dogmatil®)*

En pratique, les conditionnements buvables des AP sont de qualité très inégale. Certains cumulent les dangers, notamment le conditionnement du Sulpiride (Dogmatil®). Ceux du Tiapride (Tiapridal®) et de la Risperidone Viatris® réunissent les caractéristiques d'un conditionnement de qualité : la DCI mise en avant sur la boîte et le flacon, un bouchon-sécurité, une seringue doseuse graduée en milligrammes bien identifiée et qui permet des mesures précises pour la plupart des posologies, ainsi qu'une notice dont les instructions d'utilisation paraissent largement compréhensibles.

L'analyse des conditionnements des AP aboutit à un bilan en demi-teinte, avec des améliorations tangibles et des défauts importants et malheureusement récurrents.

Il faut attendre que des erreurs soient rapportées aux agences après commercialisation pour qu'un conditionnement soit par la suite amélioré. Pourtant, la conception d'un conditionnement de médicament est une étape importante qui doit être soigneusement réfléchie et évaluée, et ce, bien avant la commercialisation, en prenant en compte notamment des pratiques des soignants, des erreurs observées au cours des essais cliniques et en anticipant les difficultés qui seront rencontrées par les patients. Il est dans l'intérêt des patients d'obtenir la conception de conditionnement de qualité et permettant d'assurer leur sécurité.

## **IV. Troisième partie : Etude au comptoir**

### **IV.A. Matériel et méthode**

#### **IV.A.1. Création du questionnaire**

Dans un premier temps, il a fallu définir sur quels AP porterait l'étude. Il n'était pas envisageable de traiter tous les AP buvables présents sur le marché français. Nous avons fait le choix de travailler avec quatre molécules différentes, qui sont fréquemment délivrées en officine afin d'obtenir le plus de résultats possibles. Il s'agit de : l'Halopéridol (Haldol®), la Loxapine (Loxapac®), la Cyamémazine (Tercian®) et l'Alimémazine (Théralène®) qui ont été sélectionnés pour réaliser cette étude au comptoir d'officines.

Dans un second temps, nous avons défini la population cible de cette étude. Nous n'avons pas fait de restriction au niveau de l'âge des patients afin d'obtenir un maximum de retour. Le critère d'inclusion est donc une prescription médicale d'au moins un des quatre AP retenus ci-dessus.

Le critère d'exclusion était la première délivrance du traitement AP du patient, car le patient n'aurait pas pu utiliser le médicament et donc son conditionnement avant de répondre au questionnaire.

Le questionnaire (voir Annexe 1) était à remplir au comptoir, avec le patient, lors de la délivrance du traitement AP. L'objectif était de créer un dialogue entre le patient et le pharmacien autour de l'utilisation de l'AP et de l'observance du traitement.

#### IV.A.2. Diffusion du questionnaire

Une fois la rédaction du questionnaire terminée, je l'ai transmis, en septembre 2022, au Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) afin qu'il soit diffusé à toutes les pharmacies de la région Centre Val de Loire.

Connaissant l'éventualité d'un faible nombre de retours à l'égard du contexte actuel (activité supplémentaire liée au dépistage Covid, vaccination en officine, difficultés de gestion du personnel, nouvelles missions du pharmacien, ...), j'ai également communiqué mon questionnaire par mail à des pharmacies de Tours et ses alentours.

La diffusion du questionnaire s'est déroulée en plusieurs étapes :

- Septembre 2022 : envoi du questionnaire au CROP et à quelques pharmacies à Tours dont je connais au moins un membre de l'équipe (7 pharmacies), diffusion également auprès des étudiants en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie filière officine de la faculté de Tours,
- Octobre 2022 : questionnaire diffusé à 48 pharmacies situées à Tours et dans le reste du département d'Indre-et-Loire,
- Novembre 2022 : relance téléphonique pour 30 pharmacies, avec un nouveau mail envoyé,
- Février 2023 : mail de relance à toutes les pharmacies ayant déjà fait parvenir des questionnaires remplis afin de préciser la date de fin de l'étude.

L'étude s'est donc déroulée du 15 septembre 2022 au 15 mars 2023.

Au total, 85 pharmacies de la région Centre Val de Loire ont reçu 2 mails ou plus pendant l'étude ; 30 pharmacies ont eu une présentation de l'étude par téléphone.

Dès qu'un ou plusieurs questionnaires étaient complétés, les pharmacies devaient me les retourner par mail avec une copie de l'ordonnance du patient afin de pouvoir analyser la façon de prescrire du médecin.

## IV.B. Résultats obtenus

La diffusion de mon questionnaire et les différentes relances effectuées m'ont permis de recueillir un total de 48 questionnaires avec 11 pharmacies différentes (Voir la figure 24 suivante).

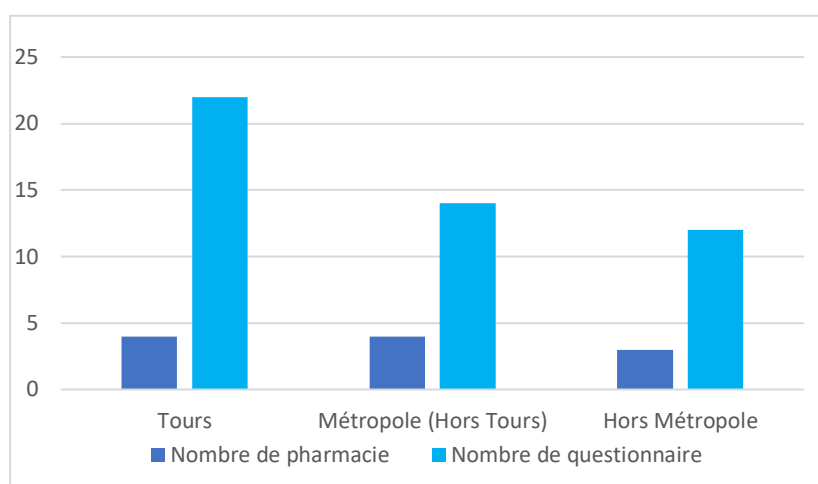


Figure 24 : Répartition des questionnaires et pharmacies ayant répondues à l'étude

Parmi les 11 pharmacies participantes, 4 se situent à Tours, 4 dans la Métropole de Tours (Tours Métropole Val de Loire) et 3 pharmacies sont localisées dans le reste de la Région Centre Val de Loire (Voir Tableau 6 suivant).

Tableau 6 : Pharmacies participantes à l'étude et questionnaires remplis

| Nom de la pharmacie             | Ville – Département                          | Nombre de questionnaires remplis |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Pharmacie des Tourettes         | Tours – Indre et Loire (37)                  | 3                                |
| Pharmacie Monconseil            | Tours – Indre et Loire (37)                  | 1                                |
| Pharmacie du Beffroi            | Tours – Indre et Loire (37)                  | 17                               |
| Pharmacie Cœur de Loire         | Tours – Indre et Loire (37)                  | 1                                |
| Pharmacie de la Locomotive      | Saint Pierre des Corps – Indre et Loire (37) | 4                                |
| Pharmacie de la Vallée Violette | Joué les Tours - Indre et Loire (37)         | 3                                |
| Pharmacie Chantepie             | Joué les Tours – Indre et Loire (37)         | 1                                |
| Pharmacie de la Choïsille       | Mettray - Indre et Loire (37)                | 6                                |
| Pharmacie du Château            | Château Renault - Indre et Loire (37)        | 3                                |
| Pharmacie de la Source          | Semblancay - Indre et Loire (37)             | 4                                |
| Pharmacie Fabre Meurisse        | Châteaudun – Eure et Loire (28)              | 5                                |

Les patients ayant participé à l'étude sont majoritairement des femmes (57%) contre 43% d'hommes (voir figure 25 ci-dessous).

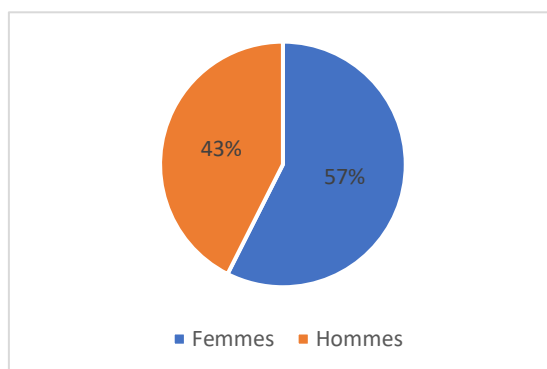


Figure 25 : Répartition Hommes/Femmes de l'étude

La population la plus représentée est celle des 45-64 ans avec 17 patients sur 46 (voir figure 26 ci-dessous).

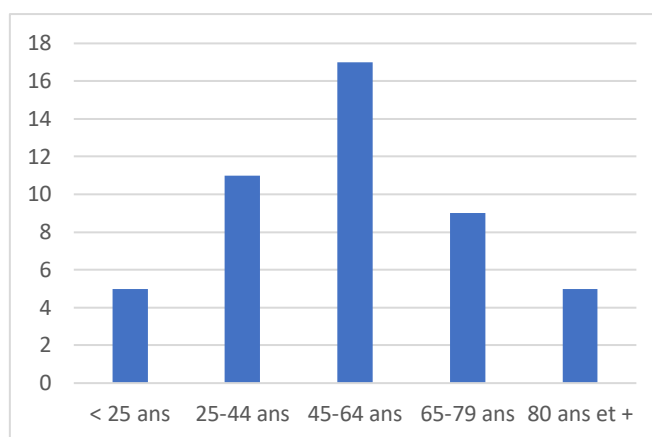
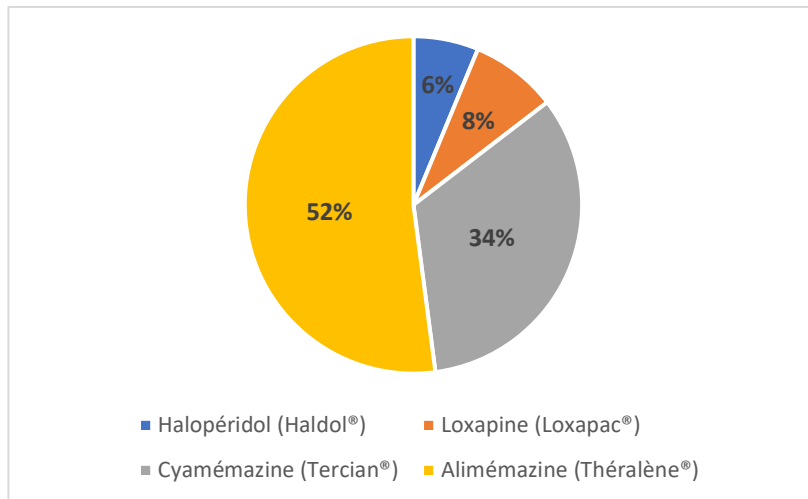


Figure 26 : Répartition de l'âge des patients participants à l'étude

Parmi les 48 questionnaires reçus, 3 sont pour un traitement par Halopéridol (Haldol®), 4 pour de la Loxapine (Loxapac®), 16 pour de la Cyamémazine (Tercian®) et 25 pour de l'Alimémazine (Théralène®) (Voir figure 27 ci-dessous). Seul un questionnaire complété correspond à un traitement associant deux AP buvables figurant dans l'étude (Loxapac® + Théralène®).



*Figure 27 : Questionnaires complétés en fonction de l'antipsychotique*

#### IV.B.1. Résultats obtenus pour l'Halopéridol (Haldol®)

Les données recueillies concernant les patients ayant un traitement par Halopéridol (Haldol®) sous forme buvable sont regroupées dans le Tableau 7 suivant :

*Tableau 7 : Résultats questionnaire Halopéridol (Haldol®)*

| N° | Sexe  | Age    | Indication                     | Posologie          | Prescription |
|----|-------|--------|--------------------------------|--------------------|--------------|
| 1  | Homme | 82 ans | Nervosité – Trouble du sommeil | 5 gouttes le soir  | En gouttes   |
| 2  | Femme | 73 ans | Persécution – Paranoïa         | 20 gouttes le soir | En gouttes   |
| 3  | Homme | 37 ans | Agitation                      | 10 gouttes le soir | En gouttes   |

Parmi ces 3 patients (issus de 3 pharmacies différentes), 2 d'entre eux ont spécifié rencontrer des difficultés avec le conditionnement de leur traitement et notamment avec le bouchon de sécurité qui est trop difficile à ouvrir. A tel point que pour le patient 1 (Homme de 82 ans), c'est sa femme qui s'occupe de son traitement, car monsieur ne peut pas ouvrir seul son AP.

#### IV.B.2. Résultats obtenus pour la Loxapine (Loxapac®)

Les données recueillies concernant les patients ayant un traitement par Loxapine (Loxapac®) sous forme buvable sont regroupées dans le Tableau 8 suivant :

Tableau 8 : Résultats questionnaire Loxapine (Loxapac®)

| N° | Sexe  | Age    | Indication            | Posologie                                                 | Prescription   |
|----|-------|--------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| 4  | Femme | 62 ans | Dépression -Insomnies | Non renseignée                                            | Non renseignée |
| 5  | Femme | 57 ans | Dépression sévère     | 40 gouttes 1x/j<br>(Prescrit 20 gouttes sur l'ordonnance) | En gouttes     |
| 6  | Femme | 28 ans | Anxiété               | 5mg le matin et 15mg au coucher                           | En mg          |
| 7  | Femme | 36 ans | Insomnies             | 20mg au coucher (Prescrit 15mg sur l'ordonnance)          | En mg          |

Parmi ces 4 patients, aucun d'entre eux n'a précisé de difficultés avec le conditionnement de son traitement par AP buvable.

Cependant, on peut observer ici que 2 patients sur 4 utilisent une dose de Loxapine (Loxapac®) supérieure à celle que le médecin a prescrit sur l'ordonnance. Pour la patiente 4, je n'ai pas reçu l'ordonnance et la patiente n'a pas spécifié la posologie sur le questionnaire qu'elle a rempli.

#### IV.B.3. Résultats obtenus pour la Cyamémazine (Tercian®)

Les données recueillies concernant les patients ayant un traitement par Cyamémazine (Tercian®) sous forme buvable sont regroupées dans le Tableau 9 page suivante :

Tableau 9 : Résultats questionnaire Cyamémazine (Tercian®)

| N° | Sexe  | Age    | Indication                       | Posologie                                                        | Prescription                                                |
|----|-------|--------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 8  | Femme | 85 ans | Cauchemars                       | 5 à 10 gouttes le soir                                           | En gouttes + mention « se conserve 1 mois après ouverture » |
| 9  | Femme | 57 ans | Anxiété – Cauchemars             | 12 gouttes le soir                                               | En gouttes                                                  |
| 10 | Homme | 65 ans | Dépression                       | 10 gouttes le soir                                               | « 10 le soir » (aucune unité)                               |
| 11 | Femme | 49 ans | Anxiété                          | 10 gouttes midi et soir (Si besoin)                              | En gouttes                                                  |
| 12 | Homme | 68 ans | Non renseignée                   | 25 gouttes le matin, 50 gouttes le soir                          | En gouttes                                                  |
| 13 | Homme | 55 ans | Non renseignée                   | 5 gouttes le matin, 10 gouttes le soir                           | Non renseignée                                              |
| 14 | Homme | 28 ans | Agressivité physique             | 30 gouttes 3x/j + 15 gouttes si agitation ou agressivité         | En gouttes                                                  |
| 15 | Homme | 66 ans | Agressivité physique             | 100 gouttes matin et soir                                        | En gouttes                                                  |
| 16 | Femme | 25 ans | Anxiété sévère                   | 8 gouttes/j                                                      | En mg + mention « se conserve 1 mois après ouverture »      |
| 17 | Femme | 19 ans | Anxiété                          | 20 gouttes le soir                                               | Non renseignée                                              |
| 18 | Femme | 73 ans | Insomnie                         | 1 à 5 gouttes/j                                                  | En gouttes                                                  |
| 19 | Homme | 41 ans | Après début de sevrage (Addicto) | 20 à 40 gouttes le matin, 20 gouttes le midi, 40 gouttes le soir | En gouttes                                                  |
| 20 | Femme | 32 ans | Angoisse – Trouble du sommeil    | 25 gouttes le soir                                               | En gouttes                                                  |
| 21 | Femme | 86 ans | Angoisse                         | 5 à 10 gouttes 2 à 3 x/j                                         | En gouttes + mention « se conserve 1 mois après ouverture » |
| 22 | Femme | 75 ans | Insomnie                         | 8 gouttes le soir                                                | En gouttes                                                  |
| 23 | Homme | 66 ans | Trouble du sommeil               | 7 à 8 gouttes le soir                                            | En gouttes                                                  |

Parmi ces 16 questionnaires réunis pour un traitement par Cyamémazine (Tercian®), 6 patients ont mentionné des difficultés avec le conditionnement de leur AP. 5 d'entre eux ont relevé une difficulté avec le bouchon de sécurité qui est trop difficile à ouvrir et souvent difficile à fermer, ce qui provoque des fuites du médicament et une bouteille qui devient collante après plusieurs utilisations. Pour 2 patientes, la seringue n'est pas adaptée à leur posologie : pour la patiente 8, il est difficile de mesurer 5 gouttes avec la seringue ; pour la patiente 22, la seringue graduée est également inadaptée à la dose prescrite (volume à prélever est trop faible).

#### IV.B.4. Résultats obtenus pour l'Alimémazine (Théralène®)

Les données recueillies concernant les patients ayant un traitement par Alimémazine (Théralène®) sous forme buvable sont regroupées dans le Tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Résultats questionnaire Alimémazine (Théralène®)

| N° | Sexe  | Age    | Indication                       | Posologie                                                             | Prescription                                       |
|----|-------|--------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 24 | Femme | 35 ans | Trouble du sommeil               | 15 gouttes, jusqu'à 30 en 1 prise, si besoin<br>(Prescrit 20 gouttes) | En gouttes                                         |
| 4  | Femme | 62 ans | Dépression – Insomnies           | Non renseignée                                                        | Non renseignée                                     |
| 25 | Homme | 76 ans | Trouble du sommeil               | 30mg le soir                                                          | En mg                                              |
| 26 | Femme | 22 ans | Insomnies – dépression – Autisme | 1 à 2 gouttes au coucher                                              | En gouttes                                         |
| 27 | Homme | 49 ans | Trouble du sommeil               | Non renseignée                                                        | « Théralène en goutte 1 flacon », pas de posologie |
| 28 | Homme | 63 ans | Dépression                       | 4 gouttes le soir                                                     | Non renseignée                                     |
| 29 | Femme | 17 ans | Trouble du sommeil               | Non renseignée                                                        | Non renseignée                                     |
| 30 | Femme | 47 ans | Dépression                       | 5 à 10 gouttes au coucher                                             | En mg                                              |
| 31 | Homme | 95 ans | Insomnies                        | 20 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 32 | Homme | 80 ans | Insomnies                        | 30 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 33 | Femme | 52 ans | Insomnies                        | 15 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 34 | Homme | 28 ans | Insomnies                        | 30 gouttes au coucher                                                 | En mg                                              |
| 35 | Homme | 66 ans | Trouble du sommeil               | 12 gouttes 3x/j (Prescrit 25 gouttes 3x/j)                            | En gouttes                                         |
| 36 | Homme | 9 ans  | Trouble du sommeil               | Occasionnel                                                           | Non renseigné                                      |
| 37 | Femme | 56 ans | Ne sait plus                     | 15 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 38 | Homme | 12 ans | Autisme                          | 12 gouttes au coucher<br>(Prescrit 10 gouttes)                        | En gouttes                                         |
| 39 | Femme | 64 ans | Angoisse                         | 30 gouttes au coucher                                                 | En mg                                              |
| 40 | Homme | 46 ans | Insomnie                         | 50 gouttes au coucher<br>(Prescrit 30 gouttes)                        | En gouttes                                         |
| 41 | Femme | 56 ans | Trouble du sommeil important     | 20 gouttes le soir (Prescrit 15 gouttes)                              | En gouttes                                         |
| 42 | Femme | 36 ans | Trouble du sommeil               | 5/10/15 gouttes au coucher tout dépend<br>(Prescrit 10 gouttes)       | En gouttes                                         |
| 43 | Femme | 57 ans | Insomnies                        | 10 gouttes au coucher Si besoin                                       | En gouttes                                         |
| 44 | Homme | 60 ans | Agressivité                      | 50 gouttes sur 3 semaines<br>(Prescrit 5 gouttes 3x/j)                | En gouttes                                         |
| 45 | Femme | 42 ans | Insomnies                        | 20 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 46 | Femme | 63 ans | Trouble du sommeil               | 40 gouttes au coucher                                                 | En gouttes                                         |
| 47 | Femme | 54 ans | Insomnies + Anxiété              | 40 gouttes au coucher<br>(Prescrit 20 gouttes)                        | En gouttes                                         |

Parmi ces 25 patients interrogés, 6 ont rapporté avoir des difficultés avec leur médicament. Trois retours portent sur le conditionnement de l'Alimémazine (Théralène®) :

- Pour la patiente 26 : la seringue graduée est inadaptée à la posologie, le dosage exact est très difficile à obtenir ;
- Pour le patient 36 (jeune garçon de 9 ans, c'est sa mère qui a répondu au questionnaire) : la seringue n'est pas adaptée à sa posologie, la graduation ne permet pas de prélever de petites quantités (la posologie n'a pas été renseignée sur le questionnaire et l'ordonnance n'a pas été fournie par l'officine) ;
- Pour le patient 40 : le nombre de gouttes à compter est trop important (pour rappel, ce patient prend une quantité d'Alimémazine (Théralène®) supérieure à la prescription).

Pour les trois autres patients, leur complication porte sur un possible EI provoqué par l'Alimémazine (Théralène®). En effet, les patientes 24, 30 et 47 ont décrit un goût très désagréable du médicament ainsi que des brûlures d'estomac et des acidités à la suite de la prise de leur AP. La patiente 24 en a déjà parlé à son médecin traitant et il n'y a pas eu de changement de médicament mais une prescription d'un Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP).

Pour la patiente 30, le goût désagréable de l'Alimémazine (Théralène®) sous forme buvable est un facteur d'inobservance : plus d'une fois par semaine, elle ne prend pas son traitement. Après échange avec l'officine autour du questionnaire, la pharmacienne lui a proposé de l'Alimémazine (Théralène®) en comprimés de 5mg, avec accord de son médecin traitant.

#### IV.B.5. Résultats globaux

Parmi les 47 patients participants à l'étude, 14 rencontrent des difficultés avec leur traitement par AP buvable, soit 30% des patients interrogés (voir figure 28 ci-dessous).

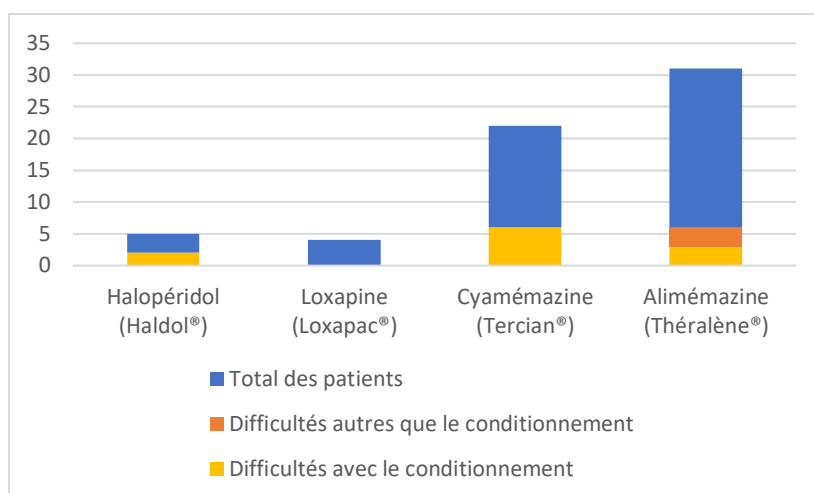


Figure 28 : Répartition des patients rencontrant des difficultés avec leur AP buvables

11 d'entre eux présentent des difficultés avec le conditionnement de leur AP. Ce sont principalement l'Halopéridol (Haldol®), la Cyamémazine (Tercian®) et l'Alimémazine (Théralène®) qui sont source d'insatisfaction. Les difficultés relevées sont principalement un bouchon trop difficile à ouvrir et une seringue graduée inadaptée à la posologie du patient (figure 29).

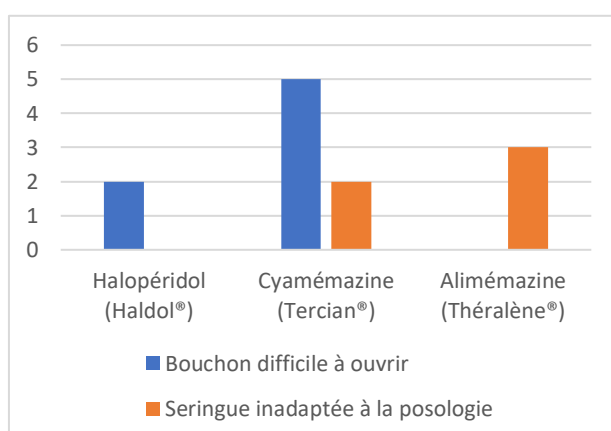


Figure 29 : Type de difficultés rencontrées

Malgré les difficultés rencontrées, seule une patiente a admis ne pas prendre régulièrement son traitement (patiente 30). Cependant, il est important de noter que 10 patients sur 47 ne suivent pas correctement la posologie prescrite. Pour 6 cas sur 10, le patient prend une dose d'AP supérieure à la dose prescrite sur l'ordonnance ; 2 patients ajustent leur nombre de gouttes en fonction de leur journée, le nombre de gouttes pris peut être plus faible ou plus élevé que la prescription ; 2 patients consomment un nombre de gouttes inférieur à la posologie indiquée.

Ce qui entraîne un taux d'inobservance de 23%. Ce chiffre est correct dans la mesure où tous les patients ont répondu sincèrement au questionnaire.

De plus, l'étude a révélé que seulement 5 patients, sur les 11 qui ont relevé avoir des difficultés avec leur conditionnement, ont eu une discussion avec un professionnel de santé à ce sujet avant la mise en place de l'étude (voir figure 30).

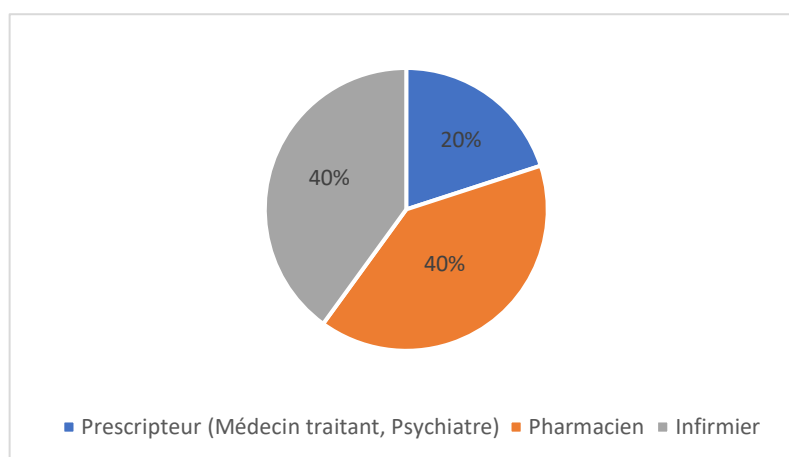


Figure 30 : Répartition des discussions patients-professionnels de santé

Enfin, parmi les ordonnances qui m'ont été transmises avec les questionnaires, 6 prescriptions sont faites avec une autre unité que celle du dispositif d'administration. Pour ces 6 prescriptions, il s'agit d'une seringue graduée et l'équivalence est simple (1 goutte = 1mg) mais pas toujours écrite sur la boîte du médicament comme c'est le cas pour la Loxapine (Loxapac®) et la Cyamémazine (Tercian®).

J'ai également reçu 1 prescription pour laquelle il n'y a pas d'unité de mesure (patient 10) et 1 autre prescription où la posologie de l'Alimémazine (Théralène®) n'est pas renseignée (patient 27).

#### IV.C. Discussion

Les résultats de cette étude permettent de mettre en lumière différents points importants quant à l'utilisation en pratique des AP buvables.

##### IV.C.1. Discussion autour des prescriptions

Tout d'abord, on peut s'apercevoir que certaines prescriptions médicales peuvent être à l'origine des difficultés rencontrées par le patient avec le conditionnement de leur AP. En effet, certaines posologies prescrites sont inférieures à la posologie usuelle du médicament que l'on retrouve dans les RCP. Le conditionnement du médicament n'est, par conséquent, pas conçu pour délivrer des doses inférieures à celles présentes dans les RCP.

C'est le cas, par exemple, de la patiente 26 qui est traitée par Alimémazine (Théralène®) à une posologie de 1 à 2 gouttes par jour. La posologie décrite dans les RCP pour un adulte dans l'indication des insomnies occasionnelles ou transitoires est de 5 à 20mg (soit 5 à 20 gouttes). La graduation de la seringue démarre à 5 gouttes, il est donc compréhensible que la patiente 26 éprouve des difficultés au moment de prélever son médicament.

Bien que la posologie minimale efficace soit toujours recherchée, si le patient ne peut pas précisément l'obtenir, il risque de prélever une dose plus importante ou de ne pas prendre son traitement.

D'autres prescriptions ne semblent tout simplement pas adaptées au conditionnement de l'AP buvable. Par exemple, la posologie prescrite pour la patiente 22 est de 8 gouttes de Cyamémazine (Tercian®) (soit 8mg). D'une part, la posologie est inférieure à la posologie journalière retrouvée dans les RCP. D'autre part, elle n'est pas adaptée au conditionnement

de la Cyamémazine (Tercian®) qui a une seringue graduée de 5 gouttes en 5 gouttes, ce qui ne permet pas précisément de prélever 8 gouttes.

Ensuite, on peut s'apercevoir que le taux d'inobservance des patients (23%) est significatif. Il est important de noter que cela est dû majoritairement à une surconsommation volontaire de la part du patient. Dans certains cas, il y a un accord entre le patient et le médecin d'adaptation du nombre de gouttes en fonction des symptômes du patient, cependant cela n'est souvent pas retrouvé sur l'ordonnance.

Les formes buvables permettent-elles plus facilement la surconsommation d'un médicament ? Ou dans notre cas, s'agit-il de la pathologie du patient qui pousse celui-ci à d'avantage surconsommer ?

Si le patient ressent le besoin d'augmenter régulièrement la dose journalière de son AP, il est important de faire une réévaluation de son traitement par le médecin.

#### IV.C.2. Discussion avec les industriels

Pourquoi continuer de produire un conditionnement inadapté à la sécurité du patient ?

Les 4 AP de l'étude, qui sont ceux les plus souvent délivrés en officine, présentent, encore à ce jour, un conditionnement qui ne correspond pas aux recommandations de l'ANSM.

J'ai voulu contacter les différents laboratoires pharmaceutiques afin de leur faire part des résultats de l'étude et d'avoir des renseignements concernant leur choix de production de leur forme buvable.

Le laboratoire Janssen, qui commercialise l'Halopéridol (Haldol®) sous forme buvable, n'a pas pu me fournir d'explication quant à leur décision de continuer la production d'un dispositif compte-goutte alors qu'ils ont, pendant un certain temps, pu produire un flacon avec une seringue graduée qui est, rappelons-le, plus précis.

J'ai transmis au département des informations médicales du laboratoire Janssen la difficulté rencontrée par les patients avec le conditionnement de l'Halopéridol (Haldol®) buvable qui est un bouchon trop difficile à ouvrir. Une réclamation à l'assurance qualité va être rédigée à

la suite de mon appel. Je n'ai cependant pas pu savoir si le laboratoire est au courant ou non de cette information.

J'ai également contacté le laboratoire XO qui produit l'Alimémazine (Théralène®) sous forme buvable. Un enregistrement dans leur base de Pharmacovigilance (PV) va être effectué, suite aux résultats de l'étude, sur les possibles Effets Indésirables (EI) gastro-intestinaux (brûlures d'estomac, acidité) provoqués par une mauvaise conservation du médicament. D'après les RCP, une fois ouvert, le flacon d'Alimémazine (Théralène®) peut être conservé jusqu'à 7 mois.

J'ai été recontacté, quelques semaines après mon appel, par la chargée de pharmacovigilance et d'information médicale du laboratoire XO afin que l'on puisse échanger autour des différents patients ayant rencontré des EI à la suite de l'utilisation de l'Alimémazine (Théralène®). J'ai ainsi pu transmettre des informations plus détaillées pour réaliser des déclarations de PV pour chaque patient identifiable : patiente 24 (FR-LABOXO-202300227) et patiente 30 (FR-LABOXO-202300229). Ces déclarations d'EI seront soumises au niveau européen. Pour la patiente 47 et les patients ayant rencontré des difficultés d'utilisation du dispositif doseur, les déclarations sont en cours.

En ce qui concerne le conditionnement de l'Alimémazine (Théralène®), le laboratoire XO a pu répondre à mes différentes questions. Tout d'abord, il m'a été expliqué la raison de l'incohérence entre la graduation de la seringue (en gouttes de 5 à 50 gouttes) et la description de cette seringue dans la notice du médicament (graduation en mg de 5 à 20mg). Il s'avère qu'à la demande de l'ANSM, le laboratoire a dû modifier l'unité de mesure qui figure dans la notice afin d'éviter tout risque de confusion avec les prescriptions médicales qui sont en mg. Le laboratoire n'est plus autorisé à mentionner le terme « goutte » dans la notice du médicament. Cependant, l'ANSM a fait cette demande de changement uniquement pour la notice et non pour la graduation du dispositif doseur. Pour pallier à cette différence d'unité de mesure, le laboratoire a fait apparaître l'équivalence entre goutte et mg sur la boîte en carton du médicament.

De plus, la seringue actuelle de l'Alimémazine (Théralène®) permet de prélever jusqu'à 50mg de médicament, ce qui est plus du double de la posologie usuelle d'un adulte. Il est possible que la chaîne de fabrication de cette seringue ne soit pas spécifique à l'Alimémazine (Théralène®) et que pour une question de coût, le laboratoire produit des seringues pour

plusieurs médicaments à la fois et, seulement par la suite, ajoute la graduation adaptée à un médicament en particulier. Cependant, il m'a été confirmé par la directrice des opérations pharmaceutiques du laboratoire XO, qu'il y avait des discussions en cours afin de modifier la seringue de l'Alimémazine (Théralène®) dans le but d'obtenir une graduation en mg avec un volume de prélèvement maximal de 20mg, ce qui correspondrait à la description actuelle de la seringue dans la notice.

A ce jour, le laboratoire Sanofi, qui commercialise la Cyamémazine (Tercian®), ne m'a pas transmis les réponses à mes questions concernant leur choix de conditionnement.

Une autre problématique, à laquelle aucun des laboratoires contactés n'a pu répondre, c'est pourquoi produire des seringues graduées de 5 en 5mg et non une graduation tous les mg ? La forme buvable d'un médicament est utilisée dans le but de pouvoir délivrer une quantité spécifique de médicament à un patient en particulier. Or, cette graduation de 5 en 5mg, que l'on retrouve avec l'Alimémazine (Théralène®), la Cyamémazine (Tercian®) et la Loxapine (Loxapac®), ne permet définitivement pas d'adapter au mieux les doses qui sont prescrites par les médecins.

#### IV.C.3. Discussions avec les patients

La mise en place des questionnaires lors de la délivrance des AP a permis des échanges constructifs entre les patients et les pharmaciens autour de l'utilisation de leur médicament.

J'ai pu échanger avec une partie des patients de l'étude pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année à la Pharmacie du Beffroi à Tours, où j'ai récolté 17 questionnaires. Afin de palier au problème de nombre de gouttes difficile à obtenir (12 gouttes dans ce cas), la mère du patient 38 (enfant autiste de 9 ans) m'a expliqué qu'elle utilise une autre seringue plus précise que celle prévue pour l'Alimémazine (Théralène®).

La discussion que j'ai eu avec le patient 44 lors de la délivrance de son AP m'a beaucoup surprise. Ce patient ne suit pas du tout la prescription de son psychiatre qui est de 5 gouttes matin, midi et soir. Il dilue 50 gouttes d'Alimémazine (Théralène®) avec du magnésium en sachet dans 1L d'eau et il boit cette bouteille sur environ 3 semaines. D'après lui, il a toujours

fait de cette manière mais se plaignait que le traitement ne fonctionnait pas vraiment. J'ai essayé de faire comprendre au patient que son utilisation de son AP n'était peut-être pas optimale et je lui ai suggéré de suivre sa prescription afin d'obtenir des meilleurs résultats mais le patient n'était pas du tout réceptif. J'ai voulu joindre son psychiatre qui est à l'origine de son ordonnance pour l'avertir de la mauvaise utilisation de son patient mais il se trouve qu'il n'était pas joignable et que ce psychiatre ne donne que des rendez-vous téléphoniques à ses patients, aucun rendez-vous en cabinet (d'après les dires du patient 44). De mon point de vue, le patient 44 mériterait d'être mieux suivi quant à la prise de son AP.

La mise en place du questionnaire m'a permis d'échanger avec différentes pharmacies et notamment avec la Pharmacie du Château à Château Renault (Indre et Loire). Dans un premier temps, il m'avait été envoyé le questionnaire rempli par la patiente 5 où l'on retrouve une divergence entre la posologie renseignée par la patiente et celle prescrite sur l'ordonnance. Après information à la pharmacie de cette différence, la pharmacienne m'a contacté pour me tenir au courant qu'un point a été fait avec la patiente lors d'une délivrance ultérieure et que la patiente est en cours de diminution de ses doses journalières donc le médecin traitant est au courant.

J'ai également pu échanger, toujours avec la Pharmacie du Château, au sujet de la patiente 30 qui rapporte un goût très désagréable de l'Alimémazine (Théralène®) après un certain temps d'utilisation et qui par conséquent ne prenait pas régulièrement son traitement. La pharmacienne a mené une enquête auprès de cette patiente, qui n'est pas une habituée de cette pharmacie. La patiente avait signalé le mauvais goût de l'AP lorsqu'elle était hospitalisée, elle l'a bien pris durant cette hospitalisation car elle n'avait pas le choix mais ne le prenait plus depuis qu'elle était sortie alors qu'elle avouait en avoir besoin. A la sortie de son hospitalisation, la patiente a à nouveau tenté d'interpeller le personnel médical du service de jour, qui ne semble pas l'avoir écouté. Elle n'en a pas parlé non plus à son médecin traitant et à sa pharmacie habituelle. Je m'interroge sur le fait que la patiente pourrait être plus observante avec une forme comprimé d'Alimémazine (Théralène®) puisque sa posologie est de 5 gouttes soit 5mg et qu'il existe des comprimés de 5mg d'Alimémazine (Théralène®). Cela a été proposé à la patiente et à son médecin traitant qui a choisi de suivre les recommandations de la pharmacienne. Je n'ai pas d'autre retour concernant l'amélioration de l'observance de cette patiente.

#### IV.C.4. Discussion avec les prescripteurs

Dans l'ensemble, il m'a été très difficile d'échanger avec les prescripteurs car ils sont difficilement joignables. Sur l'ensemble de mes appels, j'ai seulement pu m'adresser à une seule psychiatre (celle de la patiente 26). Les difficultés d'obtention du dosage exact de la patiente ont été évoquées, la psychiatre n'en n'avait pas connaissance mais va en parler avec la patiente lors de son prochain rendez-vous.

Après consultation du dossier pharmaceutique du patient 44, je me suis aperçue que la dernière ordonnance faite par son psychiatre date du mois d'octobre 2020 et que depuis, c'est son médecin traitant qui renouvelle son traitement. J'ai voulu m'entretenir avec le médecin traitant du patient 44 afin de l'avertir du mésusage très important de ce patient avec son traitement par Alimémazine (Théralène®). Je n'ai malheureusement pas réussi à le joindre, il ne m'a pas rappelé malgré le message détaillé que j'ai laissé à sa secrétaire. Elle m'a assuré cependant que le médecin a rappelé le patient pour le voir en consultation rapidement.

## **V. Conclusion**

Grâce à cette étude, nous avons pu constater qu'il existe réellement des difficultés d'utilisation de certains AntiPsychotiques (AP) buvables (30% des patients sous antipsychotiques buvables).

Les solutions pour assurer la qualité et la sécurité des conditionnements de médicaments sont connues. Pourtant, fort est de constater que trop de conditionnements dangereux et de notices incomplètes sont toujours sur le marché français.

La praticité est un élément important de la balance bénéfices-risques des médicaments. Selon qu'il est bien ou mal conçu, le conditionnement (c'est-à-dire l'emballage, la notice, le flacon, le dispositif doseur) peut contribuer à la sécurité des soins, ou être cause de dangers. Il constitue parfois un critère de choix. Au fil des années, les analyses de conditionnements pointent des éléments de progrès, souvent induits par les instances de santé et du médicament, peu par les laboratoires eux-mêmes, avec une inertie parfois trop importante.

La prescription des AP est en croissance en France et touche d'avantage d'individus pour des symptomatologies différentes que la schizophrénie. Cette classe de médicament reste une classe pouvant provoquer de nombreux EI à court, moyen et long termes et entraîner un risque de dépendance et de mésusage chez des patients vulnérables.

Il est donc du devoir des professionnels de santé, tant médecins que pharmaciens, de se former aux différentes caractéristiques des conditionnements des AP (et des médicaments de manière générale) afin d'assurer la bonne observance du patient. Il est pour cela primordial d'ouvrir le dialogue avec le patient mais également de façon pluridisciplinaire dans le but ultime de sécuriser le soin.

Ce travail m'a permis de proposer une fiche récapitulative (voir Annexe 2) sur les points importants à connaître sur le conditionnement des spécialités vu lors de l'étude, à savoir l'Alimémazine (Théralène®), la Cyamémazine (Tercian®), l'Halopéridol (Haldol®) et la Loxapine (Loxapac®), afin d'apporter une aide lors de la délivrance de ces médicaments.

J'ai d'ailleurs transmis l'ensemble de mes résultats ainsi que cette fiche aux officines ayant participé à mon étude, en les remerciant au passage.

Pour conclure, il semble important de continuer à dialoguer avec les patients sur de possibles améliorations de leur dispositif d'administration qu'il est important de faire remonter aux différents laboratoires, mais aussi aux prescripteurs.

L'étude menée était centrée sur quelques molécules de la classe des AP étant donné leurs Effets Indésirables (EI) potentiels. Il serait probablement intéressant d'observer les autres classes médicamenteuses commercialisées sous forme buvable en France.

## **VI. Bibliographie**

- <sup>1-12</sup> Cooper D. Les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie – Adhésion au traitement et analyse coût-efficacité de l’Olanzapine et de la Risperidone (en ligne). Thèse d’exercice : Pharmacie : Laval : 2006
- <sup>2-5</sup> Quenet B. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques : quelles différences entre les deux générations de traitements (en ligne). Thèse d’exercice : Pharmacie : Limoges : 2013
- <sup>3-8</sup> Nordon C. Etudes pharmaco-épidémiologique des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie (en ligne). Thèse d’exercice : Santé publique : Université Paris Descartes : 2013
- <sup>4-18</sup> Thibaut F, Franck N. Pharmacologie et mode d’action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie. 2005 Novembre ; 2(4) :282-299
- <sup>6</sup> Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1998 Sep;45(9):789-96
- <sup>7-22</sup> Franck N., Thibaut F. Pharmacologie et mode d’action des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-10, 2005
- <sup>9</sup> Maher A.R. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA (en ligne). 2011 Sept 28 (consulté le 19/09/22); 306(12):1359-69. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954480/>
- <sup>10</sup> Chambin O., Pillon F. La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. Pharmacology and pharmaceutical sciences (en ligne). 2008 Janvier (consulté le 16/09/2022) ; Numéro 470 : page 23-27. Disponible : [https://www.academia.edu/59806131/La\\_schizophr%C3%A9nie\\_et\\_sa\\_th%C3%A9rapeutique\\_antipsychotique](https://www.academia.edu/59806131/La_schizophr%C3%A9nie_et_sa_th%C3%A9rapeutique_antipsychotique)
- <sup>11-19-30</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris : Edition Lavoisier ; 2015
- <sup>13</sup> Moncrieff J. Magic bullets for mental disorders : the emergence of the concept of an “antipsychotic” drug. J Hist Neurosci. 2013;22(1):30-46
- <sup>14</sup> Meyer JM. Pharmacotherapy of psychosis and mania. Brunton LL et coll. « Goodman and Gilman’s The pharmacological basis in therapeutics » ed Mc Graw Hill, New York 2018:279-302
- <sup>15-21</sup> Franck N., Thibaut F. Modalités d’utilisation des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-15, 2005.
- <sup>16</sup> Jeste DV., Dolder CR. Treatment of non-psychotic disorders: focus on atypical antipsychotics. J Psychiatr Res 2004 ; 38:73-103
- <sup>17</sup> Hu ML et al. Short-term effects of risperidone monotherapy on spontaneous brain activity in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients: a longitudinal fMRI study. Scientific Reports(en ligne). 2016 Oct 04 (consulté : 25/10/22) ; 6(34287). Disponible : <https://www.nature.com/articles/srep34287>
- <sup>20</sup> Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Psychotropic drugs. Elsevier ;1957. P485-501

- <sup>23</sup> Stahl S. M. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Cambridge University Press;2000
- <sup>24</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62
- <sup>25</sup> Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, Hernandez J, Gomez-Beneyto M. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry*. 1994 Dec;151(12):1819-21
- <sup>26</sup> Remington GJ, Voineskos G, Pollock B, Reed K, Coulter K. Prevalence of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1231-3
- <sup>27</sup> DeLeon A, Patel NC, Crismon L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther*. 2004;26:649-66
- <sup>28</sup> Petit M, Dollfus S, Langlois S, Moity F. Neuroleptiques. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutiques psychiatrique*; Paris Hermann; 1995:369-422
- <sup>29</sup> Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:486-7
- <sup>31</sup> Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics : a review. *Eur Psychiatry*. 2022 May;17(3):129-38
- <sup>32</sup> Moisan J, Grégoire JP, Gaudet M, Cooper D. Exploring the risk of diabetes mellitus and dyslipidemia among ambulatory users of atypical antipsychotics – A population-based comparison of risperidone and olanzapine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:427-36
- <sup>33</sup> Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004;64:701-23
- <sup>34</sup> Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotics on serum lipids : a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-7
- <sup>35</sup> Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52
- <sup>36</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62
- <sup>37</sup> Vaugeois J-M, Faure S. Médicaments allongeant l'intervalle QT, un risque à ne pas négliger. *Actualités Pharmaceutiques* (en ligne). 2022 Mars (consulté le 15/03/23) ;61(614) :53-57. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article>
- <sup>38</sup> Barnes TR. Antipsychotic drugs and their side-effects. London : Academic Press;1993(287p)
- <sup>39</sup> Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris : Masson ;1961
- <sup>40</sup> Adverse effects of the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 12:17-22. PMID: 9766615

<sup>41</sup> Haute Autorité de Santé. Flash Sécurité Patient – « Patient sous neuroleptique...la vigilance est la bonne pratique » (en ligne) Saint-Denis La Plaine :HAS;2022 (consulté le 08/02/23). Disponible : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3381939/fr/flash-securite-patient-patient-sous-neuroleptique-la-vigilance-est-la-bonne-pratique#\\_ftn2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381939/fr/flash-securite-patient-patient-sous-neuroleptique-la-vigilance-est-la-bonne-pratique#_ftn2)

<sup>42</sup> Beck F, Guignard R, Haxaire C, Le Moingne P. La consommation de médicaments psychotropes en France. La Santé en action. Mars 2014 ; n°427

<sup>43</sup> Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H et le groupe Medipath. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. Revue Médicale de l'Assurance Maladie. 2003;34

<sup>44</sup> Inserm. Médicaments psychotropes. Consommations et pharmacodépendances. Paris : Inserm, coll. 2012 :586

<sup>45</sup> Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bégau B. Usage et mésusage des antipsychotiques : les antipsychotiques sont-ils la nouvelle panacée des troubles psychiatrique ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Juin 2016 ; 200(6) :1155-1166.

<sup>46</sup> Prescrire Rédaction « Olanzapine, Quétiapine : abus » RevPrescrire2023 ;43(471) : 25

<sup>47</sup> Roy S et coll. Abuse and misuse of second-generation antipsychotics : An analysis using Vigibase, the WorldHealth Organisation pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol Oct 2022;88(10):4646-4653

<sup>48</sup> Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Discussed Poster Abstracts. 2016 Mars ; 30 :25-46

<sup>49</sup> Bilan 2021 du conditionnement : Faire le choix d'un conditionnement de qualité pour des soins plus sûrs. Prescrire. 2022 Mai ; 42(463) : 375-380

<sup>50</sup> Réseau PIC : Fiche médicaments psychotropes (en ligne). Lille ; 2022 (consulté le 25/02/2023). Disponible : <https://reseau-pic.info/?dest=fiches/nom.php>

<sup>51</sup> ANSM. Dispositifs doseur/ d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses. Recommandations aux industriels. 2016 Avril

## VII. Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire Patient

#### Questionnaire Patient à remplir au comptoir

Antipsychotiques buvables ciblés : Haldol, Loxapac, Tercian, Théralène

Age : .....

Sexe : .....

Nom du médicament, dosage, nombre de prise par jour :

.....

Dans quel contexte prenez-vous ce médicament ?

.....

1) Quel est le conditionnement de votre médicament ?

(Plusieurs réponses possibles)

- ☐ Flacon avec un compte-goutte
- ☐ Flacon avec un gobelet doseur
- ☐ Flacon avec une seringue graduée
- ☐ Flacon avec un bouchon de sécurité enfant

2) Rencontrez-vous des difficultés lors de l'utilisation de votre médicament ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, lesquelles ?

- ☐ Bouchon trop difficile à ouvrir
- ☐ Difficultés de lecture de la graduation sur le gobelet doseur
- ☐ Problème de conversion de **mL** à **mg** à **gouttes**
- ☐ Seringue graduée inadaptée à la dose prescrite (**volume trop petit ou trop grand**)
- ☐ Nombre de gouttes à compter trop important
- ☐ Autres difficultés rencontrées : .....

3) Si vous avez rencontré des difficultés, en avez-vous parlé à un professionnel de santé ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, lequel :

- ☐ Médecin
- ☐ Pharmacien
- ☐ Infirmier
- ☐ Autre : .....

4) En cas de difficulté, vous est-il déjà arrivé de ne pas prendre votre médicament ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, à quelle fréquence :

- ☐ Exceptionnellement (< 1 fois par mois)
- ☐ Souvent (< 1 fois par semaine ET > 1 fois par mois)
- ☐ Régulièrement (> 1 fois par semaine)

5) Selon vous, pensez-vous qu'il soit utile de modifier votre prescription ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, quelle modification vous semblerez la plus utile :

- ☐ Changement de médicament
- ☐ Changement de forme (comprimé ou injectable) :

## ANTIPSYCHOTIQUES BUVABLES

### CONDITIONNEMENT

#### ALIMÉMAZINE (THÉRALÈNE)

Seringue graduée de 5 en 5  
gouttes de 5 à 50 gouttes

**1 goutte = 1mg**

- ! Volume de la seringue trop grand : posologie max conseillée 20mg
- ! La notice mentionne des graduations en mg et jusqu'à 20mg
- ! Conservation du médicament change le goût (goût très désagréable) = à l'origine de possibles EI comme des brûlures d'estomac

#### HALOPÉRIDOL (HALDOL)

Compte goutte

**10 gouttes = 1mg**

- ! Pas adapté aux doses > à 20 gouttes
- ! Bouchon difficile à ouvrir

#### CYAMÉMAZINE (TERCIAN)

Seringue graduée de 5  
en 5 gouttes jusqu'à 50  
gouttes

**1 goutte = 1mg**

- ! Volume de la seringue trop faible : poso usuelles = 25 à 300mg
- ! Bouchon de sécurité particulièrement dure à ouvrir et se ferme mal provoquant des fuites

#### LOXAPINE (LOXAPAC)

Seringue graduée de 5  
en 5 gouttes

**1 goutte = 1mg**

- ! Volume de la seringue trop faible
- ✓ Aucun problème d'utilisation du conditionnement relevé

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

ROSSIGNOL Camille

Je, soussigné (e) .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21602460

N° Thèse : 46

Nom et Prénom : **ROSSIGNOL Camille**

Sujet : Antipsychotiques buvables : Comment sécuriser les soins ?

Tours, le : 31 juillet 2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ROSSIGNOL Camille                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N° 46 |
| <p>TITRE DE LA THÈSE</p> <p>Antipsychotiques buvables : Comment sécuriser les soins ?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| <p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Les formes buvables multidoses permettent de préparer plusieurs doses d'un médicament, ce qui permet d'ajuster au mieux la posologie pour le patient. Elles impliquent l'utilisation d'un dispositif doseur qui fait partie du conditionnement du médicament. C'est un support d'informations qui concourt à la bonne identification du médicament et à son utilisation optimale.</p> <p>On retrouve des solutions buvables notamment pour la classe des médicaments antipsychotiques, utilisés pour le traitement des psychoses et autres pathologies telles que les états dépressifs et troubles anxieux, mais aussi les troubles du sommeil et les troubles du comportement.</p> <p>L'analyse des différents conditionnements disponibles chez les antipsychotiques démontre des difficultés d'utilisation par les patients. Quelques conditionnements sont satisfaisants, mais la plupart ne respectent pas les exigences minimales de sécurité pour les patients et leur entourage.</p> <p>Une discussion entre professionnels de santé avec les patients mais aussi avec les laboratoires fabricants permet d'améliorer toujours un peu plus la prise en charge des patients concernés.</p> |       |
| <p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Antipsychotique, Buvable, Conditionnement, Erreurs Médicamenteuses, Surdosage, Observance, Bénéfice/Risque</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
| <p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Monsieur ALLOUCHI Hassan, Professeur d'Université, Tours</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Madame BOURGUEIL Julie, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU Tours</p> <p>Madame NGUYEN Lucile, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Beffroi, Tours</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
| <p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 30 juin 2023 à la Faculté de Pharmacie de Tours</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |