



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques

Khan, Aqal Nawaz

How to cite

KHAN, Aqal Nawaz. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:369

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:369>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:369](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:369)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de Médecine Clinique
Département de psychiatrie
Service de psychiatrie adulte

Thèse préparée sous la direction du Dr **Philippe HUGUELET** (Privat docent)

**Prévalence et caractéristiques
De l'association de neuroleptiques
Chez une cohorte de patients psychotiques**

Thèse
Présentée à la Faculté de Médecine
De l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

Aqal Nawaz KHAN

de

Genève

Thèse n° 10453

Genève

2005

Remerciements :

Au terme de ce travail, je tiens à remercier la Dre M. Etter pour m'avoir aidé à conceptualiser ma thèse, Mme S. Mohr pour m'avoir appuyé dans l'analyse des tableaux des résultats et Mme D. Pion et Mme S. Uldry pour avoir corrigé l'ensemble de ce travail. Enfin, je tiens particulièrement à remercier le Dr. Ph. Huguelet, mon directeur de thèse, pour ses précieuses directives et son soutien tout au long de ce travail.

Table des matières

1. Résumé	4
2. Introduction	5
3. Objectifs de l'étude	6
4. Caractéristiques des neuroleptiques atypiques	7
5. Hypothèses de « l'atypicalité » au niveau de la pharmacologie moléculaire	10
6. Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques	11
7. Hypothèses pouvant être proposées concernant l'association de plusieurs antipsychotiques	15
8. Les divers modes d'associations	15
9. Arguments contre l'utilisation des antipsychotiques en combinaisons	17
10. Revue de la littérature	18
11. Possibilité d'accroissement des effets secondaires et des interactions médicamenteuses	23
12. Méthode	27
13. Résultats	28
14. Changement de traitement Neuroleptique	33
15. Motif de changement	34
16. Tableau et diagrammes	35
17. Discussion	50
18. Conclusions	55
19. Bibliographie	57

1. Résumé

L'association de neuroleptiques chez des patients souffrant de troubles psychotiques est une pratique largement répandue. Nous avons évalué sa prévalence sur une année dans une consultation spécialisée sur la base de 253 dossiers. Nous avons analysé le type et la durée d'association, le dosage, les raisons des changements, la relation avec le nombre et la durée des hospitalisations.

Trente pour cent des patients étaient sous association dont 9% avec des neuroleptiques atypiques, 13% atypiques et typiques, 8% conventionnels.

Le motif de changement de traitement le plus fréquent était la recrudescence de la symptomatologie psychotique (55%) et les effets secondaires (25%).

Les patients traités par association de neuroleptiques ont des hospitalisations plus fréquentes.

L'association de neuroleptiques est fréquente, sans qu'il soit possible de justifier cette pratique par des arguments scientifiques suffisants.

2. Introduction

La **chlorpromazine** (CPZ) (Chlorazin®) est une molécule prototype des neuroleptiques à l'origine de nombreux dérivés de la classe des phénothiazines. La découverte de cette substance, au début des années 1950, a marqué le commencement d'une révolution dans la thérapeutique psychiatrique et a donné naissance à la psychopharmacologie, en ouvrant la voie non seulement à la découverte d'autres neuroleptiques, mais aussi à celle d'autres types de médicaments psychotropes. Outre son rôle dans le développement de la psychopharmacologie et de la psychiatrie moderne, elle a contribué à l'essor extraordinaire de la neurophysiologie et de la neurochimie, que l'on connaît aujourd'hui.

Entre les années 1950 et 1960, les antipsychotiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie, en entraînant la fermeture de nombreux hôpitaux hébergeant des patients psychiatriques chroniques. Ces médicaments ont dominé le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques pendant 30 ans. Ils ont été par la suite progressivement remplacés par des antipsychotiques atypiques, même s'ils sont encore utilisés dans quelques pays. Entre 1970 et 1980, d'autres neuroleptiques classiques ont encore été introduits dans le marché. Mais, dès 1980, la «redécouverte» de la **clozapine** (Léponex®) a ouvert la porte à la naissance des neuroleptiques atypiques. Dans les années 1990, les neuroleptiques atypiques, en général, caractérisés par une double action (**sérotoninergique et dopaminergique**) (Stahl, 1999), ont profondément modifié le traitement de la schizophrénie.

Depuis l'introduction des phénothiazines, dans les années 1950, les cliniciens ont parfois utilisé les médicaments antipsychotiques de manière combinée. Cette pratique était considérée comme irrationnelle, car on pensait que les neuroleptiques traditionnels agissaient par des mécanismes similaires. Néanmoins, l'avènement des neuroleptiques atypiques fournit un cadre propice à l'usage de nouvelles médications dotées de profils psychopharmacologiques spécifiques. L'avantage potentiel de ces combinaisons permet :

- d'augmenter l'efficacité des neuroleptiques pour des patients dont les symptômes résistent au traitement,
- d'augmenter l'effet sur l'agitation et les symptômes positifs chez des individus présentant une symptomatologie psychotique aiguë,
- de diminuer les symptômes de manque chez les patients passant d'un neuroleptique à l'autre.

- d'éviter l'augmentation des doses d'un seul neuroleptique d'une manière excessive et diminuer ainsi les effets secondaires.

Les progrès de la pharmacologie devraient permettre des associations de neuroleptiques plus spécifiques. Or, actuellement, nous ne disposons, dans ce domaine, que de peu de données, ce qui laisse encore le champ pratiquement libre aux considérations purement cliniques.

L'association de neuroleptiques recouvre plusieurs aspects dont ceux étudiés dans notre travail, à savoir :

- une association de molécules (exemple : une phénothiazine sédatrice + une butyrophénone incisive),
- une association de formes galéniques (exemple : des prises orales + des injections intramusculaires),
- une association de formes à pharmacocinétique différente (exemple : neuroleptique + neuroleptique à action prolongée)

3. Objectifs de l'étude

Les études sur la prévalence des associations des neuroleptiques trouvées dans la littérature ont été effectuées de manière ponctuelle. Mais, à notre connaissance, aucune étude n'a été effectuée sur une durée de temps assez longue. Notre objectif est donc de réaliser une telle étude sur une période d'une année (rétrospective) dans une consultation pour troubles psychotiques, sur la base de dossiers de 253 patients. En particulier, nous avons cherché à mettre en évidence les aspects suivants:

- Description du type d'association des antipsychotiques prescrits, leur dosage, et la durée d'association.
- Evaluation des raisons des changements médicamenteux qui amèneraient à faire une association d'antipsychotiques (réponse partielle, non-réponse).
- Relation entre l'association de neuroleptiques et le nombre et la durée des hospitalisations durant cette période.

4. Caractéristiques des neuroleptiques atypiques

a) Définition :

Actuellement, il n'y a pas de critères unanimes pour définir les neuroleptiques atypiques. Toutefois, il y a certains facteurs dérivés de l'étude clinique et paraclinique que l'on peut utiliser comme guide général. Par exemple, Meltzer (2004) définit le neuroleptique atypique sur la base de certains critères cliniques et paracliniques.

Récemment, Kinon et Lieberman (1996) définissent les neuroleptiques atypiques sur la base de critères cliniques seulement.

Sur la base de ces critères, l'antipsychotique atypique est un médicament antipsychotique avec moins ou pas d'effets extrapyramidaux à moyen terme et pas de dyskinésie tardive. D'autres effets secondaires peuvent néanmoins être présents, comme par exemple une augmentation de la prolactine. Dans plusieurs études, la **clozapine** (Léponex®) s'est montrée efficace pour traiter les symptômes négatifs, par exemple le retrait social, l'émoussement affectif, le ralentissement psychomoteur, la fatigue et la perte d'énergie.

Récemment Stahl (2002) définit l'atypicalité des neuroleptiques :

- D'un point de vue pharmacologique, il s'agit d'une classe composée d'antagonistes **sérotonine-dopamine** (ASD).
- D'un point de vue strictement clinique, un neuroleptique atypique est défini en partie par des propriétés qui le distinguent des neuroleptiques classiques, c'est-à-dire une efficacité sur les symptômes négatifs et moins de signes extrapyramidaux.

Les neuroleptiques atypiques bloquent les récepteurs D2 dans la **voie mésolimbique** donc diminuent les symptômes positifs, bloquent les récepteurs 5HT2 ce qui provoque une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de cette voie (qui augmentent par conséquent la libération de dopamine) mais sans antagonisme D2 marqué. Donc la libération de dopamine gagne contre le blocage de dopamine dans cette **voie mésocorticale**. Théoriquement, la libération de dopamine dans cette partie de l'encéphale devrait améliorer les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs de la schizophrénie.

Dans la **voie nigrostriée**, l'action antagoniste 5HT2A inverse l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Puisque la stimulation du récepteur 5HT2A inhibe la libération de dopamine, on peut supposer que le contraire est également vrai. Autrement dit, le blocage des récepteurs 5HT2A augmente la libération de dopamine. Lorsque la libération de

dopamine est augmentée par un neuroleptique atypique via le blocage des récepteurs 5HT2A, la dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs D2. De cette manière, l'antagonisme 5HT2A inverse l'antagonisme D2 au niveau de la voie nigrostriée. De façon prévisible, ce mécanisme conduit à la réduction, voire à l'absence de syndromes extra-pyramidaux et de dyskinésies tardives grâce au faible blocage D2 sur cette voie.

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

Ainsi lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un neuroleptique classique, la dopamine ne peut plus inhiber la libération de prolactine, ce qui entraîne l'augmentation de son taux.

En revanche, dans le cas d'un neuroleptique atypique, il se produit de manière égale et simultanée une inhibition des récepteurs 5HT2A, de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. Ce phénomène atténue donc **l'hyperprolactinémie** due au blocage D2.

Bien que ces considérations soient intéressantes d'un point de vue pharmacologique théorique, en pratique on s'aperçoit que tous les antagonistes sérotonine-dopamine ne réduisent pas la sécrétion de prolactine avec la même intensité, certains d'ailleurs ne la diminuent pas du tout.

Les neuroleptiques atypiques peuvent avoir des effets dits **neurocognitifs**, c'est-à-dire qu'ils améliorent les fonctions neuropsychologiques perturbées telles la concentration, l'attention et la pensée planifiée.

Aujourd'hui, il n'existe pas d'antipsychotique sans effet bloquant de la dopamine. La discordance entre effets antipsychotiques et extrapyramidaux est due aux différentes propriétés biochimiques en fonction de la substance.

Tous les neuroleptiques atypiques présentent un effet sélectif au niveau des voies dopaminergiques **mésolimbiques**. Ils possèdent tous sauf **l'amisulpride** (Solian®), un double effet **antagoniste D2-/ 5HT2**, la composante 5HT2 expliquant l'efficacité sur les symptômes

négatifs et la diminution de la tendance aux symptômes extrapyramidaux. A faible dose, **l'amisulpride** (Solian®) provoque un blocage des récepteurs D2 **présynaptiques**. Ceci entraîne, entre autres dans la région corticale, une sécrétion accrue de dopamine avec une diminution des symptômes négatifs. A une posologie plus élevée, la **voie dopaminergique mésolimbique** est bloquée par l'inhibition des récepteurs D2 **postsynaptiques**, avec un effet favorable sur les symptômes positifs.

L'aripiprazole (Abilify®) est un **agoniste/antagoniste** partiel de la dopamine. Cette substance diminue par son effet antagoniste D2 les symptômes positifs qui résultent d'une hyperactivité de la voie **mésolimbique**. L'effet agoniste de **l'aripiprazole** (Abilify®) exerce une influence favorable sur les symptômes négatifs liés à une hypoactivité de la voie **mésocorticale**.

L'aripiprazole (Abilify®) possède également des effets antagonistes 5HT2 et des effets **agonistes/antagonistes 5HT1a** qui pourraient contribuer à son action antidépressive.

a) Caractéristiques des antipsychotiques atypiques :

- Réduction des symptômes négatifs (effet primaire mais aussi secondaire à la diminution des EPS)
- Améliorent les symptômes affectifs
- Diminuent le taux de suicide
- Améliorent les symptômes cognitifs
- Meilleur fonctionnement psychosocial
- Efficacité similaire pour les symptômes positifs comparée aux NL classiques
- Moins de drop-out, meilleure compliance
- Efficacité plus élevée pour la schizophrénie résistante comparée aux NL classiques
- Efficacité pratique « effectiveness » plus grande que celle théorique
- Sélectivité pour la voie **dopaminergique mésolimbique**, antagonisme D2-/ 5HT2, antagonisme des récepteurs D2 **présynaptiques**, agonisme dopaminergique partiel

b) Effets secondaires :

- Prise de poids : **clozapine** (Léponex®) > **olanzapine** (Zyprexa®) > **quétiapine** (Seroquel®) > **rispéridone** (Risperdal®) ≥ **amisulpride** (Solian®) > **ziprazidone** (Zeldox®).

- Elévation de la prolactine : **amisulpride** (Solian®) ≥ **rispéridone** (Risperdal®) > **olanzapine** (Zyprexa®) > **quétiapine** (Seroquel®) > **clozapine** (Leponex®).
- Sudation **clozapine** (Leponex®).
- Insomnie, agitation **rispéridone** (Risperdal®).
- Agranulocytose. **clozapine** (Leponex®).
- Hypotension, vertiges, problèmes cardiaques (prolong. QTC) **clozapine** (Leponex®)..
- Effets anticholinergiques, extrapyramidaux (neuroleptiques classiques).
- Diabète, hyperlipidémie **olanzapine** (zyprexa®) et **clozapine** (Leponex®).

5. Hypothèses de « l'atypicalité » au niveau de la pharmacologie moléculaire

- **Hypothèse 1**

Les neuroleptiques (NL) atypiques ont une moindre affinité pour D2.

- **Hypothèse 2**

Les neuroleptiques (NL) atypiques bloquent les récepteurs **dopaminergiques** et **sérotoninergiques** dans une proportion variable (SDA). Ce ratio 5HT2/D2 fait partie du concept d'atypicalité, mais il n'explique pas complètement leurs propriétés (ex. **amisulpride** (Solian®)).

L'affinité pour 5HT2 peut avoir des effets bénéfiques sur la cognition et l'humeur.

- **Hypothèse 3**

Affinité pour les récepteurs D4.

- **Hypothèse 4**

Les neuroleptiques (NL) atypiques ont surtout une rapide dissociation de D2.

C'est le facteur « d'atypicalité » le plus important (Kapur, 2001).

Les NL atypiques ont une synergie des mécanismes pharmacologiques multiples.

Implication clinique : un patient peut ne pas répondre à un NL atypique, et répondre à un autre.

En résumé, les neuroleptiques atypiques permettent « d'avoir le beurre et l'argent du beurre » dans le sens où le blocage de la dopamine remporte la bataille de la libération de dopamine là où précisément elle doit gagner afin de traiter les symptômes positifs (c'est à dire au niveau de la **voie mésolimbique**). Pourtant l'inverse se produit simultanément au niveau

mésocortical sous l'action des neuroleptiques atypiques, car à ce niveau, la dopamine remporte une victoire sur le blocage de la dopamine, ce qui améliore les symptômes négatifs. Contrairement aux neuroleptiques classiques qui eux les aggravent.

De plus, lors de l'administration de neuroleptiques atypiques, la sécrétion de dopamine l'emporte sur le blocage de la dopamine au niveau des **voies nigrostriées** et **tubéro-infundibulaires**, et ceci suffisamment pour réduire les syndromes extra-pyramidaux et **l'hyperprolactinémie**.

Les effets indésirables des neuroleptiques atypiques sont donc largement moindres que ceux qui sont induits par les neuroleptiques classiques. Cet enchaînement d'éléments favorables semble reposer largement sur les différences existant entre les antagonismes **sérotoninergiques** et **dopaminergiques** de différentes régions cérébrales, de telle sorte que le blocage simultané des récepteurs D2 et 5HT2A par le même médicament provoque presque des effets opposés chez le même sujet et au même moment !

Bien que de toute évidence d'autres facteurs interviennent en plus de cette explication simple, il s'agit d'un point de départ pour saisir l'action pharmacologique des neuroleptiques atypiques en tant que classe médicamenteuse.

6. Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques

Les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs de la dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des effets la dopamine au niveau central (Stahl 2002).

Dans le système nerveux central, il y a quatre voies dopaminergiques :

- **mésolimbique**
- **mésocorticale**
- **nigro-striée**
- **hypothalamo-hypophysaire**

Lors de la prise d'un neuroleptique, on constate donc une diminution de la dopamine :

- dans la **voie mésolimbique**, ce qui diminuerait les symptômes positifs,
- dans la **voie nigro-striée**, ce qui augmente **l'acétylcholine** d'où l'augmentation du risque de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésie,

- dans la **voie hypothalamo-hypophysaire**, ce qui entraîne une augmentation de la prolactine,
- dans la **voie mésocorticale**, ce qui entraînerait une augmentation des symptômes négatifs et cognitifs.

A la fin des années soixante et dans les années soixante-dix, les propriétés pharmacologiques essentielles de tous les neuroleptiques furent découvertes. Il s'agissait donc de leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2. Cet effet est responsable non seulement de leur efficacité thérapeutique, mais aussi de leurs effets indésirables.

Les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs D2 **postsynaptiques** par un antagoniste D2, spécifiquement au niveau de la **voie mésolimbique**. Cela entraîne la réduction de l'hyperactivité de cette voie, cette dernière étant supposée être à l'origine des symptômes positifs (délire et hallucinations).

Tous les neuroleptiques classiques diminuent les symptômes psychotiques positifs à peu près de la même manière chez les patients schizophrènes inclus dans les grandes études multicentriques. Cela ne signifie pas pour autant qu'un patient donné ne répondra pas mieux à un neuroleptique qu'à un autre, mais il n'existe pas globalement de différence marquée entre les produits en ce qui concerne leurs effets antipsychotiques.

Il n'est malheureusement pas possible de bloquer uniquement les récepteurs D2 de la **voie mésolimbique** avec ce type de médicaments, du fait de leur distribution à tout l'encéphale après administration.

Rappelons plus précisément que le blocage D2 se produit aussi au niveau de la **voie dopaminergique mésocorticale**, déjà probablement déficitaire en dopamine dans la schizophrénie. Cela entraîne par conséquent une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs qui prennent le masque des symptômes négatifs de la schizophrénie. On appelle parfois ce phénomène le **syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques** car il ressemble beaucoup aux symptômes négatifs dus à la schizophrénie. Si un patient a déjà de tels symptômes avant le traitement, ce dernier les aggravera.

Lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un antagoniste au niveau des projections **postsynaptiques** de la **voie nigrostriée**, ils induisent des troubles moteurs qui bien souvent ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson. C'est pourquoi ces mouvements anormaux

sont quelquefois appelés parkinsonisme iatrogène. Comme la **voie nigrostriée** se projette sur les ganglions de la base, appartenant au système nerveux extrapyramidal, ces effets indésirables sont appelés symptômes extrapyramidaux (SEP).

De plus, le blocage chronique des récepteurs D2 par un antagoniste au niveau de la **voie nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés dyskinésie tardive. Ces anomalies motrices provoquent des mouvements de la face et de la langue de type mâchonnement constant, protrusion de la langue, des grimaces et des mouvements des membres pouvant être rapides, saccadés ou choréiformes (comme une danse). Les dyskinésies tardives sont consécutives à l'administration au long cours de neuroleptiques classiques ; On pense qu'elles sont liées à des modifications, parfois irréversibles, des récepteurs D2 de la **voie nigrostriée**. Précisément, il y aurait une hypersensibilisation (ou up-régulation, c'est-à-dire augmentation du nombre) des récepteurs D2, qui évoque une tentative (vaine) de surmonter leur blocage induit par les neuroleptiques.

Environ 5% des patients recevant un neuroleptique classique de façon prolongée développent chaque année des dyskinésies tardives (soit 20% sur 4 ans), ce qui est loin de constituer un encouragement pour un sujet qui débute sa carrière de maladie chronique dans la deuxième décennie de sa vie. Si le blocage des récepteurs D2 est levé suffisamment tôt, les dyskinésies tardives peuvent régresser. Cette réversibilité est théoriquement due à une remise à zéro des récepteurs D2 par une diminution appropriée de leur nombre ou de leur sensibilité au niveau de la **voie nigrostriée** une fois que les neuroleptiques sont arrêtés.

Toutefois, à l'issue d'un traitement au long cours, les D2 ne peuvent plus revenir à leur état antérieur, même après l'arrêt des neuroleptiques. Les dyskinésies tardives irréversibles se développent alors et persistent, que le neuroleptique soit maintenu ou non.

Les récepteurs D2 de la quatrième **voie dopaminergique**, la **voie tubéro-infundibulaire**, sont également bloqués par les neuroleptiques classiques, ce qui entraîne l'augmentation plasmatique des taux de prolactine ou **hyperprolactinémie**. Celle-ci est associée à une gynécomastie, une galactorrhée (sécrétion de lait) et une aménorrhée (arrêt des règles). **L'hyperprolactinémie** va avoir des effets négatifs sur la fertilité, en particulier chez la femme, et peut aussi conduire à une déminéralisation osseuse plus rapide chez les femmes

ménopausées ne recevant pas de traitement oestrogénique substitutif. L'augmentation des taux de prolactine peut entraîner des troubles sexuels et une prise de poids, sans toutefois que l'on soit certain du rôle de la prolactine dans la genèse de ces troubles.

Autres caractéristiques des Neuroleptiques Classiques :

Les neuroleptiques classiques possèdent encore d'autres propriétés pharmacologiques sur les récepteurs **adrénergiques alpha 1** et **histaminiques**. Ils agissent donc sur trois des systèmes de neurotransmission impliqués dans l'apparition des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques : Ils sont **antihistaminiques** (provoquant prise de poids, fatigue et somnolence), ils bloquent les récepteurs **adrénergiques alpha 1** (entraînant des effets indésirables cardiovasculaires, de type hypotension orthostatique et somnolence) et enfin, ils sont **anticholinergiques** (d'où l'apparition de sécheresse buccale, vision floue, constipation, rétention urinaire, altérations cognitives).

Les neuroleptiques classiques peuvent beaucoup varier en termes d'effets indésirables, même si leur profil d'efficacité est globalement le même pour tous. Certains neuroleptiques sont plus sédatifs que d'autres, tandis que certains ont plus d'effets cardiovasculaires et que d'autres enfin sont plus puissants. Les différents degrés de blocage des récepteurs **cholinergiques muscariniques** expliquent les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les neuroleptiques. Ce sont les neuroleptiques classiques les moins **anticholinergiques** qui ont le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de symptômes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés **anticholinergiques** les plus puissantes.

En résumé, dans le cas de neuroleptiques classiques, le blocage de la dopamine remporte un bras de fer au niveau de chaque voie dopaminergique permettant un effet antipsychotique sur les symptômes positifs, au prix d'une aggravation (ou au moins d'une absence d'amélioration) au niveau des symptômes négatifs et de l'apparition de syndromes extrapyramidaux, de dyskinésie tardive et **d'hyperprolactinémie**.

7. Hypothèses pouvant être proposées concernant l'association de plusieurs antipsychotiques

- Si des médicaments de même type sont donnés à doses réduites, les effets thérapeutiques sont susceptibles de se cumuler, mais les effets secondaires sont réduits du fait de basse concentration d'un seul médicament ou une annulation des effets opposés.
- Des médicaments avec des mécanismes d'action différents pour contrôler le même trouble peuvent avoir des effets thérapeutiques complémentaires.
- Les médicaments ont des effets spécifiques sur divers symptômes cibles et de ce fait, plus d'un médicament est requis pour traiter tous les symptômes qu'un patient peut avoir.

8. Les divers modes d'associations

a) Associations de neuroleptiques à partir des données cliniques :

Principes d'association :

Historiquement, aussi anciennes que les neuroleptiques, les associations se sont basées sur les effets cliniques des molécules. Leur pratique relève donc d'une analyse symptomatique ou syndromique. Le schéma thérapeutique global fait que chaque molécule n'est prescrite qu'au regard de son efficacité propre et des limites d'efficacité de l'autre.

Les classifications cliniques sont peu nombreuses et relèvent toutes à peu près les mêmes conclusions :

- Celle de Lambert et Revol, (1980), de Deniker et Ginestet, (1975), de Colonna et Petit sont bipolaires avec à chaque extrémité une qualité particulière d'action symptomatique (sédation, désinhibition, etc.).
- Celle de Delay et Deniker (1975), de Bobon (1975) permettent d'apprécier d'autres modes d'action et sont plutôt des histogrammes se rapportant à chaque molécule.

Ce bref tour d'horizon montre combien les cliniciens sont attachés (en Europe tout au moins) à la différenciation des molécules, de par leurs effets cliniques. Peu de neuroleptiques pourront répondre seuls à la diversité des symptômes d'une entité pathologique. Le recours

aux associations coule donc pratiquement de source. Reste à définir de façon précise les problèmes de potentialisation ou d'interaction entre les molécules.

Toute association devrait être établie sur la base d'un neuroleptique leader, dont l'indication repose sur l'importance des symptômes constatés et les buts à atteindre : l'autre (ou les autres) devenant suppléant(s) dans les zones d'inactivité du précédent.

Une autre possibilité est à retenir : le deuxième neuroleptique vient corriger des effets induits par le premier traitement. Nous en voulons pour exemple l'association entre une molécule incisive (anti-délicante, au sens de Lambert 1973) ou à effet réducteur (au sens de Colonna 1986) qui se verrait adjoindre une molécule désinhibitrice pour corriger l'apragmatisme qu'elle suscite.

Il faudrait à priori éviter toutes les associations dépassant deux neuroleptiques, si on s'en tenait aux seules classifications bipolaires. Des exceptions paraissent possibles. Nous citerons pour exemple la cas d'une patiente qui recevait avec un effet clinique favorable :

- 9 mg d'**halopéridol** (Haldol®) pour son activité anti-hallucinatoire ;
- 100 mg de **cyaméazine** (Tercian®) pour induire le sommeil, perturbé par une angoisse psychotique vespérale ;
- 150 mg de **carpipramine** (Prazinil®) à visée désinhibitrice : l'inhibition étant probablement due tant à la psychose qu'à l'effet iatrogène des deux autres molécules.

Cet exemple montre l'importance des classifications multi-axiales.

Il est donc difficile de dégager une loi d'association, par contre, il paraît possible d'affirmer que l'association de deux neuroleptiques à spectre d'activité identique, semble être tout à fait inutile.

b) Association de formes galéniques:

Le problème le plus souvent rencontré se situe dans l'association d'un traitement par voie intramusculaire avec un traitement par voie orale. Cette pratique doit tenir compte de plusieurs paramètres: la voie intramusculaire entraîne une résorption plus rapide, des doses sanguines plus élevées, une durée d'action souvent plus courte.

Si la demi-vie des principaux neuroleptiques est suffisante pour se cantonner à une prise par

24 heures, il n'empêche que de telles associations (voie intramusculaire et voie orale) présentent un intérêt indéniable dans les prises en charge, surtout en début de traitement. L'injection permet une imprégnation assurée, la prise orale permet un échange entre prescripteur, distributeur et malade, établie sur un autre mode relationnel. De plus, dans les périodes de passage d'une voie à l'autre, l'association sert parfois de zone tampon.

Association des formes à cinétique différente :

Il s'agit des associations neuroleptiques/neuroleptique à action prolongée, qui sont de pratique courante. Elles permettent très souvent d'associer divers éléments :

- sécurité d'observance, confort de la prise pour le neuroleptique à action prolongée,
- acte volontaire du patient,
- activité plus modulable pour le neuroleptique.

C'est une pratique peu répandue, mais néanmoins décrite (Chabannes et al 1986), dans les traitements de phase aiguë. Elle consiste en l'adjonction d'un neuroleptique à un neuroleptique à action prolongée, dont l'espacement des injections est divisé par 5 ou 10 vis-à-vis de la prescription habituelle. N'ayant pas l'expérience clinique d'une telle pratique, nous ne pouvons pas commenter ce mode de traitement.

9. Arguments contre l'utilisation des antipsychotiques en combinaisons

- La crainte d'un échec. Seule l'association avec la **clozapine** (Léponex®) est validée.
- Le risque d'accroître les effets secondaires avec la polypharmacie.
- Le risque d'une augmentation des problématiques pharmacocinétiques par interaction.
- La probabilité de l'apparition d'interactions pharmacodynamiques potentiellement dangereuses.
- Les malades ne sont pas compliants aux régimes médicaux complexes, mais seulement aux simples (Chen 1991).
- Le coût est plus important quand les antipsychotiques de deuxième génération sont combinés.
- Les cliniciens n'ont pas de bases valides pour le choix des dosages d'antipsychotiques

en combinaison pour combattre les symptômes ainsi que les effets secondaires.

Le risque de dyskinésie tardive s'accroît quand les antipsychotiques de première génération sont combinés, également lors de la combinaison d'antipsychotiques de la première et deuxième génération.

En dépit de ces raisons, la polypharmacie est souvent utilisée, probablement chez certains patients pour lesquels les monothérapies raisonnables qui incluent la **clozapine** (Léponex®) se révèlent inefficaces ou sont refusées par le patient.

10. Revue de la littérature

L'usage de la polypharmacothérapie neuroleptique est un sujet controversé depuis plus de 40 ans, dès lors qu'on a disposé de plusieurs médicaments antipsychotiques. Il existe cependant plusieurs arguments parlant en faveur de la polypharmacothérapie. Quelque 5% à 25% des patients présentant des symptômes de schizophrénie ne répondent pas, ou seulement partiellement, aux neuroleptiques traditionnels (Brenner et al 1990). Globalement, les données recueillies sur l'usage des nouveaux neuroleptiques atypiques (autres que la **clozapine** (Leponex®)) indiquent qu'environ 60% des patients répondent de manière insuffisante, comme le montrent les résultats selon les échelles PANSS (Positive and Négative Syndrome Scale) et BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, Satterlee et al 1997).

Il est possible que les patients qui ont participé aux essais cliniques ayant répondu de manière insuffisante (réduction de la PANSS < 30%) aux agents atypiques (autres que la **clozapine** (Leponex®)) ou de manière partielle, (plus de 20%) interrompent le traitement à cause des effets secondaires et plus de 10% l'interrompent parce que la réponse clinique est trop lente (Kane et al 1990). Malgré les avantages manifestes dus à une polypharmacothérapie neuroleptique, il n'y a que très peu d'études publiées sur la sécurité donnée par l'usage des neuroleptiques en combinaison, tant par rapport à leur effet pharmacodynamique que d'un point de vue pharmacocinétique.

Un survol des pratiques de prescriptions depuis les années 70 et 80 jusqu'à aujourd'hui montre que le recours à la polypharmacothérapie neuroleptique est une pratique commune dans le monde entier. En 1985, l'observation de 768 patients issus de 8 pays (dont les Etats-

Unis), hospitalisés depuis plus de 6 à 12 mois pour un diagnostic de schizophrénie, selon les critères internationaux des maladies (ICD-9), a montré que 36% d'entre eux recevaient une monothérapie, 40% une bithérapie et 24% étaient traités simultanément par trois neuroleptiques ou plus. Bien que les modèles de prescription de neuroleptiques aux Etats Unis montrent un plus haut niveau de prévalence pour la monothérapie (61%), une proportion substantielle de patients ont été traité par bithérapie (36%) ou plus (2%) (Wilson et al 1985). Une revue clinique récente concernant la prescription des antipsychotiques indique que leur association est utilisée dans 4% à 25% des cas (Stahl 1999). Dans cette revue, la **clozapine** (Léponex®) et la **quétiapine** (Seroquel®) ont été fréquemment prescrites en combinaison avec d'autres neuroleptiques atypiques tandis que les neuroleptiques traditionnels étaient plus souvent combinés avec la **rispéridone** (Risperdal®) ou l'**olanzapine** (Zyprexa®).

Une prescription inappropriée a été invoquée par rapport à ces pratiques, cependant, il n'est pas exclu que les cliniciens recourent intentionnellement à ces combinaisons dans le but de traiter les symptômes résistants d'un sous-groupe de patients (Johnson et al. 1990, Povlsen et al. 1985, Tibaldi et al. 1997). Il est évident, au regard des ordonnances et des prescriptions hospitalières, que l'association de neuroleptiques est une coutume largement répandue (Colonna et al. 1989). Il est même rare de voir un patient psychotique soumis à un traitement ne comprenant pas au moins deux neuroleptiques. Il faudrait toutefois bannir les accumulations de neuroleptiques qui sont une simple succession de prescriptions répondant chacune à un symptôme présenté à un moment donné de l'évolution. Ce mode de réponse actuelle a rarement les garanties d'une association réfléchie.

Selon des études, réalisées aux Etats-Unis, environ 15% des patients ambulatoires souffrant de schizophrénie ont reçu deux ou plusieurs antipsychotiques (Wang et al. 2000) et le seuil de médicaments en combinaison approche 50% parmi les patients hospitalisés (Ereshefsky 1999). La **quétiapine** (Seroquel®) est la plus souvent prescrite en combinaison (42%), suivie par la **rispéridone** (Risperdal®) (18%), de l'**olanzapine** (Zyprexa®) (17%) et de la **clozapine** (Léponex®) (14%).

Une étude, faite sur 32 hôpitaux danois, a montré que la **clozapine** (Léponex®) était associée dans 35% des cas avec un autre antipsychotique (Peacock Lgerlach 1994). Ce résultat doit d'ailleurs être confronté au fait que la **clozapine** (Léponex®) est un antipsychotique qui possède un profil d'une grande diversité de récepteurs binding (Brunello et al. 1995).

De nombreuses études récentes ont montré que plusieurs antipsychotiques étaient utilisés chez environ 1/4 des patients atteints de trouble psychotique en ambulatoire et 50% des patients hospitalisés, mais ces données varient d'un pays à l'autre (Procysbyn et al 2001). Dans cette dernière étude ambulatoire, les patients étaient traités avec de la **rispéridone** (Risperdal®) combinée à de l'**olanzapine** (Zyprexa®), mais aussi parfois avec un antipsychotique conventionnel.

Par contre, le traitement avec la **quétiapine** (Seroquel®) ou la **clozapine** (Léponex®) était souvent combiné avec d'autres antipsychotiques atypiques. Malheureusement, l'évidence clinique dans ce contexte est limitée, seules quelques études récentes ont examiné cette modalité de traitement chez les patients qui ont partiellement répondu à la **clozapine** (Léponex®). L'étude de (Shiloh et al. 1997) suggère le rôle possible du **sulpiride** (Dogmatil®) dans une étude en double aveugle versus placebo.

Un groupe de 28 patients schizophrènes ayant répondu partiellement ou de façon insuffisante à la **clozapine** (Léponex®), à des doses appropriées (600 mg par jour), pour une durée de 12 semaines, a été randomisé pour recevoir un traitement en ajoutant le **sulpiride** (Dogmatil®) ou le placebo pour une durée de 10 semaines.

Les auteurs ont conclu que la combinaison de la **clozapine** (Léponex®) avec le **sulpiride** (Dogmatil®) était mieux tolérée, à l'exception de l'apparition d'une **hyperprolactinémie**. Les auteurs relevaient toutefois une bonne amélioration de la symptomatologie positive et négative de la psychose chez les sujets recevant la combinaison de neuroleptiques. L'investigateur a également observé une diminution du score (Brief psychiatrique Rating scale BPRS) de 8.7 points (20.7%) chez la **clozapine** (Léponex®) et le **sulpiride** (Dogmatil®) groupe, contre 2.3 points (5.4%) chez le placebo groupe. Mais il n'a pas été formellement démontré que l'état des patients était amélioré par la **clozapine** (Léponex®) seul ou en combinaison avec le **sulpiride** (Dogmatil®). Le résultat de cette étude est encourageant, mais nécessite néanmoins des validations par d'autres investigateurs.

En 1997, Friedmann avait publié plusieurs cas utilisant la combinaison de **clozapine** (Léponex®) avec le **sulpiride** (Dogmatil®). Même s'il ne s'agissait pas d'une étude contrôlée, le résultat était positif donc concordant avec l'étude du **sulpiride** (Dogmatil®) mentionné ci-dessus (Shiloh et al. 2000).

Du **pimozide** (Orap®) à des doses de 2 à 8 mg par jour a été ajouté à la **clozapine** (Léponex®) chez 7 patients précédemment diagnostiqués comme schizophrènes ou atteints de

désordres schizo-affectifs. Ces patients recevaient un traitement de **clozapine** (Léponex®) à des doses adéquates pour une durée de 10 mois avant l'adjonction du **pimozide** (Orap®) et étaient considérés comme répondeurs partiels. Malheureusement, l'auteur n'a pas décrit le degré de la tolérance de cette combinaison par ces patients.

D'autres publications sur les combinaisons de la **clozapine** (Léponex®) avec la **rispéridone** (Risperdal®) et de la **loxapine** (Loxapac®) ont montré des effets favorables (Mc Carthy 1995). Le groupe qui prenait la **rispéridone** (Risperdal®) incluait 12 patients avec un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif qui présentaient des symptômes psychotiques en dépit de 12 mois de traitement avec de la **clozapine** (Léponex®) à des doses adéquates. Ces patients ont reçu de la **rispéridone** (Risperdal®) à des doses de 6 mg/jour pendant 4 semaines.

La **loxapine** (Loxapine®) et la **clozapine** (Léponex®) ont été combinées en traitement dans une étude ouverte de 18 à 50 semaines incluant 7 patients diagnostiqués comme schizophrènes ou schizo-affectifs et précédemment traités avec la **clozapine** (Léponex®) pour une durée de 9 mois. La réponse était favorable. Tous les patients de l'étude ont continué à fréquenter l'hôpital de jour structuré, ce qui a peut-être contribué aussi à l'évolution favorable de ces patients (Melissa et al. 2000).

Une étude a été menée concernant surtout les patients avec traitement de psychotropes dans 3 cliniques psychiatriques en Autriche, sur 2 jours séparés (Rittmannsberger et al. 1999). Il a été établi que seulement 8 à 22% des patients ont utilisé un seul psychotrope, les autres ont reçu en moyenne 2.2 à 3.3 psychotropes. A l'extrême 22% des patients ont reçu 5 ou plus de psychotropes simultanément.

Une étude en Italie chez des patients psychotiques a montré que 28% de ceux suivis en ambulatoire et 45% des patients hospitalisés recevaient une association de neuroleptiques (Giuseppe Tibaldi et al 1997).

Waring et Devin, en 1999, ont étudié 31 patients souffrant d'une schizophrénie résistante chez qui ils associent des neuroleptiques conventionnels **halopéridol** (Haldol®), **trifluoperazine** HCl (Terfluzine®), **fluphénazine** (Dapotum®), **zuclopenthixol** (Clopixol®) et **flupentixol**

(Fluanxol®) aux atypiques **olanzapine** (Zyprexa®), **rispéridone** (Risperdal®), **quétiapine** (Seroquel®) et trouvent une amélioration chez 2/3 des patients.

Dans une étude portant sur des patients ambulatoires dans une région de New York, il a été trouvé dans l'ensemble que la prescription d'antipsychotique varie entre 15 et 17% (Weissman 2002). Dans cette étude, on ne distingue pas la prescription de polypharmacie de courte et longue durée. Ainsi, dans cette région de New-York, le taux élevé de prévalence était de 29% et le taux moins élevé était de 11%. Dans une revue au Japon, l'utilisation d'antipsychotiques en polypharmacie était de plus de 90% en combinaison d'antipsychotiques plus puissants et moins puissants de première génération à des doses moins fortes (Ito et al. 1999). Le même type d'étude en Italie a démontré qu'approximativement 20% de patients recevaient deux antipsychotiques à des doses thérapeutiques (Tognoni 1999). Les chercheurs du Connecticut (public mental health system) ont démontré que 10% des patients ont été maintenu à long terme sous plusieurs antipsychotiques (Covell et al. 2002).

Dans une étude rétrospective (Procyshyn et al. 2001) qui a utilisé la base de données informatiques d'un département de pharmacie afin d'obtenir une information utile sur les congés de tous les patients non gériatriques de l'hôpital revu souffrant de schizophrénie entre le 1er novembre 1996 et le 31 octobre 1998, des 492 patients admissibles, 229 satisfaisaient aux critères d'inclusion et formaient la base de données de l'étude. Le principal résultat de l'étude est que 27.5% des patients sortant ayant reçu un diagnostic de schizophrénie quittaient l'établissement avec un régime posologique de polypharmacie antipsychotique, et 72.5% avec un seul antipsychotique.

Comparativement aux patients sortant avec un seul antipsychotique, les données récoltées révélaient une utilisation significativement plus grande d'agents **anticholinergiques** chez les patients à qui l'on avait prescrit un régime de polypharmacie antipsychotique. En outre, parmi les agents atypiques, seule la **rispéridone** (Risperdal®) était utilisée à un dosage statistiquement inférieur lorsqu'elle était prescrite en même temps qu'un deuxième antipsychotique.(Procyshyn et al. 2001).

A la base, la polypharmacologie neuroleptique visait à augmenter le contrôle des symptômes pendant un épisode psychotique aigu, une tactique à court terme durant la période de

transition entre une monothérapie et une autre, et une tactique à long terme pour les patients répondant de manière insuffisante à un neuroleptique administré en monothérapie. Les symptômes ciblés pour un traitement antipsychotique incluent les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs chez un individu montrant un mélange de ces divers symptômes. Récemment, Liddle et al (1999) et McGuire et al (1998) ont proposé une nouvelle catégorisation de la schizophrénie basée sur des faisceaux de symptômes et ont démontré des différences dans la fonction cérébrale. Bien que ce ne soit pas encore clairement défini, différents faisceaux de symptômes répondraient différemment à des mécanismes pharmacodynamiques spécifiques, permettant ainsi à la pharmacothérapie d'être «calibrée» dans la perspective d'un traitement optimal des symptômes présents chez un individu donné.

Selon la littérature, le taux d'association de deux ou plusieurs neuroleptiques varie également beaucoup en fonction des différentes pratiques thérapeutiques et des politiques de soins selon les pays : 27,5% des patients lors de la sortie de l'hôpital, au Canada (Procyszyn et al 2001), 36% aux Etats-Unis (Wilson et al. 1985), 28% en Italie (Giuseppe et al. 1997). Quatre-vingt-dix pour cent pour des patients étaient au bénéfice d'une association de neuroleptiques au Japon (Ito et al. 1999), 50% des patients en association des neuroleptiques dans 3 cliniques psychiatriques autrichiennes (Rittmannsberger et al. 1999).

11. Possibilité d'accroissement des effets secondaires et des interactions médicamenteuses

Comme dans le cas de combinaisons d'antidépresseurs et celles de médicaments autres que les neuroleptiques, le risque d'une thérapie antipsychotique combinée est la possibilité d'accroître les effets secondaires par des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques.

Le risque d'augmentation des effets secondaires ne doit pas inquiéter chez un patient qui ne prend que de faibles doses de deux agents individuels. Néanmoins, comme nous l'avons montré au travers de nombreuses études présentées plus ci-dessus, les patients candidats à une thérapie combinée sont le plus souvent ceux dont les symptômes résistent à une thérapie antipsychotique standard. Il en résulte une tendance à administrer des doses plus élevées de chaque neuroleptique, ce qui conduit à un risque accru d'effets secondaires. Les patients aux symptômes résistants sont en outre le plus souvent plus âgés et présentent simultanément une co-morbidité psychiatrique et médicale générale. Ces facteurs peuvent rendre ces patients plus

susceptibles de présenter des effets secondaires. Bien qu'il y ait un manque certain d'essais cliniques dans ce domaine, l'information disponible sur les mécanismes des récepteurs et le métabolisme des divers neuroleptiques peut être utile pour prédire les effets secondaires et les interactions médicamenteuses (Ereshefsky et al 1999). Les neuroleptiques traditionnels, connus pour avoir des effets bénéfiques via une affinité avec les récepteurs de la dopamine, ont des affinités de liaisons variées pour les récepteurs **histaminergiques**, **muscariniques** et **alpha-adrénergiques**. Le blocage de ces récepteurs compte pour beaucoup dans les effets secondaires produits par les neuroleptiques traditionnels (Ereshefsky et al 1999) (Crismon et al 1999).

C'est pourquoi, si on considère qu'en augmentant la **clozapine** (Léponex®) (qui a des affinités avec les récepteurs **muscariniques**, **histaminergiques** et **alpha-adrénergiques**) avec un neuroleptique atypique, la sédation, la prise de poids, l'hypotension orthostatique et les effets **anticholinergiques** seront plus prononcés qu'en recourant à la **clozapine** (Léponex®) seule. La **rispéridone** (Risperdal®), neuroleptique atypique qui, à faible dose, provoque un minimum d'effets secondaires, a une forte affinité avec les récepteurs D2, 5-HT2A, alpha1 et alpha2 et une affinité relativement forte pour les récepteurs **d'histamine** H1 (Ereshefsky et Crismon 1999).

Dans l'étude d'Henderson et Goff (1996) sur la **rispéridone** (Risperdal®) combinée à la **clozapine** (Léponex®), 4 à 12 patients ont manifesté une faible akathisie et 5 patients de la sialorrhée. Bien qu'on puisse s'attendre à un blocage des récepteurs **alpha-adrénergiques** et **histaminergiques** avec cette combinaison, on n'a noté aucun vertige, aucun changement du rythme cardiaque ou de la pression sanguine. Si l'occupation du récepteur D2 croît par rapport à l'occupation du récepteur 5-HT2 lors d'utilisation de plus fortes doses de **rispéridone** (Risperdal®) (Ereshefsky 1999, Crismon et al 1999, Kapur S 1998), il y a risque d'akathisie et de plus fort EPS si la **rispéridone** (Risperdal®) est combinée avec un neuroleptique traditionnel.

L'olanzapine (Zyprexa®) a une activité sur les récepteurs D1, D2, D4, 5-HT2A, 5HT-2C, M1, alpha1 et H1 (Beasley et al 1996, Ereshefsky 1999, Crismon et al. 1999). Des essais cliniques d'efficacité de **l'olanzapine** (Zyprexa®) avec placebo ont montré sa bonne tolérance; Néanmoins, il y a risque d'effets secondaires tels que la somnolence, la

constipation et la prise de poids (Beasley et al. 1996, Crismon et al. 1999). Depuis qu'on pense que ces effets sont médiés par les récepteurs **histaminergiques**, **muscariniques** et 5-HT_{2C}, il est vraisemblable que la fréquence en sera encore accrue si on combine **l'olanzapine** (Zyprexa®) avec des neuroleptiques traditionnels.

Un neuroleptique atypique récent, la **quétiapine** (Seroquel®), bloque les récepteurs D₂, 5HT_{2A}, alpha₁ et H₁, mais a moins d'activité **antimuscarinique** (Ereshefsky 1999, Crismon et al. 1999). Les effets secondaires les plus fréquemment cités dans les essais cliniques sont la somnolence, la constipation, la bouche sèche, la prise pondérale, l'hypotension, la confusion et l'agitation (Small et al. 1997, Arvantis et al. 1997). Il faut donc s'attendre à une sédation accrue, à des vertiges et à de possibles effets **anticholinergiques** lorsque la **quétiapine** (Seroquel®) est combinée à d'autres neuroleptiques.

Le **ziprasidone** (Zeldox®), un neuroleptique atypique en cours d'étude, pourra être pris en considération pour une thérapie combinée s'il est approuvé par des agences régulatrices. Le **ziprasidone** (Zeldox®), en plus d'avoir une activité antagoniste à l'égard des récepteurs D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} et 5-HT_{1D} a également une activité antagoniste à l'égard des récepteurs **alpha₁-adrénergiques**. Les effets secondaires mentionnés incluent la somnolence, la confusion, les nausées et l'hypotension orthostatique; ces effets secondaires ont également été rapportés lors d'usage des agents antipsychotiques tant traditionnels qu'atypiques (Seeger et al 1995). C'est pourquoi, il faut s'attendre à ce que les patients se plaignent encore plus si le **ziprasidone** (Zeldox®) est administré en association avec d'autres neuroleptiques.

Ainsi, en combinant un neuroleptique traditionnel avec un atypique ou en combinant deux neuroleptiques atypiques, la connaissance des profils des récepteurs peut être utile pour prédire l'addition des effets secondaires. C'est particulièrement important lorsqu'on prescrit des doses élevées ou lorsqu'on traite des patients présentant un risque accru d'effets secondaires (par exemple les patients âgés, ou présentant en plus des troubles physiques, ou prenant simultanément d'autres médicaments, etc.).

Si on ajoute un neuroleptique traditionnel à un atypique, l'occupation du récepteur D2 augmente et l'annulation de l'effet du profil atypique est légitimement préoccupant (Kapur 1998). Comparés à des neuroleptiques traditionnels tels que l'**halopéridol** (Haldol®), les neuroleptiques atypiques ont montré qu'ils avaient une meilleure action sur les symptômes négatifs et les déficits cognitifs dus à la schizophrénie. (Gallhofer et al 1996, Collaborative Working Groupe 1998). L'addition d'un neuroleptique traditionnel à un atypique peut avoir pour résultat la diminution ou l'annulation de l'effet du deuxième agent, sans qu'on sache si ce phénomène est dû à une réduction des effets secondaires ou au profil thérapeutique unique des agents atypiques. De même, l'addition d'un neuroleptique typique à un atypique peut déboucher sur un risque accru d'EPS, incluant une dyskinésie tardive.

a) Interactions médicamenteuses :

Un souci théorique supplémentaire lié à une thérapie neuroleptique combinée réside dans la possibilité de changements dans le métabolisme des médicaments. Les connaissances courantes sur le métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (CYP) ne prédisent pas d'interactions médicamenteuses significatives pour les combinaisons de neuroleptiques. Bien que certains neuroleptiques traditionnels (par exemple l'**halopéridol** (Haldol®) et la **thioridazine** (Melleril®) et, à un moindre degré la **rispéridone** (Risperdal®), inhibent le métabolisme du CYP2D6, il ne semble pas que cela doive être une préoccupation majeure (Ereshefsky 1999, Ereshefsky 1996). Parmi les neuroleptiques atypiques disponibles, seule la **rispéridone** (Risperdal®) semble avoir un effet important sur le métabolisme du CYP2D6, et l'inhibition du métabolisme de la **rispéridone** (Risperdal®) est compensée par une formation décroissante de son métabolite 9-hydroxy actif, lequel est équipotent à sa composante mère. Il faut veiller aux possibilités d'interactions médicamenteuses entre les neuroleptiques atypiques et divers autres médicaments.

Cependant, bien que les rapports sur l'usage combiné des neuroleptiques soient peu nombreux et que l'analyse des concentrations sanguines de neuroleptiques ne soit pas devenue une routine, les effets d'un neuroleptique sur la pharmacocinétique d'un autre ne sont pas concluants. Par exemple, contrairement au rapport de Henderson et Goff (1996) mettant en évidence qu'il n'y a pas de modifications des concentrations de **clozapine** (Léponex®) dans le sang après l'adjonction de **rispéridone** (Risperdal®) chez 12 patients, Tyson et al (1995) ont observé chez un patient une augmentation de près de 74% de **clozapine** (Léponex®) dans les concentrations sanguines après l'adjonction de 2 mg par jour de **rispéridone** (Risperdal®) alors que la dose de **clozapine** (Léponex®) restait stable.

Il est donc clair que le risque d'interactions médicamenteuses avec des neuroleptiques atypiques est à prendre en compte lors de recherches impliquant des associations de neuroleptiques (Ereshefsky 1999).

12. Méthode

a) Critères d'inclusions :

L'étude s'est déroulée dans une consultation spécialisée dans le soin de patients souffrant de troubles psychotiques. Les patients inclus dans cette étude avaient un diagnostic, selon le DSM-IV, de schizophrénie paranoïde, hébéphrénique, catatonique, indifférenciée, résiduelle, de trouble délirant, de trouble schizophréniforme, de trouble psychotique non spécifié, de schizophrénie simple et de trouble psychotique aigu polymorphe d'allure schizophrénique et trouble schizo-affectif.

Les patients suivis de manière continue durant la période du 01.03.2001 au 01.03.2002 ont été inclus.

b) Données sociodémographiques :

Sur les dossiers des patients nous avons récolté des données suivantes :

- Age, sexe, activités, état civil et lieu de vie.
- Début de la maladie (premiers symptômes psychotiques).
- Nombre d'hospitalisations.

- Traitements administrés dès le 01/03/2001 :
- Neuroleptiques.
- Antidépresseurs.
- Stabilisateurs.
- Anxiolytiques.
- Autres (médicaments pour maladies somatiques).
- Co-morbidités (maladies somatiques, alcool, haschisch, cocaïne, héroïne, ecstasy)

c) Autres paramètres évalués :

- Prévalence de l'association des deux ou plusieurs neuroleptiques au début de la période de suivi.
- Nombre de changements du traitement, et raisons de changements.
- Nombre et durée des hospitalisations du 01/03/01 au 01/03/02.
- Compliance.

Pour accueillir ces données 350 dossiers ont été étudiés. Parmi eux 253 patients remplissaient nos critères d'inclusion.

13. Résultats

Pour décrire les résultats de notre étude, nous avons classifié les neuroleptiques en 3 catégories : neuroleptique principal (premier neuroleptique), deuxième et troisième neuroleptique. En ce qui concerne les classes de neuroleptiques, nous les avons encore divisées en 2 groupes: neuroleptiques atypiques et neuroleptiques typiques.

A l'inclusion, **70%** des patients prenaient un seul neuroleptique, parmi eux **55%** étaient sous neuroleptique atypique et **14%** sous neuroleptique typique.

Trente pour cent des patients étaient sous association de neuroleptiques. Parmi ces **30%**, **9%** étaient sous association de neuroleptiques atypiques, **13%** sous association de neuroleptiques atypiques et typiques et **8%** sous association de neuroleptiques typique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Nous avons inclus **253** patients qui remplissaient les critères d'entrée dans l'étude, dont **32%** de femmes et **68%** d'hommes ; l'âge moyen était de **37 ans** (déviation standard: 10 ans).

La majorité des patients était célibataire (**77%**), **11%** mariés et **12%** divorcés ou séparés. **30%** des patients vivaient dans des foyers protégés, **38%** seuls, et **32%** en famille (**15%** chez leurs parents et **17%** avec leur conjoint).

Près de la moitié des patients n'avait pas de formation professionnelle (**49%**). Les **trois-quarts** des patients étaient au bénéfice de l'Assurance-Invalidité, **12%** occupaient des emplois rémunérés, 2% faisaient des études et 3% au chômage. Près des deux-tiers des patients n'avaient aucune activité (**63%**).

a) Diagnostic principal :

La majorité des patients inclus **169 (67%)** souffraient de schizophrénie ; **45 patients (18%)** d'un trouble schizo-affectif ; **18 patients (7%)** d'un diagnostic de trouble psychotique aigu ; **11 patients (4%)** d'un trouble délirant ; **9 patients (4%)** d'un trouble psychotique non-spécifié et **1** de trouble schizotypique.

b) Diagnostic secondaire :

Quarante-six patients (**18%**) avaient un diagnostic associé à des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de toxiques, principalement le haschich et l'alcool.

La durée moyenne de la maladie était de **11 ans** (déviation standard : 9 ans) ; l'âge moyen, au début de la maladie, était de **27 ans** (déviation standard : 8 ans).

Tableau 2 : Médication neuroleptique à l'inclusion

a) Neuroleptiques atypiques :

Parmi ces **70%** des patients qui prenaient un seul neuroleptique, **55%** étaient sous neuroleptique atypique :

- Vingt-huit pour cent des patients prenaient de **l'olanzapine** (Zyprexa®) comme neuroleptique principal, dont 8% le prenaient en association avec d'autres neuroleptiques.
- Vingt et un pour cent des patients prenaient la **rispéridone** (Risperdal®) comme neuroleptique principal, dont 4% en association avec un deuxième neuroleptique.
- Quatorze pour cent des patients prenaient la **clozapine** (Léponex®) comme neuroleptique principal, dont 4% en association avec un deuxième neuroleptique.
- Dix pour cent des patients prenaient **l'amisulpride** (Solian®) comme neuroleptique principal, dont 4% le prenaient en association avec d'autres neuroleptiques.
- Trois pour cent des patients prenaient la **quétiapine** (Seroquel®) comme neuroleptique principal, dont 1% le prenaient en association avec un deuxième neuroleptique.

b) Neuroleptiques typiques :

Parmi ces 70% qui prenaient un seul neuroleptique, 14% étaient sous neuroleptique typique :

- Huit pour cent des patients prenaient le **flupentixol** (Fluanxol®) comme neuroleptique principal, dont 3% le prenaient en association avec d'autres neuroleptiques.
- Sept pour cent des patients prenaient de **l'halopéridol** (Haldol®) comme neuroleptique principal, dont 3% le prenaient en association avec d'autres neuroleptiques.
- Six pour cent des patients prenaient du **zuclopenthixol** (Clopixol®) comme neuroleptique principal, dont 2% le prenaient en association avec d'autres neuroleptiques.
- Deux pour cent des patients prenaient du **penfluridol** (Sémap®) comme neuroleptique principal, dont un patient en association avec un autre neuroleptique.
- Un patient prenait du **décanoate de fluphénazine** (Dapotum®) et de la **promazine** (Prazine®) et un patient prenait du **sulpiride** base (Dogmatil®).

Tableau 3: Médication neuroleptique à l'inclusion

A l'inclusion, **70%** des patients prenaient un seul neuroleptique :

Cinquante-cinq pour cent sous neuroleptique atypique et **14%** sous neuroleptique typique.

Trente pour cent des patients étaient sous association de neuroleptiques :

Neuf pour cent était sous association de neuroleptiques atypiques, **13%** sous association de neuroleptiques atypiques et typiques et **8%** sous association de neuroleptiques typiques.

Tableau 4 : Médication à l'inclusion

Outre le traitement neuroleptique, parmi ces 253 patients :

- Cinquante-cinq pour cent de patients sous un seul neuroleptique atypique, dont 11% étaient sous **bipéridène** (Akineton®) et la moitié avait une autre médication (stabilisateur de l'humeur, benzodiazépine, antidépresseur et/ou somnifère).
- Quatorze pour cent de patients sous un seul neuroleptique typique, dont 44% étaient sous **bipéridène** (Akineton®) et la moitié avait une autre médication.
- Treize pour cent de patients sous association de neuroleptique typique et atypique, dont 44% étaient sous **bipéridène** (Akineton®) et la moitié avait une autre médication.
- Neuf pour cent de patients sous association de neuroleptiques atypiques, dont 25% étaient sous **bipéridène** (Akineton®) et la moitié avait une autre médication.
- Huit pour cent de patients sous association de neuroleptiques typiques : 53% étaient sous **bipéridène** (Akineton®) et 59% avaient une autre médication.

Pour l'ensemble des patients, le quart était sous **bipéridène** (Akineton®), 17% sous stabilisateur d'humeur, 29% sous benzodiazépine, 11% sous antidépresseur et 29% sous somnifère.

Tableau 5 : Dosages de la médication neuroleptique à l'inclusion

Le dosage de neuroleptiques typiques et atypiques en monothérapie est plus faible qu'en association sauf pour l'halopéridol et le penfluridol mais ces données ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau 6 : Prescription d'anticholinergique

Dans ce tableau sont présentées les doses moyennes et les écarts-types des anticholinergiques.

Chez les patients ayant un seul neuroleptique typique, 44%, étaient sous **anticholinergique bipéridène** (Akineton®) à une dose moyenne de 4,25 mg. Chez les patients ayant plusieurs neuroleptiques typiques, 53%, étaient sous **anticholinergique** à une dose moyenne de 3,84mg. Chez les patients ayant des neuroleptiques typiques et atypiques, 44%, étaient sous **anticholinergique** à une dose moyenne de 3,29 mg.

Chez les patients ayant un seul neuroleptique atypique, 11% étaient sous **anticholinergique**, à une dose moyenne de 2,71 mg. Chez les patients ayant plusieurs neuroleptiques atypiques, 25% étaient sous **anticholinergique** à une dose moyenne de 3 mg.

Tableau 7 : Prescription de stabilisateurs d'humeur

Parmi ces 253 patients, 17% des patients étaient sous stabilisateur d'humeur, dont la majorité d'entre eux (74%) bénéficiait d'un traitement **d'acide valproïque** (Dépakine chrono®) à une dose moyenne de 1406mg/j; 10% étaient sous **citrate de lithium** (Litarex®) à une dose moyenne de 50mg/j; 10% sous **sulfate de sodium** (Lithiofor®) à une dose moyenne de 1402mg/j.

Tableau 8 : Prescription d'anxiolytiques

Pour les 29% de patients sous benzodiazépines, nous pouvons voir que le **lorazépam** (Temesta®) est la benzodiazépine la plus utilisée (50% dont 5% en association avec une autre benzodiazépine). Le **clorazépate** (Tranxilium®) vient ensuite avec 19% (dose moyenne de 9 mg/j) puis dans l'ordre décroissant **l'alprazolam** (Xanax®) et le **clonazépam** (Rivotril®) (8%), **l'oxazépam** (Seresta®) (7%) et le **buspirone** (Buspar®) (5%).

Tableau 9 : Prescription de somnifère

Vingt-neuf pour cent des patients étaient sous somnifères :

Parmi eux, on constate que le **flurazépam** (Dalmadorm®) (43%) et le **zolpidem** (Stilnox®) (29%) sont les plus prescrits.

Tableau 10 : Prescription d'antidépresseurs

Ce tableau montre que seulement 11% des patients ont reçu une prescription d'antidépresseur, le plus fréquemment utilisé étant le **citalopram** (Seropram®).

Les tableaux 11 et 12 présentent l'évolution de la prescription des neuroleptiques entre l'inclusion et une année. Parmi les 253 patients, près du quart ont eu des changements, soit au niveau du neuroleptique principal (15%) ou du neuroleptique secondaire (8%). Dans le tableau 11, les changements sont présentés dans les détails et dans le tableau 12 en regroupant les changements selon le type de neuroleptique et le type d'association.

En tenant compte des changements entre l'inclusion et un an, la proportion des patients sous association de neuroleptiques reste stable (30% vs. 32%).

14. Changement de traitement Neuroleptique

Durant l'année de l'étude, **51** patients ont changé une fois de traitement neuroleptique, **10** patients 2 fois, **1** patient trois fois et **2** patients quatre fois. Les détails de ces changements sont présentés dans les tableaux 13 et 14. Dans le tableau 15, les changements sont regroupés en fonction du type de neuroleptique et des associations éventuelles. Les types de changements sont mis en relation avec les motifs de changements.

15. Motif de changement

En tenant compte des changements entre l'inclusion et un an, la proportion des patients sous association de neuroleptiques reste stable (**30% vs 32%**).

Le motif le plus fréquent est une recrudescence de symptômes psychotiques (motivant **55%** des changements) ou des symptômes de dépression ou d'angoisse (**11%**). Les effets secondaires motivent près du quart des changements, par contre le manque d'adhérence du patient motive rarement un changement (**6%**), de même que l'amélioration de la symptomatologie (**6%**). Les changements de traitement neuroleptique ont été réalisés plus souvent chez les patients qui ont été hospitalisés durant l'année d'étude (**62% vs 30%**). Par contre, le nombre d'hospitalisations depuis le début de la maladie n'est pas différent entre les patients qui changent de traitement et ceux qui ne changent pas (tableau 16). Les patients qui ont changé de traitement neuroleptique durant l'année d'étude étaient plus souvent compliants que les patients qui n'ont pas changé de traitement (**79% vs 39%**), (tableau 16).

Pour les patients ayant eu une période de traitement avec un seul neuroleptique et une période avec une association de neuroleptiques, la durée moyenne d'association était de 176 jours avec un écart-type de 90 jours.

Ils ont été légèrement plus hospitalisés par le passé (médiane des hospitalisations : 5 vs 4), mais surtout durant la période d'étude (**62% vs 30%**) et pour une durée médiane plus longue (30 jours vs 19 jours).

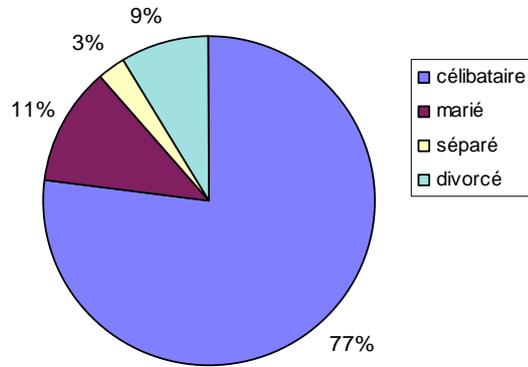
Dans le tableau 17, on voit que les patients ayant été traités avec une association de neuroleptiques durant la période d'études sont des patients qui ont été plus souvent hospitalisés par le passé (médiane des hospitalisations : 6 vs 3), durant la période d'étude (**50% vs 29%**) et pour une plus longue période médiane (30 jours vs 17 jours). Ils sont aussi légèrement moins compliants (**70% vs 74%**).

16. Tableaux et diagrammes

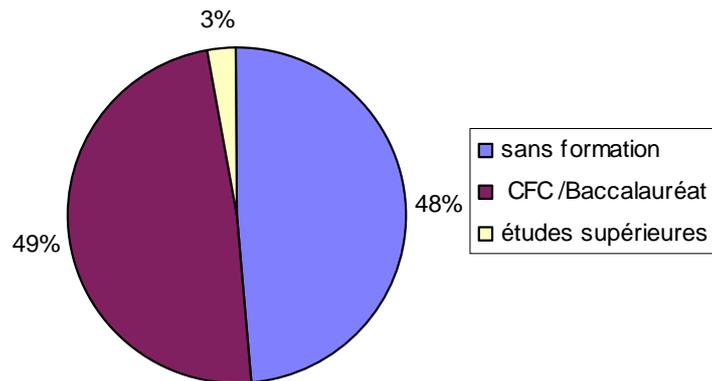
Tableau 1: Caractéristiques des patients

		n	%	
Genre	féminin	81	32%	
	masculin	172	68%	
Age	min 19 - médiane 37 -max 64	m=37	sd=10	
Etat civil	célibataire	195	77%	
	marié	29	11%	
	séparé	7	3%	
	divorcé	22	9%	
Lieu de vie	foyer protégé	76	30%	
	seul	97	38%	
	en famille	en couple	80	32%
		avec conjoint et enfant(s)	22	9%
		avec enfant(s)	18	7%
		chez parents	2	1%
		chez mère	19	8%
		chez père	16	6%
Formation professionnelle	sans formation	3	1%	
CFC /Baccalauréat	123	49%		
études supérieures	7	3%		
Au bénéfice de l'Assurance-Invalidité		193	76%	
Activités	sans	160	63%	
	en milieu protégé	52	21%	
	emploi rémunéré	22	9%	
	emplois temporaires	7	3%	
	chômage	8	3%	
	études	4	2%	
Diagnostic principal	schizophrénie	169	67%	
	trouble schizotypique	1	0%	
	trouble délirant	11	4%	
	trouble psychotique aigu	18	7%	
	trouble schizo-affectif	45	18%	
	trouble psychotique NS	9	4%	
Diagnostic secondaire	troubles mentaux liés aux toxiques	alcool	46	18%
		haschich	23	
		hallucinogènes	30	
		cocaïnes	1	
		opiacés	3	
	axe II	retard mental	3	
		trouble de la personnalité	11	4%
	maladie somatique		13	5%
Durée de la maladie	min 1 - médiane 9 -max 45	m=11	sd=9	
Age de début de la maladie	min 7 - médiane 24 -max 53	m=27	sd=8	
Nombre d'hospitalisations	min 0 - médiane 4 -max 100	m=8	sd=11	

Etat civil



Formation professionnelle



Diagnostic principal

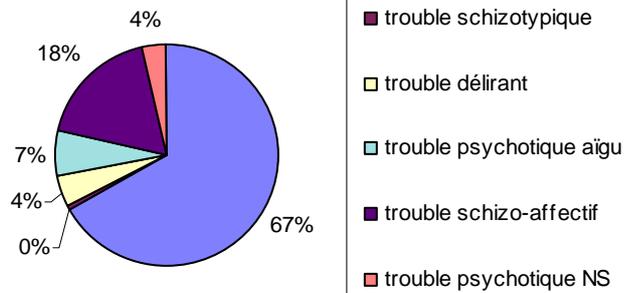


Tableau 2: Médication neuroleptique à l'inclusion

n= 253 patients

	Neuroleptique principal	2ème NL	3ème NL	n	%
NL a-typiques	Clozapine Association avec Clozapine	Rispéridone Amisulpride Clotiapine Flupentixol Halopéridol Promazine		26 11 2 1 1 4 2	10% 4%
	Rispéridone Association avec Rispéridone	Quétiapine Amisulpride Olanzapine Clotiapine Flupentixol Thioridazine Lévomépromazine Penfluridol		43 10 1 1 2 2 1 1 1	17% 4%
	Quétiapine Association avec Quétiapine	Olanzapine Promazine		6 2 1 1	2% 1%
	Amisulpride Association avec Amisulpride	Rispéridone Olanzapine Lévomépromazine Clotiapine Halopéridol		15 9 4 2 1 1 1	6% 4%
	Olanzapine Association avec Olanzapine	Amisulpride Rispéridone Clotiapine Flupentixol Zuclophentixol Halopéridol Halopéridol Promazine	Lévomépromazine	50 20 3 7 3 1 1 1 1 3	20% 8%
	Zuclophentixol Association avec Zuclophentixol	Clotiapine Lévomépromazine Promazine Promazine	Rispéridone	9 5 2 1 1 1	4% 2%
NL typiques	Flupentixol Association avec Flupentixol	Clotiapine Thioridazine Lévomépromazine Promazine Olanzapine	Lévomépromazine Promazine	12 8 1 1 4 1 1	5% 3%
	Halopéridol Association avec Halopéridol	Clotiapine Lévomépromazine Olanzapine Olanzapine	Clotiapine	9 8 3 3 1 1	4% 3%
	Penfluridol Association avec Penfluridol	Clotiapine		4 1 1	2% 0%
	Fluphénazine	Promazine		1	0%
	Sulpride			1	0%
	Thioridazine			1	0%
	Patients sans neuroleptiques			2	1%

Tableau 3: Médication neuroleptique à l'inclusion

n= 253 patients

		n	%
Neuroleptique	sans neuroleptique	2	
	1 Neuroleptique		
	1 NL a-typique	140	55%
	1 NL typique	36	14%
	total	176	70%
Association de Neuroleptiques	NL a-typiques	24	9%
	NL a-typique et typique	32	13%
	NL typiques	19	8%
	total	75	30%

Nombre de changements

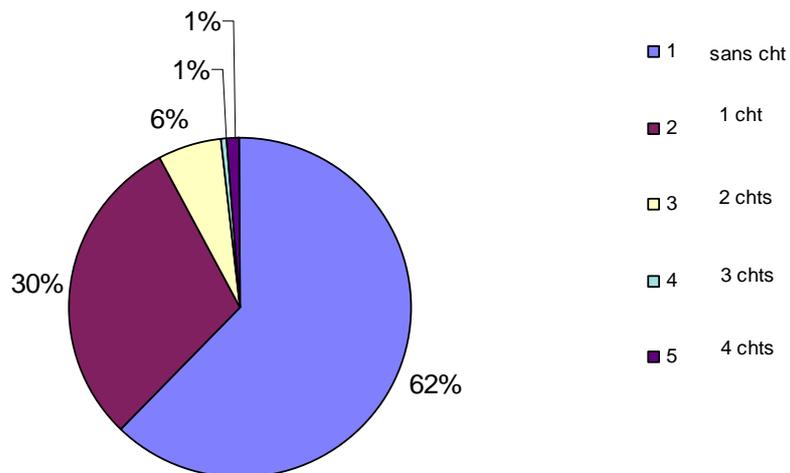


Tableau 4: Médication associée à l'inclusion

				% par catégorie de ttt NL	Stabilisateurs de l'humeur					
Neuroleptique	n	%	Akineton			%	Benzo	%	Somnifères	%
sans neuroleptique	2	1%	0	0%	0		0		1	
1 NL a-typique	140	55%	15	11%	25	18%	40	29%	33	24%
1 NL typique	36	14%	16	44%	2	6%	10	28%	13	36%
NL a-typiques	24	9%	6	25%	2	8%	8	33%	10	42%
NL a-typique et typique	32	13%	14	44%	9	28%	10	31%	11	34%
NL typiques	19	8%	10	53%	4	21%	6	32%	5	26%
Total	253	100%	61	24%	42	17%	74	29%	73	29%

			Anti- dépresseurs		Stabilisateur et/ou benzo et/ou somnifère et/ou antidépresseur	
Neuroleptique	n	%		%		%
sans neuroleptique	2	1%	0		1	
1 NL a-typique	140	55%	21	15%	72	51%
1 NL typique	36	14%	1	3%	18	50%
NL a-typiques	24	9%	2	8%	12	50%
NL a-typique et typique	32	13%	4	13%	19	59%
NL typiques	19	8%	0	0%	13	68%
Total	253	100%	28	11%	135	53%

Tableau 5: Dosages de la médication neuroleptique à l'inclusion

	Neuroleptique principal	2ème NL	3ème NL	n	%	Doses (en mg/jour)						
						NL principal		2ème NL		3ème NL		
						m	sd	m	sd	m	sd	
NL a-typiques	Clozapine			26	10%	282	149					
				11	4%	364	187					
	Association avec Clozapine	Rispéridone			2				3	1.4		
		Amisulpride			1				150			
		Clotiapine			1				40			
		Flupentixol			1				5			
		Halopéridol			4				3.6	2.6		
		Promazine			2				25	0		
	Rispéridone			43	17%	3.9	1.6					
				10	4%	4.2	1.1					
	Association avec Rispéridone	Quetiapine			1				200			
		Amisulpride			1				400			
		Olanzapine			2				5	0		
		Clotiapine			2				30	14		
		Flupentixol			1				4			
		Thioridazine			1				25			
		Lévomépromazine			1				50			
		Penfluridol			1				40			
	Quetiapine			6	2%	354	209					
				2	1%	550	354					
	Association avec Quetiapine	Olanzapine			1				20			
		Promazine			1				25			
	Amisulpride			15	6%	370	171					
				9	4%	535	384					
	Association avec Amisulpride	Rispéridone			4				4	1.6		
		Olanzapine			2				15	7		
		Lévomépromazine			1				50			
		Clotiapine			1				80			
Halopéridol		Lévomépromazine			1			3			25	
Olanzapine			50	20%	13.8	5.9						
			20	8%	16.7	4.7						
Association avec Olanzapine	Amisulpride			3				333	115			
	Rispéridone			7				3	2			
	Clotiapine			3				47	31			
	Flupentixol			1				5				
	Zuclopenthixol			1				20				
	Halopéridol			1				5				
	Halopéridol	Lévomépromazine			1			5			25	
	Promazine			3				66.7	14.4			

Tableau 5 (suite): Dosages de la médication neuroleptique à l'inclusion

	Neuroleptique principal	2ème NL	3ème NL	n	%	Doses (en mg/jour)						
						NL principal		2ème NL		3ème NL		
						m	sd	m	sd	m	sd	
NL typiques	zuclopendixol			9	4%	15.7	4.7					
	Association avec Zuclopendixol			5	2%	17.6	8.7					
		Clotiapine			2				40	0		
		Lévomépromazine			1				75			
		Promazine			1				50			
		Promazine	Rispéridone		1				50			
	Flupentixol			12	5%	3.43	2					
	Association avec Flupentixol				8	3%						
		Clotiapine	Lévomépromazine		1				80		150	
		Thioridazine			1				25			
		Lévomépromazine			4				25	0		
		Promazine			1				25			
		Olanzapine	Promazine		1				10		150	
	Halopéridol			9	4%	8.03	5.8					
	Association avec Halopéridol				8	3%	6.5	1.9				
		Clotiapine			3				80	0		
		Lévomépromazine			3				333	14.4		
Olanzapine				1				15				
Olanzapine		Clotiapine		1				20		40		
Penfluridol			4	2%	10.7	6.3						
Association avec Penfluridol				1	0%	2.9						
	Clotiapine			1				60				
Fluphénazine	Promazine		1	0%	89		25					
Sulpiride			1	0%	100							
Thioridazine			1	0%	30							
Patients sans neuroleptiques				2	1%	0						

Tableau 6: Prescription d'anti-cholinergiques

Neuroleptique	n	AC	% par catégorie de ttt NL	Akineton dose moyenne	écart-type
sans neuroleptique	2	0	0%		
1 NL a-typique	140	15	11%	2.71	1.49
1 NL typique	36	16	44%	4.25	2.82
NL a-typiques	24	6	25%	3.00	1.09
NL a-typique et typique	32	14	44%	3.29	0.99
NL typiques	19	10	53%	3.84	0.65
Total	253	61	24%	3.47	1.80

Tableau 7: Prescription de stabilisateurs d'humeur

Type	n	%	dose moyenne	écart-type
Acide valproïque	31	74%	1406	397
Citrate de lithium	4	10%	5	1.15
Sulphate de lithium	4	10%	1402	563
Carbonte de lithium	1	2%	3.5	
Carbamazépine	1	2%	240	
Topiramide	1	2%	400	
Total	42	17%		

Tableau 8: prescription d'anxiolytiques

Type	n	%	dose moyenne	écart-type
Lorazépam	33	45%	3	2.3
Lorazépam et Clonazépam	2	3%	1 et 1	
Lorazépam et Oxazépam	1	1%	1 et 1	
Lorazépam et Buspirone	1	1%	1 et 50	
Clorazébate	14	19%	19	9
Alprazolam	6	8%	2	1.4
Alprazolam et Buspirone	1	1%	1 et 30	
Oxazépam	5	7%	28	14.41
Clorazébate	6	8%	3.2	2.6
Buspirone	4	5%	27	24
Bromazépam	1	1%	6	
Total	74	29%		

Tableau 9: prescription de somnifères

Type	n	%	dose moyenne	écart-type
Flurazépam	31	42%	27	7
Flurazépam et Zopiclone	1	1%	15 et 7.5	
Zolpidem	21	29%	10	2.5
Zopiclone	12	16%	7.5	0
Midazolam	8	11%	15	7
Total	73	29%		

Tableau 10: Prescription d'anti-dépresseurs

Type	n	%	dose moyenne	écart-type
Citalopram	13	46%	26	8.6
Venlafaxine	3	11%	75/100/300	
Venlafaxine et Trazodone	1	4%	150 et 100	
Paroxétine	2	7%	20/20	
Réboxétine	2	7%	20/40	
Trimipramine	2	7%	100/150	
Sertraline	2	7%	50/150	
Fluvoxamine	1	4%	50	
Fluoxétine	1	4%	30	
Nefazodone	1	4%	50	
Total	28	11%		

Tableau 11: Médication neuroleptique à l'inclusion et à 1 an

n= 253 patients

NL a-typiques	Neuroleptique principal	2 ^{ème} NL	3 ^{ème} NL	n	Changement NL principal			Changement du 2 ^{ème} NL				
					n	NL Principal	2 ^{ème} NL	3 ^{ème} NL	n	NL principal	2 ^{ème} NL	3 ^{ème} NL
NL a-typiques	Clozapine			26	1	Halopéridol	Olanzapine		1	Clozapine	Halopéridol	
	Association avec Clozapine	Rispéridone		2	1	Rispéridone	Promazine					
		Amisulpride		1								
		Clotiapine		1								
		Flupentixol		1								
		Halopéridol		4	1	Olanzapine	Zuclopenthixol		1	Clozapine	Amisulpride	
	Promazine		2					1	Clozapine	Rispéridone		
Rispéridone			43	2	Zuclopenthixol			1	Rispéridone	Clotiapine		
Association avec Rispéridone				1	Quetiapine			1	Rispéridone	Lévomépromazine		
				2	Amisulpride			1	Rispéridone	Olanzapine		
				1	Amisulpride	Quetiapine						
				2	Olanzapine							
	Quetiapine			1	1	Clozapine						
	Amisulpride			1								
	Olanzapine			2	1	Olanzapine		1	Rispéridone			
Clotiapine			2									
Flupentixol			1									
Thioridazine			1									
Lévomépromazine			1									
Penfluridol			1									
Quetiapine			6	1	Olanzapine							
Association avec Quetiapine			1					1	Quetiapine	Amisulpride		
Olanzapine			1									
Promazine			1									
Amisulpride			15	1	Quetiapine							
Association avec Amisulpride			4	1	Halopéridol	Quetiapine						
	Rispéridone		2									
	Olanzapine		2									
	Lévomépromazine		1	1	Olanzapine	Lévomépromazine	Promazine					
	Clotiapine		1									
Halopéridol		1										
Olanzapine			50	1	Zuclopenthixol			1	Olanzapine	Thioridazine		
Association avec Olanzapine			3		Rispéridone			2	Olanzapine	Promazine		
			4		Amisulpride			2	Olanzapine	Rispéridone		
			1		Rispéridone	Lévomépromazine		1	Olanzapine	Amisulpride		
			3	1	Quetiapine	Rispéridone		1	Olanzapine	Clotiapine		
	Amisulpride		7					2	Olanzapine			
	Rispéridone		3	1	Clozapine	Clotiapine						
	Clotiapine		1	1	Clozapine	Promazine						
	Flupentixol		1		Penfluridol							
	Zuclopenthixol		1									
	Halopéridol		1					1	Olanzapine			
Halopéridol		1										
Promazine		3	1	Amisulpride	Promazine							

Tableau 11 (suite): Médication neuroleptique à l'inclusion et à 1 an

n= 253 patients

NL typiques	Neuroleptique principal	2 ^{ème} NL	3 ^{ème} NL	n	Changement NL principal			Changement du 2 ^{ème} NL			
					n	NL Principal	2 ^{ème} NL	3 ^{ème} NL	n	NL principal	2 ^{ème} NL
	Zuclopendixol			9							
	Association avec Zuclopendixol	Clotiapine Lévomépromazine Promazine Promazine	Rispéridone	2 1 1 1	1	Quetiapine					
	Flupentixol			12	1	Olanzapine	Zuclopendixol		1	Flupentixol	Olanzapine
	Association avec Flupentixol	Clotiapine Thioridazine Lévomépromazine Promazine Olanzapine	Lévomépromazine Promazine	1 1 4 1 1					1 1	Flupentixol Flupentixol	Promazine
	Halopéridol			9	1	Olanzapine					
	Association avec Halopéridol	Clotiapine Lévomépromazine Olanzapine Olanzapine	Clotiapine	3 3 1 1	1	Amisulpride	Lévomépromazine				
	Penfluridol			4	1	Amisulpride					
	Association avec Penfluridol										
	Fluphénazine			1							
	Sulpride			1							
Thioridazine			1	1	Rispéridone						
Patients sans neuroleptiques				2							
			Total	253	39	15%			21		8%

Tableau 12: Médication neuroleptique à l'inclusion et à un an

n= 253 patients

	INCLUSION	n	%	Sans changements	n	%	CHANGEMENTS						
							1 Neuroleptique		Associations de neuroleptiques			A 1 AN	
							1 NL atypique	1 NL typique	NL atypiques	NL atypiques et typiques	NL typiques	n	%
Neuroleptique sans neuroleptique		2		2							2		
1 NL atypique		140	55%	108	77%	16	3	5	8	0	135	53%	
1 NL typique		36	14%	32	89%	2	0	0	2	0	36	14%	
un seul neuroleptique		176	70%	140	80%						171	68%	
NL atypiques		24	9%	16	67%	4	0	1	3	0	25	10%	
NL atypique et typique		32	13%	21	66%	3	0	3	4	1	39	15%	
NL typiques		19	8%	14	74%	2	1	0	1	1	16	6%	
Association de neuroleptiques		75	30%	51	68%						80	32%	
TOTAL				193	76%	27	4	9	18	2			

Tableau 13: Médication neuroleptique à l'inclusion et à 1 an

n= 51 patients ayant un seul changement

	Neuroleptique principal	2ème NL	Changement					
			3ème NL	n	Principal	2ème	3ème NL	
NL a-typiques	Clozapine			1	Halopéridol	Olanzapine		
				2	Olanzapine			
				1	Clozapine	Halopéridol		
	Association	avec Clozapine						
		Rispéridone		1	Rispéridone	Promazine		
		Halopéridol		1	Olanzapine	Zuclopenthixol		
		Halopéridol		1	Clozapine	Amisulpride		
	Rispéridone	Promazine		1	Clozapine	Rispéridone		
				1	Zuclopenthixol			
				1	Quétiapine			
				2	Amisulpride			
				3	Olanzapine			
				1	Rispéridone	Olanzapine		
				1	Rispéridone	Clotiapine		
	Association	avec Rispéridone						
		Olanzapine		1	Rispéridone			
		Clotiapine		1	Olanzapine			
	Quétiapine		1	Olanzapine				
	Association	avec Quétiapine						
		Promazine		1	Quétiapine	Amisulpride		
	Amisulpride		1	Quétiapine				
	Association	avec Amisulpride						
		Lévomépromazine		1	Olanzapine	Lévomépromazine	Promazine	
Olanzapine			1	Zuclopenthixol				
			3	Rispéridone				
			3	Amisulpride				
			1	Olanzapine	Thioridazine			
			2	Olanzapine	Promazine			
			2	Olanzapine	Rispéridone			
			1	Olanzapine	Amisulpride			
	Association	avec Olanzapine						
		Amisulpride		1	Quétiapine	Rispéridone		
Amisulpride			1	Olanzapine	Clotiapine			
Clotiapine			1	Clozapine	Clotiapine			
Flupentixol			1	Penfluridol	Promazine			
Promazine			1	Amisulpride	Promazine			
Rispéridone			2	Olanzapine				
Halopéridol			1	Olanzapine				
			1	Olanzapine	Zuclopenthixol			
NL typiques	Flupentixol			1	Olanzapine	Zuclopenthixol		
				1	Flupentixol	Olanzapine		
	Association	avec Flupentixol						
		Olanzapine	Promazine	1	Clozapine			
		Lévomépromazine		1	Flupentixol	Promazine		
		Promazine		1	Flupentixol			
	Association	avec Halopéridol						
Lévomépromazine			1	Amisulpride	Lévomépromazine			

Tableau 14: Médication neuroleptique à l'inclusion, aux changements et à 1 an

n= 13 patients ayant eu plusieurs changements

Neuroleptique principal	2ème NL	1er changement		2ème changement		3ème changement		4ème changement	
		Principal	2ème	Principal	2ème	Principal	2ème	Principal	2ème
Rispéridone		Rispéridone	Quétiapine	Amisulpride	Quétiapine				
Olanzapine		Amisulpride		Rispéridone	Lévomépromazine				
Olanzapine		Olanzapine	Amisulpride	Amisulpride					
Zuclopthéxol	Clotiapine	Zuclopthéxol		Quétiapine					
Halopéridol		sans NL		Olanzapine					
Olanzapine		Olanzapine	Rispéridone	Olanzapine					
Olanzapine		Quétiapine		Olanzapine					
Clozapine	Flupentixol	Clozapine		Clozapine	Flupentixol				
Amisulpride	Rispéridone	Amisulpride	Olanzapine	Amisulpride	Rispéridone				
Penfluridol		Quétiapine		Amisulpride					
Zuclopthéxol	Promazine	Rispéridone		Amisulpride		Rispéridone			
Rispéridone	Quétiapine	Rispéridone	Amisulpride	Rispéridone	Clotiapine	Rispéridone	Olanzapine	Clozapine	
Amisulpride	Rispéridone	Amisulpride		Amisulpride	Promazine	Quétiapine	Promazine	Halopéridol	Quétiapine

* retour au traitement initial

Tableau 15: Causes et types du 1er changement

n=64 patients

Type de changement				Motifs de changement				
Inclusion	1er changement	n	%	amélioration	non-adhérence	symptômes psychotiques	angoisse/dépression	effets secondaires
1 NL a-typique	1 NL a-typique	18	28%		1	7	1	9
1 NL a-typique	1 NL typique	2	3%			2		
1 NL typique	1 NL a-typique	1	2%			1		
1 NL typique	sans NL	1	2%		1			
1 NL a-typique	association	14	22%			11	2	1
1 NL typique	association	2	3%			2		
association	1 NL a-typique	9	14%	1	2	1	3	2
association	1 NL typique	2	3%	1		1		
association	association	15	23%	2		10	1	2
				6%	6%	55%	11%	22%

Tableau 16: Traitement neuroleptique et hospitalisations

	Changements			
	Sans n=187	avec n=64	Test statistique	p.
Nombre médian total d'hospitalisation	4	5	W=23279	0.572
Hospitalisation durant la période d'étude	30%	62%	X2=20.39	0.000
Durée médiane des hospitalisation durant la période d'étude	19 jours	30 jours		
Bonne compliance au traitement	39%	79%		

Tableau 17: Traitement neuroleptique et hospitalisations

	Associations durant la période d'étude			
	Sans n=155	avec n=98	Test statistique	p.
Nombre médian total d'hospitalisation	3	6		
Hospitalisation durant la période d'étude	29%	50%	X2=	0.002
Durée médiane des hospitalisation durant la période d'étude	17 jours	30 jours		
Bonne compliance au traitement	74%	70%		0.030

17. Discussion

Dans notre étude portant sur plus de **250** patients suivis pour un trouble psychotique, **30%** de ceux-ci étaient sous association de neuroleptique, ce qui correspond aux résultats d'études réalisées aux Etats-Unis (**36%**) (Wilson et al. 1985) et au Canada (**27,5%**) (Procysbyn et al. 2001).

Parmi ces **30%**, **9%** étaient sous association de neuroleptiques atypiques, la combinaison la plus fréquente étant **l'olanzapine** (Zyprexa®) et la **rispéridone** (Risperdal®). Toutefois ce chiffre est plus faible que ce qui a été trouvé dans la littérature, de 20% (Voirol et al. 1999, Bondolfi et al. 1998) et qui pourrait s'expliquer notamment par des différences dans les habitudes de prescription.

A l'inclusion, **70%** des patients prenaient un seul neuroleptique, parmi eux **55%** étaient sous neuroleptique atypique et **14%** sous neuroleptique typique.

Les neuroleptiques atypiques utilisés le plus souvent seuls étaient, dans l'ordre, **l'olanzapine** (Zyprexa®) **20%**, la **rispéridone** (Risperdal®) **17%**, la **clozapine** (Léponex®) **10%** et la **quétiapine** (Seroquel®) **2%**.

L'étude de (Schmidt et al. 1988) montre que l'utilisation de la **clozapine** (Léponex®) en monothérapie est de 22% chez les patients quittant la clinique. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature le pourcentage de **l'olanzapine** (Zyprexa®) ou de la **rispéridone** (Risperdal®) utilisés en monothérapie neuroleptique.

En ce qui concerne les associations avec d'autres médications, le **quart** des 253 patients était sous **bipéridène** (Akinéton®), **17%** sous stabilisateurs d'humeur (le plus fréquemment utilisé était le **valproate de sodium** (Dépakine chrono®) **29%** sous benzodiazépine (dont 50% de lorazépam (Temesta®), **11 %** sous antidépresseurs **citalopram** (Seropram®) 46%) et **29%** sous somnifères **flurazépam** (Dalmadorm®) 43%.

Dans la littérature, l'utilité d'anticholinergique varie d'une étude à l'autre (31,7% selon Voirol et al. (1999) et 51 et 53% à Birmingham et Berlin pour Schmidt et al. (1988).

Dans notre étude, certains de nos résultats complémentaires n'ont pas été retrouvés dans la littérature. Par exemple, 55% des patients sont sous un seul neuroleptique atypique, 11% sont sous **bipéridène** (Akineton®) et la moitié avait une autre médication (stabilisateur de l'humeur, benzodiazépine, antidépresseur et somnifères). Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que les neuroleptiques atypiques occupent moins fortement le récepteur D2 (**voie nigrostriatale**), ce qui génère moins d'effets extrapyramidaux.

La symptomatologie de la schizophrénie ne se limite pas aux symptômes positifs et négatifs (délire, hallucination, agitation, désorganisation de la pensée, de la parole et du comportement, émoussement affectif, retrait social, pensée stéréotypée, apragmatisme, anhédonie, alogie, apathie, avolition, trouble de la concentration et de l'attention), mais peut inclure également une symptomatologie anxiodépressive, de l'agressivité et des symptômes cognitifs, ce qui peut amener à prescrire des stabilisateurs de l'humeur, des antidépresseurs, des benzodiazépines et des somnifères. Une autre indication des stabilisateurs de l'humeur est le traitement du trouble schizo-affectif, dont 18% des patients de notre étude souffraient.

L'utilisation de **bipéridène** (Akineton®) est fréquente (44% chez les patients traités par un seul neuroleptique typique). Des 8% des patients sous association de neuroleptiques typiques, 53% étaient sous **bipéridène** (Akineton®). Le pourcentage de patients traités par **bipéridène** (Akineton®) est plus élevé en cas d'association de neuroleptique typique que lors de l'usage d'un seul neuroleptique typique. Enfin, parmi les 9% de patients sous association de neuroleptiques atypiques, 25% étaient sous **bipéridène** (Akineton®).

a) Changement de traitement :

Pendant la durée de l'étude (une année) près du quart des 253 patients a subi des changements soit au niveau des neuroleptiques principaux (**15%**), ou du neuroleptique secondaire (**8%**). Par contre, la proportion de patients sous association de neuroleptiques reste stable (**30 vs. 32%**) durant l'année. Ces résultats portant sur les changements de neuroleptiques ne se retrouvent pas dans la littérature, ce qui empêche toute comparaison.

Les patients ayant eu des changements de traitement neuroleptique sont plus compliants que ceux qui n'ont pas eu de changements (**79% vs 39%**). Ils ont été légèrement plus hospitalisés par le passé (médiane des hospitalisations : 5 vs 4), mais surtout durant la période d'étude

(62% vs 30%) et pour une durée médiane plus longue (30 jours vs 19 jours). On observe également que les patients ayant été traités avec une association de neuroleptiques durant la période d'études sont des patients qui ont été plus souvent hospitalisés dans le passé (médiane des hospitalisations : 6 vs 3), durant la période d'étude (50% vs 29%) et pour une plus longue période médiane (30 jours vs 17 jours). Ils sont aussi légèrement moins compliants (70% vs 74%). Là aussi, nous n'avons pas trouvé de données similaires dans la littérature. Ces résultats sont plutôt logiques, ils témoignent du fait que les changements ou l'association de neuroleptiques interviennent en conséquence à des difficultés conduisant à des réhospitalisations (réponse insuffisante au traitement ou non-compliance).

Des données fiables manquent pour formuler un guide spécifique pour une polypharmaco-thérapie antipsychotique. En général, les combinaisons de neuroleptiques devraient être réservées aux patients qui ont insuffisamment répondu à des traitements monothérapeutiques avec de multiples neuroleptiques atypiques, dont la **clozapine** (Léponex®) (Stahl 1999, Miller et al. 1999). Cependant, certains patients ne veulent pas courir le risque potentiel d'une agranulocytose ou se soumettre aux fréquentes prises de sang que nécessite la prise de **clozapine** (Léponex®). **Après des essais** de monothérapie avec trois nouveaux agents atypiques, ces patients peuvent être candidats pour un traitement neuroleptique combiné. **Au cours** de la phase de transition entre un neuroleptique atypique et un autre, certains patients montrent une amélioration de leurs symptômes pendant la période où les deux médicaments se superposent, puis se dégradent de nouveau après la diminution et l'interruption de la première médication. Cette situation illustre la seconde indication possible pour une polypharmaco-thérapie: lorsque cela se produit, le neuroleptique interrompu peut être réintroduit et le patient réévalué avec cette combinaison.

Toutefois, lorsque c'est possible, le clinicien doit nécessairement procéder à des ajustements du dosage du nouveau médicament et augmenter la fréquence des visites cliniques dans la perspective de prescrire au patient un dosage adéquat de la nouvelle médication. Faute de quoi le patient risque d'être considéré comme non répondeur au traitement avec la nouvelle médication sans avoir bénéficié d'un véritable essai thérapeutique (pour une discussion plus détaillée des stratégies de passage d'une médication à une autre, voir Weiden et al. (1997)). **La dernière indication** possible pour un traitement neuroleptique combiné est celle des patients psychotiques en phase aiguë, manifestement agités ou agressifs. Plutôt que d'ajouter régulièrement à un neuroleptique atypique des doses standards de neuroleptique traditionnel,

il est préférable de prescrire les doses nécessaires d'un neuroleptique traditionnel injectable et d'augmenter progressivement le dosage standard quotidien du neuroleptique atypique (Crismon et al 1999). Pour le traitement aigu de l'agitation ou de l'agression, le **clonazépam** (Rivotril®) injectable peut être considéré comme une alternative au neuroleptique (Ereshesky 1999, Ereshesky 1996). Lorsqu'on envisage un traitement combiné, il faut choisir des neuroleptiques avec des profils pharmacodynamiques différents dans le but d'augmenter la probabilité, du moins théorique, que le patient voie une réduction de ses symptômes avec un minimum d'effets secondaires. L'addition de faibles doses de **rispéridone** (Risperdal®) ou de **sulpiride** (Dogmatil®) à la **clozapine** (Léponex®) est un exemple de combinaison ayant montré un bénéfice dans de petites études (Henderson et al 1996, Shiloh et al 1997).

Lorsque c'est possible, les doses des agents respectifs devraient être maintenues aussi basses que possible pour réduire la possibilité d'effets secondaires. Lorsque les doses doivent être augmentées, cela devrait être fait avec prudence pour contrôler d'éventuels effets secondaires tout autant que la diminution des symptômes.

Il n'existe pas de définition précise du temps nécessaire à un traitement neuroleptique combiné pour qu'il se produise une amélioration clinique, mais on recommande généralement de traiter les patients au minimum 4 à 6 semaines avant d'évaluer leur réponse à ce régime. Il est cependant important de ne pas poursuivre un traitement combiné avec les patients qui ne réagissent pas mieux qu'avec une monothérapie. Pour cette raison, on recommande de recourir aux échelles symptomatiques (par ex. BPRS, PANSS afin d'évaluer leurs réponses (Miller et al. Rush et al 1999).

Si un patient n'a pas manifesté même une amélioration partielle de ses symptômes après 8 à 12 semaines de traitement combiné, avec dosages plasmatique, il faut supprimer un des agents. Un autre problème peut se poser: celui de savoir jusqu'à quel point le clinicien accepte que le bénéfice optimal (même lors de réponse partielle) a été obtenu avec le régime pharmacologique disponible. Le recensement systématique des mesures spécifiques des symptômes positifs et négatifs et de l'évaluation de la fonction cognitive peut aider à identifier les patients qui bénéficient de ce type d'interventions (Miller et al. Rush et al. 1999). Si un patient a répondu de manière incomplète à une série de traitements différents, polypharmaco-thérapie neuroleptique incluse, il faut considérer la possibilité de lui réadministrer le régime pour lequel les observations ont montré le meilleur effet sur ses symptômes.

Compte tenu des incitations économiques à obtenir la « Guérison » et à considérer comme prioritaire le traitement des troubles psychotiques, il est facile de comprendre pourquoi la plupart des produits en développement dans la psychose ne visent qu'un seul mécanisme pathologique et cherchent à être la thérapeutique principale de cette maladie.

En réalité, on pense qu'il est plus que simpliste de vouloir concevoir les psychoses comme étant le produit de mécanismes pathologiques singuliers. Les troubles comme la schizophrénie, le trouble schizoaffectif ont non seulement des caractéristiques psychotiques, mais aussi des dimensions comportementales, thymiques, cognitives ou même **neurodégénératives**.

Il est difficile d'admettre que des troubles aussi complexes puissent être traités de manière satisfaisante à l'aide d'un simple produit doué d'un seul mécanisme pharmacologique.

Comment, par exemple, une seule substance pourrait-elle soigner simultanément dans la schizophrénie les symptômes positifs, négatifs et cognitives et thymiques, enrayer la **neurodégénérescence** et réparer les anomalies **neurodéveloppementales** ?

Les patients schizophrènes répondent habituellement à un antipsychotique prescrit en monothérapie, qu'il soit classique ou atypique, avec une amélioration d'au moins 30 à 40% de leurs symptômes positifs au bout d'un mois ou deux de traitement, d'après les évaluations faites à l'aide d'échelles standardisées. Toutefois, si l'on n'obtient pas d'effet thérapeutique à l'intérieur de cette fourchette de grandeur après l'essai adéquat d'un premier antipsychotique (ordinairement un neuroleptique atypique, compte tenu des recommandations actuelles), la plupart des cliniciens optent pour un autre neuroleptique atypique.

Lorsque l'on passe d'un médicament à l'autre, il est prudent de faire un chevauchement des deux produits en diminuant progressivement la posologie de celui qu'on arrête et en augmentant progressivement celle du nouveau. Transitoirement, il y a donc association de deux médicaments, mais ceci est justifié car il faut éviter les effets indésirables et ne pas risquer un effet de rebond à l'arrêt du premier traitement sans pour autant perdre de temps pour l'administration du second. Néanmoins, cette co-administration peut constituer un **vrai piège** car lorsque l'on change de produit, il peut arriver que le patient s'améliore à mi-chemin, conduisant le clinicien à décider de continuer à le traiter avec les deux produits plutôt que d'aller jusqu'au bout du changement.

Ce type de polymédication n'est pas justifié, car d'après **les recommandations actuelles** (American Psychiatric Association, 2004), ce n'est qu'après l'échec de plusieurs traitements

prescrits en monothérapie, incluant la **clozapine** (Léponex®) et les neuroleptiques classiques, que la polymédication à long terme avec deux neuroleptiques atypiques est justifiée.

18. Conclusions

Aujourd'hui, l'on dispose d'un grand choix d'antipsychotiques atypiques et de neuroleptiques classiques. Les experts recommandent, dans leur majorité, l'utilisation d'un seul antipsychotique. On pourrait donc s'attendre à une incidence faible des polymédications et que celles-ci soient réservées en tout dernier recours aux cas les plus graves. Toutefois, la littérature scientifique montre que près d'un quart des patients ambulatoires et la moitié des patients hospitalisés reçoivent deux antipsychotiques en traitement de maintien.

Ceci indique que l'association de deux antipsychotiques est l'une des pratiques les plus utilisées. Malheureusement, elle est aussi la moins bien évaluée de la psychopharmacologie clinique actuelle. Si elle peut parfois rendre service lorsqu' aucun médicament utilisé en monothérapie ne s'est révélé efficace, à l'heure actuelle, rien ne prouve que l'association de deux antipsychotiques amène un « super effet de bien-être » ou « d'éveil ».

Selon la littérature, les neuroleptiques atypiques sont à préférer aux neuroleptiques classiques pour leur meilleur effet sur la symptomatologie négative et sur les cognitions. Quant à l'association de deux, voir plus de neuroleptiques, les directives actuelles proposent d'y avoir recours uniquement de manière très prudente, même lorsque tout le reste a échoué, et seulement après avoir démontré un quelconque avantage. Il en est de même pour un seul neuroleptique atypique à forte dose.

Le recours à une thérapie combinant plusieurs neuroleptiques augmente le risque d'effets secondaires qui doit être pondéré par les bénéfices cliniques potentiels. En pratique, la plupart des patients schizophrènes gardent, jusqu'à un certain point, des symptômes résiduels. Il est parfois difficile pour le clinicien de savoir si le bénéfice amené par un nouveau régime fait que celui-ci mérite d'être poursuivi ou si au contraire, il se trouve confronté à un échec partiel.

Des études contrôlées, relevant des données objectives sur les symptômes et les effets secondaires, sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la tolérance de diverses stratégies de combinaison des neuroleptiques avant de pouvoir les recommander en pratique clinique.

Nous devons relever la discordance entre le pourcentage des patients recevant une polymédication combinée (30% ambulatoires, 50% hospitalisés) vis-à-vis des recommandations des experts.

Les résultats de la recherche sur les dossiers genevois rejoignent ceux de la littérature et exigent, pour l'avenir, de telles recherches.

Finalement, nous sommes conscients du fait que même si ce travail est centré sur une question de psychopharmacologie (l'association de neuroleptiques), cela ne représente qu'une petite partie de l'ensemble du problème bio-psychosocial chez les patients psychotiques.

19. Bibliographie

1. ALEXANDER L, MILLER AL, CRAIG CS. Combination Antipsychotics: Pros, Cons, and Questions. *Schizophrenia Bull*, 2002 ; 28(1) :105-109.
2. APA. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition. *Am J Psychiatry* 2003;161:1-57
3. ARVANTIS LA, MILLER BG. Multiple fixed doses of Seroquel® (quétiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*, 1997; 42 : 233-246.
4. BEASLEY CM, TOLLEFSON G, TRAN P. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 14 : 111-123.
5. BONDOLFI G, DUFOUR H, PATRIS M, MAY JP, BILLETER U, EAP C, BAUMANN P. Risperidone versus Clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia : a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry*, 1998 ; 155 : 499-504.
6. BRENNER HD, DENCKER SJ, GOLDSTEIN MJ. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr bull*, 1990 ; 16 : 551-61.
7. BRUNELLO N, MASOTTO C, STEARDO L, MARKSTEIN R, RACAGNI G. New insights in to the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine . *Neuropsychopharmacology*, 1995 ; 13 :177-213.
8. CHABANNES JP, PORON G, SECHIER P. Neuroleptiques-retard. Une pratique sujette à interrogation. 6ème rencontre franco-maghrébine de psychiatrie, Nice, 3-4-5 avril 1986. *Actual psychiatr*, 1986 ; n° 8 : 48-55.
9. CHEN A. Noncompliance in community psychiatry : A review of clinical interventions. *Hospital and community psychiatry*, 1991 ; 42(3) : 282-387.
10. CHIHIRO I, YASUHI, KUBOTA, MITSUMOTO S. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 1999 ; 53 (suppl.) 35-40.
11. CHILES JA, MILLER AL, CRISMON ML et al. The Texas Medication Alogrithm Project, Development and implementation of the Schizophrenia Alogrithm. *Psychiatr Serv* ,1999 ; 50 : 69-74.
12. Collaborative Working Groupe on Clinical Trial Evaluating the effects of

- antipsychotics on cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 1998 ; 59 (Suppl.)12 : 35-40.
13. COLONNA L, PETIT M, DOLLFUS S. Les neuroleptiques. *Encycl Med Chir, Psychiatrie*, 1986 ; 37860, B 10, 1, 28 p.
 14. COLONNA L, PETIT M, LEPINE JP. *Dictionnaire des Neuroleptiques*, 1989.
 15. VLADIMIR et al. Combined use of resperidone and olanzapine in the treatment of patients with. Resistant schizophrenia: A preliminary case series report (clinical neuro-pharmacology) volume 23, 5 : 284-286.
 16. COVELL NH, JACKSON CT, EVANS AC, ESSOCK SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system : Rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophrenia Bulletin*, 2002 ; 28(1) : 17-29.
 17. CRISMON ML, DORSON PG. Schizophrenia. In : DiPIRO JT, TALBERT RL, YEE GC, et al., editors. *Pharmacotherapy : a pathophysiologie approach*. 4th ed Norwalk (CT). *Appleton & Lange*, 1999 ; 1118-40.
 18. CRISMON ML, TRIVEDI M, PIGOTT TA. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of major Depressive Disorder, et al. The Texas medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication.
 19. DENIKER P, GINESTET D. Les effets psychiatriques des neuroleptiques. *Confront psychiatr*, 1975 ; 13 : 135-53.
 20. ERESHEFSKY L. Pharmacokinetics and drug interactions : update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 1996 ; 57(Suppl.11) : 12-25.
 21. ERESHEFSKY L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry*, 1999 ; 60(Suppl. 10) : 20-30.
 22. FRIEDMAN J, AULT K, POWCHIK P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry*, 1997 ; 42 : 522-3.
 23. HARRIGAN EP, REEVES K. The efficacy and safety of low fixed doses of ziprasidone in schizophrenia. *Presented at NCDEU* : 1997 May : Boca Raton. Florida.
 24. HENDERSON DC, GOFF DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry*, 1996 ; 57 : 395-397.
 25. HENDERSON DC, NASRALLAH RA, GOFF DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia : safety, clinical efficacy, and

- predictors of response. *J Clin Psychiatry*, 1998 ; 59 : 585-8.
26. ITO C, KUBOTA Y., SATO M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with Schizophrenia. *Psychiatry and Neurosciences*, 1999 ; 53(Suppl) : S35-S40.
 27. JOHNSON DA, WRIGHT NF. Drug prescribing for schizophrenic out-patients on depot injections : reapeat survey over 18 years. *Br j psychiatry*, 1990 ; 156 : 827-34.
 28. KANE J, HONIGFELD G, SINGER J, and the Clozaril Collaborative Study Group, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 1990 ; 47 : 189-90.
 29. KAPUR S. A new framework for investigating antipsychotic action in humans : lessons from PET imaging. *Mol psychiatry*, 1998 ; 3 : 135-40.
 30. KIIIVET RA, LLERENA A, DAHL ML, ROOTSLANE L, VEGA JS, EKLUNDH T, SJOQVIST F. Patterns of drug treatment of schizophrenic patients in Estonia, Spain and Sweden. *Br J Clin Pharmacol*, 1995 ; 40 : 467-476.
 31. KINON BJ, LIEBERMAN JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 1996 ; 124 : 2-34.
 32. LIDDLE PF. The multidisciplinary phenotype of schizophrenia. Symposium entitled : Schizophrenia in the molecular age. *American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting*, 1999 May 19; Washington, DC.
 33. McCARTHY RH, TERKELSEN KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 1995 ; 28 : 61-3.
 34. McGUIRE PK, QUESTED DJ, SPENCE SA, et al. Pathophysiology of “positive” thought disorder in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1998 ; 173 : 231-235.
 35. MELISSA et al. Combination antipsychotics : what is the evidence ? *The journal of informed pharmacotherapy*, 2000 ; 2 : 300-305.
 36. MELTZER HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol*. 2004 ;4 : 53-7.
 37. MILLER AL, CHILES JA, CHILES JK, et al. The TMAP schizophrenia algorithms! *J Clin Psychiatry*. In press.
 38. PEACOCK L, GERLACH J. Clozapine treatment in Denmark. Concomitant psychotic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin psychiatry*, 1994 ; 55 : 44-49.
 39. POVLSEN JH, NORING U, FOG R, et al. Tolerability and therapeutic effect of

- clozapine. *Acta Psychiatry Scandinavia*, 1985 ; 71 : 176-85.
40. PROCYSHYN RM, KENNEDY NB, TSE G, THOMPSON B. Antipsychotic polypharmacy : a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry*, 2001, vol 46 : 334-339.
 41. Psychopharmacology of antipsychotics Stephan M .Stahl 1999.
 42. RITTMANNBERGER H, MEISE U, SCHAUFLINGER K, HORVATH E, DONAT H, HINERHUBER H. Polypharmacy in psychiatric treatment. Patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *Eu Psychiatry*, 1999 Mar ; 14(1) : 33-40.
 43. RUSH AJ, RAGO WV, CRISMON ML, et al. Medication treatment for the severely and persistently mentally ill ; The Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry*, 1999 ; 60 : 284-91.
 44. SATTERLEE W, DELLVA MA, BEASLEY C. et al. Effectiveness of olanzapine in long-term continuation treatment. *Presented at NCDEU*, 1997 May : Boca Raton. Florida.
 45. SCHMIDT LG, LAMMERS V, STOCKEL M, MULLER-OERLINGHAUSEN B. Recent trends in prescribing psychotropic drugs at a psychiatric university hospital (1981-84). *Pharmacopsychiatry*, 1988 ; 21 : 126-30.
 46. SCHMIDT LG, NIEMEYER R, MULLER- OERLINGHAUSEN B. Drug prescribing pattern of a psychiatric university hospital in Germany. *Pharmacopsychiatry*, 1983 ; 16 : 35-42.
 47. SEEGER TF, SEYMOUR PA, SCHMIDT AW, et al. Ziprasidone (CP,88,059) : a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp ther*, 1995 ; 275 : 101-13.
 48. SHILOH R, ZEMISHLANY Z, AIZENBERG D, RADWAN M, SCHWARTZ B, DORFMAN-ETROG P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 1997 ; 171 : 569-573.
 49. SMALL JG, HIRSCH SR, ARVANITIS LA ,et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high and low dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Groupe. *Arch Gen Psychiatry*, 1997 ; 54(6) : 549-57.
 50. STAHL SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *Journal Clin Psychiatry*, 1999 ; 60 (Suppl. 10) : 31-41.
 51. STAHL, SM. Psychopharmacologie essentielle 2^{ème} titrage 2002.
 52. TIBALDI G, MUNIZZA C, BOLLINI P, et al. Utilization of neuroleptic drugs in

- Italian mental health services: a survey in Piedmont. *Psychiatr Serv*, 1997 ; 48 : 213-7.
53. TOGNONI G. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1999 ; 55(9) : 685-690.
 54. TYSON SC, De VANE CL, RICH SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry*, 1995 ; 152 : 1401-2.
 55. VOIROL P, ROBERT PA, MEISTER P, OROS L, BAUMANN P. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital. *Pharmacopsychiatry*, 1999 ; 32 : 29-37.
 56. WANG PS, WEST JC, TANIELIAN T, PINCUS HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull*, 2000 ; 26 : 451-457.
 57. WARING EW, DEVIN PG, DEWAN V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination (Letter). *Can J Psychiatry*, 1999 ; 44 : 189-90.
 58. WEIDEN P, AQUILA R, DALHEIM L. Safety of olanzapine crossover for stable outpatients with schizophrenia. *Presented at NCDEU*, 1997 May ; Boca Raton, Florida.
 59. WEIDEN PJ, CASEY DE. "Polypharmacy" : Combining antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Journal of Practical and Behavioural Health*, 1999 july : 229-233.
 60. WEIDEN PJ, AQUILA R, DALHEIM L, et al. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 1997 ; 58(Suppl.)10 : 63-72.
 61. WEISSMAN E. Antipsychotic prescribing practices in the VA–New York Metropolitan region. *Schizophrenia Bulletin*, 2002 ; 28(1) : 31 – 42.
 62. WILLIAMS CL, JOHNSTONE BM, KESTERSON J, JAVOR KA, SCHMETZER AD. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia. *Medical care*, 1999 ; 37 (4) : AS81-AS86.
 63. WILSON WH, BAN TA, GUY W. Pharmacotherapy of chronic hospitalized schizophrenies : prescription practices. *Pharmacopsychiatry*, 1985 ; 14 : 75-82.
 64. ZIMBOFF DL, KANE JM, TAMMINGA CA. Sertindole Study Group. et al. Controlled. dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am Journal Psychiatry*, 1997 ; 154 : 782-91.

