

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2021

N° 81

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État  
Mention D.E.S. de Psychiatrie

PAR

**Jeanne METTAUER**  
Née le 2 août 1992 à Colmar

**PRESCRIRE EN PSYCHIATRIE :**  
**UNE ANALYSE DES PRATIQUES ET INFLUENCES**  
**UNE REFLEXION SUR NOS PRESCRIPTIONS**

Président du jury : Professeur Fabrice BERNA  
Directeur de thèse : Docteur Hervé JAVELOT





1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séjamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03    Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01    Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01    Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01    Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02    Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03    Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03    Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01    Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03    Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02    Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02    Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02    Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02    Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01    Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01    Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02    Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01    Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02    Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil    HC = Hôpital Civil    HP = Hôpital de Hautepierre    PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNTSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PALLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac. de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>	
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05	Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC		
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP		

---



MO135	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCOQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc: CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---



**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Inteme) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
 BOURJIAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

**FAC :** Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*





Je souhaiterais dédier cette Thèse aux personnes suivantes,

A mon Erwannou,

A ma Moune-Moune,

A mes sœurs, Marikili et Zazou,

A ma nièce, Aliénor, mon « petit Poulet »,

A ma Mamama,

A mon Papap,... J'aurais tant souhaité que tu sois là...

Et enfin à mon Pioupiou, qui m'a accompagnée au quotidien durant ces derniers mois de travail, les plus intenses... J'espère que je ne t'aurai pas traumatisé(e) avant l'heure...

Je vous aime tellement...



## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Fabrice BERNA, Président du Jury.**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vous avez été l'un des premiers à me soutenir dans ce sujet et à me conforter concernant son intérêt. Je vous remercie vivement pour votre aide, sollicitée à plusieurs reprises, et jamais refusée. Je tiens également à vous remercier pour votre écoute s'agissant de mon premier sujet de thèse, des doutes qui en ont résulté, et pour votre soutien dans le choix de mon sujet définitif. Merci également pour votre aide dans la création du questionnaire ayant servi de support principal à mon travail, pour vos conseils avisés sur l'organisation de l'agenda du travail de thèse, ainsi que pour votre réactivité et vos encouragements au cours des dernières étapes, souvent les plus difficiles, de ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et ma considération la plus respectueuse.

### **A Monsieur le Professeur Gilles BERTSCHY**

Vous m'avez accordé l'honneur d'accepter de juger de mon travail de thèse avec la disponibilité bienveillante qui vous caractérise en votre qualité d'Universitaire. Votre présence au sein de mon jury de thèse signifiait beaucoup pour moi, à la fois en raison de votre intérêt et de votre expertise de la psychopharmacologie, mais également en tant que le premier de mes Maîtres dans le cursus de mon internat. Je vous remercie ainsi de m'avoir accueillie dans votre service pour mon tout premier semestre d'internat et de m'avoir alors confortée dans mon choix de la Psychiatrie, en affirmant que j'avais ma « place ici, qu'il n'y avait pas eu d'erreurs de casting ». Veuillez donc trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de ma sincère considération pour votre savoir.

### **A Monsieur le Docteur Sylvain LEMOINE**

En dépit de ma demande tardive, vous avez accepté sans aucune hésitation de juger de mon travail de thèse en prenant part à ce jury. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service en tant qu'externe à l'époque, et de m'avoir alors guidée, sans m'y pousser, vers le choix de la Psychiatrie. Acceptez également l'expression de ma gratitude pour vos précieux conseils sur l'ouverture de mon sujet de thèse et votre orientation vers la bibliographie analytique qui apporte une profondeur supplémentaire à mon travail. Pour toutes ces raisons, votre présence au sein de ce jury m'était chère. Je souhaitais être sûre d'être en mesure de vous présenter une réflexion de qualité suffisante avant de vous solliciter, d'où ma demande tardive. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance pour m'avoir accordé votre confiance et votre considération en tant que future consœur. Enfin, un grand merci pour votre bienveillance et votre humanité à mon égard au cours des dernières semaines écoulées.

### **A Monsieur le Professeur Pierre VIDAILHET**

Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt sincère porté à mon travail, ainsi que pour votre sollicitude à mon égard dans ma condition actuelle, à laquelle vous n'êtes pas resté insensible, et qui vous a poussé à solliciter auprès de l'administration de la Faculté la possibilité d'apporter des compléments à mon manuscrit en aval de ma soutenance si cela devait s'avérer nécessaire. Vous avez mesuré l'importance que j'accordais à l'approfondissement et à la qualité du travail de thèse, tout en me rappelant avec bienveillance les priorités humaines que l'on peut avoir tendance à oublier. Recevez ici toute ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Hervé JAVELOT**, Directeur de Thèse.

Quelques lignes ne suffiront pas à t'exprimer toute ma gratitude. Je tiens tout d'abord à te remercier de m'avoir suivie pendant presque une année sur un premier sujet que j'ai finalement abandonné. Cela ne t'a en rien poussé à « m'abandonner » également ; bien au contraire, tu n'as pas hésité une seule seconde à me suivre et à me soutenir dans mon deuxième projet, qui a fini par prendre la forme de ce travail de thèse, qui me rend si fière aujourd'hui. Je te remercie pour la finesse de ta guidance, qui, tout en me donnant des aides et conseils concrets (notamment sur la recherche bibliographique), n'est jamais allée aux devants de mon travail et de ma propre réflexion. Cela me permet aujourd'hui de présenter le fruit de mon travail personnel, pour lequel je n'imaginai pas avoir les ressources nécessaires. Merci également d'avoir accepté de m'accompagner jusqu'au bout de chaque idée, y compris les moins pragmatiques, celles menant à une réflexion plus globale, quasi philosophique, auxquelles je tenais tant, et que tu auras su étoffer par ton ouverture d'esprit, en bon Humaniste que tu es. Merci pour ta disponibilité, pour ton coaching, pour tes encouragements et ta foi en moi. Merci de m'avoir fait rire au cours de chaque entrevue malgré mon stress et d'avoir, d'une certaine manière, avouons-le, « fait ma thérapie » durant ces deux années-et-demi ! Je ne te recommanderai jamais assez comme directeur de thèse, pharmacien, collègue de réflexion et... ami.

A l'ensemble des médecins ayant accepté de prendre le temps de répondre à mon questionnaire, bien plus long que ceux habituellement associés aux travaux de thèse.

Remerciements également tout particuliers aux médecins qui se sont rendus disponibles pour répondre à l'ensemble du questionnaire, ainsi que pour me recevoir en entretien individuel.

Au Docteur Guillaume Meyer, pharmacien à l'EPSAN et collègue d'Hervé, pour sa relecture de mon questionnaire et ses commentaires avisés.

A Max, dont les prescriptions de Neuleptil® m'ont inspiré le sujet de ma thèse. ^^ J'ai d'ailleurs été désolée d'apprendre l'arrêt prochain d'une partie de sa production...pas celle de la solution buvable, heureusement !

A Julie, qui m'a consacré du temps pour un sujet que je n'ai finalement pas poursuivi, et qui m'a rassurée quant à la faisabilité de mon sujet final.

Aux médecins que j'ai rencontrés lors de mes différents stages, ainsi qu'aux équipes soignantes et à l'ensemble du personnel hospitalier, qui ont contribué, non seulement à l'enrichissement intellectuel, mais aussi à l'expérience humaine, que constitue chaque stage d'internat, et qui auront ainsi participé à la construction du médecin que je serai.

A ma Mounette, ma Maman, qui aura toujours tout donné et sacrifié, même ce qu'on ne lui demandait pas, pour nous, ses Filles. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, et qui a participé à former la personne que je suis devenue. Merci d'avoir toujours éveillé ma curiosité intellectuelle, de m'avoir accompagnée à chaque cours de violon, chaque concert, chaque répétition et représentation du théâtre. Merci de m'avoir toujours incitée à donner le meilleur de moi-même tout en me répétant que j'en étais capable. Merci d'avoir toujours cru en moi tout au long de mes études de Médecine. Merci pour ta présence, d'être venue à chaque veille d'examens, de m'avoir cuisiné des steaks et des pâtes pour me donner force et endurance, de m'avoir accompagnée jusque devant les salles d'examens, avant de faire les 100 km de route pour aller travailler, puis refaire le chemin inverse pour revenir le soir-même. Merci pour la relecture de ce travail qui clôture tout ce parcours. Merci pour l'éducation que tu m'as donnée, pour m'avoir appris à être à l'écoute et respectueuse de mon prochain, ce qui a été à l'origine des qualités qui ont toujours été appréciées par mes collègues dans les services dans lesquels je suis passée. Merci de m'aider dans tout ce que j'entreprends ma Mounette, même si parfois, le seul moyen de m'aider, c'est juste de m'aimer. Merci pour tout ma Moune-Moune, je ne saurais comment t'exprimer toute la gratitude et l'amour que je ressens.

A ma grande-sœur Marikili, « qui lit », et qui, dès mon plus jeune âge, m'a amenée vers la lecture (dont celle des meilleurs des livres... Harry Potter !). Bien que dans ton Monde, tu as toujours été présente, à m'aimer profondément et à m'accompagner à ta manière. Merci du fond du cœur pour la fierté dénuée de toute envie que tu as toujours exprimée envers moi et qui aura participé à me donner le courage dont j'avais tant besoin tout au long de ce parcours. Merci pour la traduction anglaise du résumé de ce travail.

A ma grande-sœur Zazou, tu as toujours été un exemple pour moi. Je t'ai toujours admirée, bien entendu dès qu'il s'agissait des études, pour ton sérieux, ton intelligence et ta méticulosité, mais également pour ta droiture, ta dignité et tes qualités humaines. Merci pour tes conseils et tes encouragements tout au long de mes études, ainsi que pour la relecture de ce travail qui y apporte un terme. Merci de m'avoir maternée, inspirée, mais également accompagnée, guidée et poussée.

A mon Papap, dont j'ai toujours admiré la curiosité intellectuelle et la volonté de fer, et qui m'a appris que la réussite vient avec le travail et l'acharnement. Merci de m'avoir transmis la valeur des études et ce goût du dépassement de soi. Je ne serais pas arrivée au bout de ces difficiles et longues études sans cela. Merci également pour tes prières qui m'accompagnaient avec force à chaque examen, et merci pour ta foi en moi, qui n'a jamais failli. Tu me manques tellement mon Papap ; cette thèse représente l'accomplissement dont j'aurais tant souhaité que tu sois témoin. Je sais que tu es là et que tu seras plus que jamais présent à mes côtés au moment de ma soutenance et de ma prestation de serment.

A ma Mamama, merci pour tes encouragements et tes prières, même si moins sérieuses et disciplinées que celles de Papap. Merci surtout pour tes bons Tupperware, qui m'ont accompagnée durant toutes mes études, et, à leur manière, nourrie d'amour et de force.

A mon « petit Poulet », Aliénor, ma nièce, merci pour tes sourires et tes câlins qui me réchauffaient le cœur au courant de ces dernières semaines. Merci de faire le clown et de me faire rire.

A ma Clairette, amie et coloc' de mon cœur, pour m'avoir supportée malgré mon anxiété et avoir été une des premières à me soutenir dans mon choix de la Psychiatrie. Merci pour ton soutien et ton aide tout au long de ces 6 années de Médecine, alors que tu avais toi-même autre chose à faire... Je garderai à jamais le souvenir de notre colocation, qui a vu naître notre amitié... Et même si les événements devaient tenir nos chemins éloignés pour un temps, je sais que l'on se retrouvera toujours avec la même tendresse, la même affection et le même respect.

A ma Gaëlle, merci de m'avoir confirmé que j'avais le droit de me réserver du temps pour ma thèse, que c'était normal et qu'il fallait que je puisse me montrer égoïste. Merci également pour tes nombreux encouragements et ta foi en moi et en ma capacité à produire un travail de qualité, qui, venant d'une personne si brillante, avait d'autant plus de valeur.

A ma Florianou, petit soleil, merci pour ton sourire et ta chaleur qui illuminent la vie des gens, et qui ont notamment illuminé la mienne pendant les dernières années de Médecine dont la D4 et la préparation des ECN. Merci pour tes encouragements.

Merci à toutes les trois, pour les soirées révisions ECN qui se transformaient à la fin en soirées entre amies, parce que ça fait du bien et que ça permet de continuer.

Merci également à Oz pour son offre de relecture et pour m'avoir poussée à finir mon travail à un moment où ça devenait vraiment difficile.

A Anninou, Mich-Mich et Julien.

A Cyril, « Tatus' », « Papa », merci pour ton soutien au cours de mon tout premier semestre d'internat, pour ton amitié qui m'est chère, d'être mon « double HY » et pour ton soutien moral au cours des derniers mois de travail de thèse.

A mes Girls, Mylène, Pauline et Elodie (en plus de Clairette), sans qui la P1 aurait vraiment été morose et qui m'ont appris que les plus belles amitiés pouvaient justement naître dans l'adversité...et se poursuivre au courant de belles soirées Tapas !

A mes Freschi, qui me connaissent depuis tant d'années et qui auront continué à m'accompagner à distance, à m'aimer et à me solliciter pour les soirées et week-ends, même s'ils savaient qu'il y avait de fortes probabilités pour que je leur réponde que je ne pouvais pas. Merci pour votre compréhension et votre amitié sans faille.

A Antoine, Wacki, Charles-Henri, Bastien et Charles.

A Marine, Claire et Agathe.

A ma promo de psy, « amis de la psychanalyse et du pad-thaï » et colocataires de CFP. Merci à Fiona que j'ai bombardée de questions concernant les démarches administratives de la thèse au courant des dernières semaines. Merci à Kate pour le soutien mutuel entre « internes à la traîne ».

A Agnès, pour les séances de sons qui m'ont offert l'opportunité de me recentrer sur moi-même, ce dont j'avais besoin pour entreprendre le début du travail d'analyse puis de rédaction.



A mon père, merci pour ta participation financière importante et les nombreuses impressions papiers tout au long de mes études, ainsi que pour ton soutien pour l'organisation d'un pot pour célébrer cet achèvement dans le contexte particulier actuel. Même si tu étais absent au courant de ces longues années d'études, j'espère que tu as également cru en moi à ta manière, et qu'aujourd'hui tu es fier de moi...

Enfin, à Erwannou, mon Namoureux, comment t'exprimer tout ce que je ressens ? Merci pour ta présence à mes côtés depuis bientôt 12 ans. Merci de m'avoir accompagnée toutes ces années, tu ne savais pas dans quoi tu t'embarquais quand tu m'as invitée pour la première fois, en Terminale... Tu es resté présent, à me soutenir au quotidien, à m'aider à porter mon stress et mon angoisse, quand bien même tu ne les comprenais pas, et c'est en cela que ton soutien m'est si précieux. Tu as accepté ce que je suis et ce que je faisais, alors que cela ne faisait pas partie de ton fonctionnement. Tu as réussi à me faire rire et tu m'as appris à dédramatiser et à prendre du recul. Par ailleurs, tu n'as jamais cessé de croire en moi et en ma réussite future. Te savoir fier de mes accomplissements est pour moi un trésor inestimable, car en plus de tout ton amour, ta tendresse, ton amitié et ton soutien, si importants pour moi et au sein d'un couple de façon générale ; la fierté, le respect et la considération de l'Autre sont le socle de notre avenir. Notre avenir qui ne fait que commencer, avec l'arrivée prochaine de notre Pioupiou... Je t'aime mon Petit Prince !



## **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>27</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>27</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>27</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>28</b>
<b>PROLOGUE .....</b>	<b>29</b>
<b>I.    DEFINITION D'UN PSYCHOTROPE.....</b>	<b>29</b>
<b>II.   PSYCHOTROPE N'EST PAS SYNONYME DE MEDICAMENT.....</b>	<b>31</b>
<b>III.  LA PSYCHOPHARMACOPEE MODERNE .....</b>	<b>32</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>37</b>
<b>PARTIE UN : PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES .....</b>	<b>41</b>
<b>I.    ETAT DES LIEUX DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES .....</b>	<b>41</b>
<b>A.   PRATIQUES DE PRESCRIPTION PAR CLASSE MEDICAMENTEUSE .....</b>	<b>42</b>
1.  Pratiques de prescription des psychotropes.....	42
a.  Tendance à la polythérapie des psychotropes.....	42
b.  Prescriptions hors AMM et non-respect des recommandations.....	44
c.  Fréquence de prescription par classe.....	44
d.  Voies d'administration .....	44
2.  Pratiques de prescription des antipsychotiques .....	45
a.  Classe la plus fréquemment prescrite.....	45
b.  Troubles traités par antipsychotiques.....	45
c.  Prescription des antipsychotiques en polythérapie.....	46
d.  Prescription des antipsychotiques au-delà des doses recommandées.....	48
e.  Fréquence de prescription par molécule .....	50
f.  Association au long cours à des antiparkinsoniens.....	51
3.  Pratiques de prescription des antidépresseurs.....	52
a.  Remarques générales sur la prescription de la classe des antidépresseurs .....	52
b.  Fréquence de prescription par molécule .....	53
c.  Coprescription avec d'autres psychotropes.....	54
d.  Prescription des antidépresseurs à doses inadéquates .....	55
4.  Pratiques de prescription des régulateurs de l'humeur.....	55
a.  Fréquence de prescription de la classe .....	56
b.  Fréquence de prescription de la classe par groupe diagnostic.....	56
5.  Pratiques de prescription des anxiolytiques .....	58
a.  Généralités de prescription.....	58
b.  Molécules très fréquemment associées à d'autres molécules .....	58

c.	Les effets secondaires inquiétants .....	59
d.	Très grande fréquence des prescriptions hors AMM et mésusage des anxiolytiques..	60
e.	Un mal nécessaire .....	62
f.	Fréquence de prescription par molécule .....	63
6.	Pratiques de prescription des hypnotiques.....	63
B.	PRATIQUES DE PRESCRIPTION PAR INDICATION.....	64
1.	Pratiques de prescription dans la psychose et la schizophrénie.....	64
a.	Classes et molécules utilisées dans les troubles psychotiques .....	64
b.	Prescription des Neuroleptiques d'Action Prolongée (NAP).....	65
2.	Pratiques de prescription dans les troubles de l'humeur .....	66
a.	Dans la dépression.....	66
b.	Dans le trouble bipolaire .....	68
3.	Pratiques de prescription dans les troubles de la personnalité.....	73
4.	Les prescriptions « si besoin ».....	74
C.	CONCLUSION DE LA REVUE DE LA LITTERATURE.....	76
<b>II.</b>	<b>L'ETUDE : PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES PAR LES PSYCHIATRES</b>	
<b>ALSACIENS</b>	.....	<b>78</b>
A.	PRESENTATION DE L'ETUDE .....	78
B.	CAS CLINIQUE 1 .....	81
C.	CAS CLINIQUE 2 .....	117
D.	CAS CLINIQUE 3 .....	160
1.	Analyse détaillée .....	161
2.	Grandes tendances.....	171
E.	CAS CLINIQUE 4 .....	173
F.	CAS CLINIQUE 5 .....	221
<b>PARTIE DEUX : INFLUENCES ET SYMBOLIQUES DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES</b>	.....	<b>247</b>
<b>I.</b>	<b>FACTEURS INFLUENCANT NOS PRATIQUES DE PRESCRIPTION</b> .....	<b>247</b>
A.	FACTEURS D'INFLUENCE DIRECTS : Ou le Médecin, psychiatre et ce qui le définit .....	249
1.	Positionnement/philosophie médicale .....	249
2.	Les habitudes du médecin.....	251
3.	La formation initiale du médecin .....	252
4.	L'expérience professionnelle personnelle.....	253
5.	L'âge du médecin.....	254
B.	FACTEURS D'INFLUENCE INDIRECTS.....	255
1.	Influence de nos confrères.....	255
a.	Influence générale de nos confrères.....	255

b.	Influence de la présence de certains confrères, centres experts ou consultations spécialisées .....	256
2.	Influence du lieu et du type d'exercice .....	257
a.	Influence du type d'exercice .....	257
b.	Influence du pays d'exercice .....	258
3.	Facteurs d'influence liés au patient .....	259
a.	Influence de la clinique et de l'histoire du patient.....	259
b.	Influence de l'attitude du patient vis-à-vis des traitements psychotropes .....	260
c.	Influence du souhait du patient .....	262
C.	FACTEURS D'INFLUENCE AUTOUR DU MEDICAMENT LUI-MEME.....	263
1.	Facteurs d'influence directs : l'influence du rapport bénéfice/risque et des propriétés pharmacologiques supposées.....	263
2.	Facteurs d'influence indirects .....	264
a.	Influence du cadre réglementaire et du spectre judiciaire .....	264
b.	Influence des stocks médicamenteux .....	266
c.	Influence de la disponibilité des traitements et galéniques .....	267
d.	Influence du coût des traitements .....	269
e.	Influence de la littérature médico-scientifique et des recommandations.....	269
f.	Influence de la nosographie .....	274
g.	Influence de l'industrie pharmaceutique .....	275
D.	CONCLUSION CONCERNANT LES FACTEURS D'INFLUENCE.....	280
<b>II.</b>	<b>REPRESENTATIONS ET SYMBOLIQUES DES PSYCHOTROPES ET DE LEUR PRESCRIPTION ....</b>	<b>281</b>
A.	LES REPRESENTATIONS QUE SE FONT LES PSYCHIATRES DES PSYCHOTROPES .....	281
1.	Croyances reposant sur une justification pharmacobiologique erronée ? .....	281
2.	Attribution d'effets supplémentaires sans justification pharmacobiologique pré-existante .....	284
3.	Le pouvoir de la croyance du médecin...et ses conséquences.....	288
4.	Les croyances parfois erronées du médecin peuvent également concerner son patient .....	291
B.	REFLEXION SUR L'ACTE DE PRESCRIPTION .....	292
1.	La signification du geste de la prescription .....	293
2.	Impact de la prescription médicamenteuse sur la prise en charge psychothérapique ..	295
3.	Le concept de « médecin-médicament » .....	300
4.	Prescrire ou ne pas prescrire ? .....	303
a.	L'évolution des pratiques .....	303
b.	L'aspect immuable de la prescription .....	304
c.	Le cas particulier (de la névrose) et des troubles de la personnalité.....	306

<b>CONCLUSION</b> .....	309
<b>ANNEXE</b> .....	313
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	345

## **LISTE DES FIGURES**

Figure n°1 : Algorithme décisionnel – Options thérapeutiques en cas de non-réponse ou de réponse partielle à un traitement antidépresseur initial dans le trouble dépressif caractérisé - WFSBP(80).

Figure n°2 : Stratégies de 2<sup>ème</sup> ligne en cas de réponse partielle au traitement initial d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

Figure n°3 : Stratégies de 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'absence de réponse au traitement initial d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

Figure n°4 : Stratégies de 3<sup>ème</sup> ligne en cas de réponse partielle au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

Figure n°5 : Stratégies de 3<sup>ème</sup> ligne en cas d'absence de réponse au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

Figure n°6 : Stratégies de 4<sup>ème</sup> ligne du traitement d'un épisode dépressif caractérisé proposées par les experts - AFPBN(96).

Figure n°7 : Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique - AFPBN(141).

Figure n°8 : Vue d'ensemble sur le risque global de malformations des agents antiépileptiques - Rapport ANSM sur les antiépileptiques au cours de la grossesse du 24/04/2019(171).

Figure n°9 : Représentation schématique des principaux facteurs d'influence, directs et indirects, pour le psychiatre-prescripteur.

Figure n°10 : Courbes de concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps pour l'administration orale de Zaleplon 10 mg, Zolpidem 10 mg et Zopiclone 7,5 mg, avec des doses choisies sur la base des doses initiales cliniques conventionnelles (figure modifiée d'après Drover, 2004(221)).

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau n°1 : Médicaments recommandés en cas de changement de traitement antidépresseur - AFPBN(96).

Tableau n°2 : Molécules recommandées par les experts dans l'indication de potentialisation du traitement antidépresseur - AFPBN(96).

Tableau n°3 : Molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie et de l'hypomanie - AFPBN(141).

Tableau n°4 : Classification de tératogénicité des traitements communément utilisés dans le trouble bipolaire proposée par la US Food and Drug Administration (FDA) - CANMAT(147).

## **LISTE DES ANNEXES**

**Questionnaire de l'étude** : « Analyse des habitudes de prescription des psychotropes » - Questionnaire complet – Entretiens individuels.



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AC** : Anticonvulsivant(s)  
**AFPBN** : Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie  
**AGNP** : Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie  
**ALD** : Affection de Longue Durée  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**AP1G** : Antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération  
**AP2G** : Antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération  
**AP3G** : Antipsychotique de 3<sup>ème</sup> génération  
**APA** : American Psychiatric Association  
**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
**BDA** : Bouffée Délirante Aiguë  
**CANMAT** : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments  
**CCA** : Chef de Clinique Assistant  
**CEDRA** : Centre Expert Dépression Résistante d'Alsace  
**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire  
**CIM 10** : Classification Internationale des Maladies – 10<sup>ème</sup> édition  
**CMP** : Centre Médico-Psychologique  
**CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
**DSM-V** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (*en français – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*) – 5<sup>ème</sup> édition  
**ECT** : Electroconvulsivothérapie (ou sismothérapie)  
**EDC** : Episode Dépressif Caractérisé  
**EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
**EMDR** : Eye Movement Desensitization and Reprocessing  
**EPSAN** : Etablissement Public de Santé Alsace Nord  
**ETP** : Education Thérapeutique du Patient  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HDJ** : Hôpital De Jour  
**IM** : Voie intra-musculaire  
**IMAO** : Antidépresseur Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase  
**IMV** : Intoxication Médicamenteuse Volontaire  
**IRSNa** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
**ISRS** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine  
**IVG** : Interruption Volontaire de Grossesse  
**Li** : Lithium  
**NAP** : Neuroleptique d'Action Prolongée  
**NICE** : National Institute for Health and Clinical Excellence  
**PH** : Praticien Hospitalier  
**PO** : Voie *per os*  
**PU-PH** : Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
**rTMS** : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive  
**SB** : Prescription « si besoin »  
**WFSBP** : World Federation of Societies of Biological Psychiatry  
**WKL** : Wernicke-Kleist-Leonhard

## PROLOGUE

### Historique de l'émergence des psychotropes constitutifs de la psychopharmacopée moderne

Un petit peu d'Histoire...et d'étymologie...

#### **I. DEFINITION D'UN PSYCHOTROPE**

L'origine du mot « psychotrope » provient du grec « **ψυχή** » (*psukhê*), signifiant le souffle de vie, l'âme, l'esprit, et de « **τρόπος** » (*trópos*), signifiant tour, tourner, affinité pour. Le terme psychotrope signifie donc littéralement « qui agit sur, qui donne une direction à l'esprit ou au comportement ».

Un **psychotrope** est une substance chimique qui agit principalement sur le système nerveux central et qui est capable d'y induire des changements neurochimiques, venant eux-mêmes modifier la perception, les sensations, l'humeur, la conscience ou d'autres fonctions psychologiques et comportementales. La plupart de ces molécules agissent, pour ce que nous en savons, en modulant la neurotransmission synaptique.

Les psychotropes au sens large, ont été définis par les psychiatres français Jean Delay et Pierre Deniker comme « l'ensemble des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification », lorsqu'ils ont proposé leur classification des psychotropes en 1957(1).

Cette dernière différencie les substances psychotropes en fonction de leur type d'activité sur le système nerveux central. Ce système, par ses terminologies, est notamment repris dans la Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*) élaborée par l'OMS dans les années 1970(2).

On retrouve dans cette classification :

- les **psycholeptiques** (du grec λεπτός (*leptós*) : « qui affaiblit ») qui donc « ralentissent » l'activité du système nerveux, comprenant :
  - les **hypnotiques**,
  - les **anxiolytiques**,
  - et les neuroleptiques ou **antipsychotiques** ;
  
- les **psychoanaleptiques** (du grec ανά (*ana*) : « en sens contraire » et de λεπτός (*leptós*) : « qui affaiblit ») qui au contraire vont « exciter » l'activité du système nerveux, comprenant :
  - les noo-analeptiques (du grec νόος (*nóos*) : « esprit » - synonyme de « psycho-») : les **psychostimulants**, qui stimulent l'esprit,
  - les thymoanaleptiques (du grec θυμός (*thymós*) : « âme », « principe vital », « affectivité ») : les **antidépresseurs**, qui stimulent l'humeur ;
  
- les **psychoisoleptiques** (du grec ἴσος (*isos*) : « égal ») : ajoutés à la classification dans les années 1970, qui « égalisent » l'humeur et correspondent donc aux **thymorégulateurs** ;

les **psychodysleptiques** (du grec δυσ- (*dus-*) : exprime une idée de difficulté, de mauvais état) : qui « perturbent » l'activité du système nerveux et qui n'avaient *a priori* pas d'intérêt thérapeutique en psychiatrie. Cette classe comprend notamment les hallucinogènes, le cannabis et l'alcool. Elle apparaît désormais en pleine renaissance dans le domaine de la recherche en psychopharmacologie avec les nouvelles indications portées par la Kétamine et l'Eskétamine (Spravato®). On citera également les psychédéliques (ou les hallucinogènes classiques ou sérotoninergiques) tels que le Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), la Psilocybine et l'Ayahuasca, qui sont parmi les rares composés ayant donné des preuves

récentes chez l'humain d'effets antidépresseurs à action rapide, en plus d'une amphétamine, le MDMA (3,4-Methylenedioxyamphétamine), qualifié également d'Ecstasy en addictologie. Ces substances ont fait l'objet d'une très vaste littérature au cours des 4 dernières années(3-7).

## II. PSYCHOTROPE N'EST PAS SYNONYME DE MEDICAMENT...

Lorsqu'en Médecine, et plus particulièrement en Psychiatrie (et notamment dans ce travail de thèse), nous utilisons le terme de « psychotrope », il s'agit en réalité d'un abus de langage. En effet, dans le langage médical, ce mot sous-entend la plupart du temps les *médicaments psychotropes*. Or comme définis plus haut, les psychotropes correspondent à toute substance chimique ayant un effet sur l'activité du système nerveux central et ce, quel que soit cet effet, qu'il ait un intérêt thérapeutique ou non.

L'usage des premiers psychotropes ne date en effet pas du siècle dernier, mais de plusieurs millénaires.

Les substances psychotropes sont présentes à l'état naturel dans de nombreuses plantes et champignons, voire venins. Ainsi, au cours de l'Histoire de l'Humanité, nombre de civilisations ont eu recours à ces substances à visées spirituelles et religieuses, médicinales mais également récréatives. Dans l'Antiquité, l'usage du pavot était par exemple très disséminé dans le bassin méditerranéen ce que prouvent des tablettes sumériennes vieilles de 5 000 ans(8). L'emploi thérapeutique de l'Opium, utilisé pour ses propriétés apaisantes se retrouve également dans certains papyrus datant de l'époque de Ramsès II (1300-1200 av. J-C). Notons que « l'aspect thérapeutique a été, dans les temps anciens, indissociable du contact avec le surnaturel »(8), il était alors « difficile de différencier usage thérapeutique et usage spirituel ». Le chamanisme est un bon exemple de cet état de fait ; le chaman ayant été à la fois, prêtre et guérisseur de sa communauté.

On observe ainsi que l'usage des produits psychotropes est ancien et varié, puisant ses origines dans la nature qui fournissait alors la matière première qui était ensuite consommée de façon diverse.

C'est à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle que les progrès de la science permettent d'identifier les principes actifs de ces plantes, ainsi que leur extraction. Ce procédé permettra alors de créer des produits finis, les médicaments, contenant une concentration stable de principes actifs, et se verra associé au développement des premières industries pharmaceutiques. Au courant du XX<sup>ème</sup> siècle, l'avancée de la science permettra de synthétiser ces substances, et ce sans passer par l'extraction du produit naturel. Ce progrès ouvrira par la suite la porte à la possibilité de créer de nouvelles molécules, non présentes dans la nature, dont la plupart de nos médicaments psychotropes.

### **III. LA PSYCHOPHARMACOPEE MODERNE**

La naissance de la psychopharmacologie moderne remonte aux années 1950. C'est en effet au courant de la 2<sup>ème</sup> moitié du XX<sup>ème</sup> siècle que la plupart des molécules psychotropes à usage thérapeutique ont été découvertes, modifiant totalement la pratique psychiatrique et notamment la prise en charge des troubles chroniques, jusqu'alors relégués au milieu asilaire. Bien qu'un certain nombre de ces molécules ne soient plus ou très rarement utilisées de nos jours, leur découverte a pourtant marqué un tournant dans la Psychiatrie telle que nous la connaissons.

Le premier psychotrope découvert et utilisé en Psychiatrie est un neuroleptique de la famille des phénothiazines ; il s'agit de la Chlorpromazine, aussi connue sous le nom de Largactil®. Mais de façon stricte, la première molécule de la psychopharmacopée moderne à avoir été découverte est le Lithium(9). Ses propriétés calmantes ont été observées en 1949 par le psychiatre australien **John Cade** alors qu'il faisait des recherches sur les propriétés de l'acide urique chez l'animal ; permettant de redécouvrir le bénéfice d'un ancien traitement déjà connu pour son effet sur l'humeur(2). Cade teste

les effets du Lithium sur des patients agités et euphoriques en proie à un état maniaque, puis cherche à faire connaître sa trouvaille. Malheureusement, la toxicité importante du Lithium et la découverte récente des premiers neuroleptiques le font tomber en désuétude. Il faudra attendre les années 1960 pour que le Danois **Mogens Schou** mette en évidence le fait que la toxicité du Lithium dépend surtout de sa concentration plasmatique et que le seuil d'efficacité thérapeutique se trouve dans une marge étroite de concentrations. Avec le psychiatre danois **Poul Christian Baastrup**, ils parviendront à démontrer au cours de la même décennie qu'en plus d'être efficace dans le traitement de l'état d'agitation maniaque, ce que Schou avait déjà confirmé en 1952 avec **Erik Strömgen**, le Lithium permet également de prévenir les rechutes de la psychose maniaco-dépressive, qu'elles soient de polarité dépressive ou maniaque. Le Lithium, malgré sa toxicité rénale dans son usage au très long cours, reste encore de nos jours le *Gold Standard* dans le traitement du trouble bipolaire.

La découverte des effets psychotropes de la Chlorpromazine revient au chirurgien français **Henri Laborit**, alors qu'il travaillait sur l'utilisation d'un antihistaminique au sein d'une association qu'il appellera « cocktail lytique », aujourd'hui connue sous le nom de « Cocktail de Laborit », pour limiter le « choc post-opératoire ». Il remarque alors que les patients auxquels le médicament avait été administré présentent une « tendance au sommeil » mais surtout une indifférence à l'environnement. Cet état, qui sera requalifié plus tard d'ataraxie, prend davantage l'habit de l'indifférence émotionnelle et d'accès à l'esprit calme dans la conception psychiatrique. Cette activité attribuée à la Chlorpromazine, issue de la recherche intensive sur les antihistaminiques par le laboratoire Rhône-Poulenc depuis les années 1930, a contribué initialement à percevoir l'effet antihistaminique comme la clé de la sérénité psychique et a favorisé, en 1955, le choix du nom d'Atarax® pour qualifier l'Hydroxyzine.

C'est en 1952 que les Professeurs **Jean Delay** et **Pierre Deniker** établissent les propriétés thérapeutiques de la Chlorpromazine, alors connue sous l'appellation « 4560 RP », chez des patients psychotiques(10). La molécule est non seulement sédative, mais possède également un effet sur la

confusion mentale et les productions hallucinatoires et délirantes des psychoses. Le premier antipsychotique est né<sup>1</sup>. Ce sont d'ailleurs ces deux mêmes médecins qui proposeront le terme « neuroleptique » en 1955 dans plusieurs articles, pour qualifier cette classe de psychotropes définie par cinq critères : ataraxie, effet sédatif, réduction des troubles psychotiques, production de syndromes extrapyramidaux et action sur les structures sous-corticales.

En 1957, le Belge **Paul Janssen** synthétise l'Halopéridol, molécule chef de file d'une nouvelle classe de neuroleptiques, les butyrophénones.

A la même période, les deux premiers antidépresseurs sont commercialisés.

**Roland Kühn**, un psychiatre suisse, rendu tristement célèbre par ses méthodes d'évaluation, observe le premier les effets positifs de l'Imipramine sur la dépression mélancolique. Cette molécule dérivée de la Chlorpromazine, avait d'abord été synthétisée en 1951 par les laboratoires Geigy dans le cadre de la recherche sur les neuroleptiques pour concurrencer la Chlorpromazine. L'Imipramine, qui sera commercialisée sous le nom de Tofranil® à partir de 1958 en Europe, est le premier antidépresseur tricyclique.

L'Iproniazide enfin, avait d'abord été synthétisé en 1951 par le laboratoire Hoffmann-La-Roche et testé comme antituberculeux. Les effets antidépresseurs de l'Iproniazide, le premier inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO), seront quant à eux observés par l'équipe de l'Américain **Nathan Kline** en 1952 et le traitement sera commercialisé pour la première fois en 1958 aux USA.

L'année 1957 a également vu la découverte par le pharmacologue **Lowell Randall** des propriétés de la première benzodiazépine qui avait été synthétisée de manière fortuite deux ans plus tôt par le chimiste **Leo Sternbach**. Le Chlordiazépoxyde sera commercialisé en 1960 en tant que Librium® ; mais c'est en

---

<sup>1</sup> La terminologie d'antipsychotique ne devient significativement représentée dans la littérature qu'à compter des années 2000, bien qu'utilisée sporadiquement dès les années 1950(2).

1963 que sera commercialisée une des benzodiazépines les plus utilisées encore de nos jours, le Diazépam ou célèbre Valium®.

Ainsi, un nombre important de médicaments psychotropes utilisés en Psychiatrie ont été découverts dans les années 1950-1960, incluant les antipsychotiques de première génération, les sels de Lithium, les antidépresseurs tricycliques, les IMAO irréversibles et les benzodiazépines. Voirol et al.(11) noteront d'ailleurs qu'à l'exception de la Clozapine, découverte au début des années 1970, « les cliniciens eurent à leur disposition une nouvelle génération de médicaments seulement après 1985, ce qui comprend les ISRS, les IMAO réversibles et sélectifs » et « les antipsychotiques atypiques ».

L'évolution plus récente de la psychopharmacologie, essentiellement depuis les années 1980, fut marquée par l'émergence de nouveaux traitements psychotropes s'inscrivant tout à la fois dans la continuité des précédents – par leur mode d'action – et apportant essentiellement des améliorations en termes de tolérance et non d'efficacité(2).

Ainsi, les nouveaux antidépresseurs que sont les ISRS, les IRSNa, mais aussi la Mirtazapine, présentaient globalement un meilleur profil de tolérance que les IMAOs et les tricycliques. La période des années 1970 représente une transition avec la Miansérine, antidépresseur tétracyclique identifié comme moins nocif lors d'intoxications que les tricycliques, tandis que le Moclobémide, IMAO-A sélectif, apparaissait à la fois mieux toléré que les IMAOs non sélectifs et que les tricycliques.

Concernant les antipsychotiques, en dehors de la réintroduction de la Clozapine entre la fin des années 1980 et le début des années 1990, la transition depuis les AP1G<sup>2</sup> vers les AP2G<sup>3</sup> (la Rispéridone et l'Olanzapine, notamment), puis les AP3G<sup>4</sup> (l'Aripiprazole, mais aussi la Cariprazine, le Brexpiprazole et la Lurasidone), illustre là encore une évolution vers un gain de tolérance.

---

<sup>2</sup> AP1G = Antipsychotique de 1<sup>ère</sup> Génération

<sup>3</sup> AP2G = Antipsychotique de 2<sup>ème</sup> Génération

<sup>4</sup> AP3G = Antipsychotique de 3<sup>ème</sup> Génération



L'histoire des psychotropes joue bien évidemment un rôle en tant que facteur d'influence dans les prescriptions des psychiatres. Lorsque nous aborderons dans ce travail de thèse l'impact, par exemple, de l'âge des praticiens, le début de leur activité professionnelle marque évidemment, au regard de l'évolution de la psychopharmacopée moderne, une différence notable entre médecins. Schématiquement, les psychiatres aujourd'hui en fin de carrière (si l'on se rapporte à environ 40 ans d'activité professionnelle), ont connu l'époque dominante des neuroleptiques classiques et des tricycliques, et la transition vers ceux qui sont qualifiés de « nouveaux antidépresseurs » et les AP2G. A l'inverse, les psychiatres qui ont débuté dans les années 2000, représentent une génération pour qui ces nouveaux traitements peuvent davantage représenter une « norme », ou en tout cas des médicaments ayant perdu leur caractère de nouveauté. Il peut se concevoir que l'usage de ces traitements leur apparaisse plus « naturel », mais leur savoir moins expérimentiel des anciens médicaments peut aussi les rendre plus hésitants à y recourir, alors même que les situations de résistance peuvent le nécessiter de manière récurrente.

A travers ce bref historique et cette mise en perspective sur un facteur d'influence pouvant guider nos prescriptions, nous souhaitons offrir un préambule à notre travail de thèse intitulé : « Prescrire en psychiatrie : une analyse des pratiques et influences, une réflexion sur nos prescriptions ».

## INTRODUCTION

Selon le dictionnaire *Larousse*, une prescription est une « recommandation thérapeutique, éventuellement consignée sur ordonnance, faite par le médecin » ; le dictionnaire *Le Robert*, quant à lui, la définit comme un « ordre expressément formulé, avec précision ».

Prescrire en Médecine est un acte qui, *a priori*, ne se cantonne pas aux seuls médicaments. Nous pouvons prescrire des conseils, formuler des avis, que le patient peut suivre rigoureusement dans son quotidien ou simplement tenter de s'en inspirer. Mais, de fait, l'organisation des consultations médicales en général s'est faite autour de cette séquence quasi immuable : l'entretien et l'examen clinique, la formulation d'un diagnostic, suivis de la prescription, très souvent, d'un traitement médicamenteux, directement lié et offrant une forme de validation à l'hypothèse diagnostique formulée.

L'émergence de la psychopharmacopée « moderne », depuis presque soixante-dix ans, a marqué un tournant majeur en psychiatrie, discipline jusque-là moins pourvue en termes d'outils thérapeutiques décrits comme efficaces, que bon nombre d'autres domaines de la Médecine. Avec l'apparition de ces nouveaux traitements qui ont déterminé les dénominations des grandes classes thérapeutiques que nous connaissons (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, thymorégulateurs), l'expression de nombre de pathologies psychiques, fortement invalidantes, s'est vue singulièrement modifiée.

« Je suis fils de psychiatre, raconte le professeur Henri Lôo, médecin-chef à Sainte Anne, et je me souviens que, dans l'hôpital dirigé par mon père, à la Charité-sur-Loire {devenu le Centre Hospitalier Pierre Lôo}, il y a eu l'avant et l'après 52 {correspondant à l'arrivée de la Chlorpromazine} ; avant, c'était épouvantable, les cris, les hurlements, la fureur ; après, en quelques semaines, le silence est tombé. »(12)

Ces anciennes « innovations » thérapeutiques que furent notamment les neuroleptiques classiques et les premiers antidépresseurs, dont les tricycliques, se trouvent désormais plus rarement prescrites et davantage sollicitées pour les situations de résistances thérapeutiques.

Ces premiers traitements, en maîtrisant en partie les symptômes les plus bruyants et les plus handicapants de la maladie (notamment les symptômes maintenant ces patients dans une autre réalité), ont pour la première fois offert la possibilité à ces patients de quitter le milieu asilaire, ces lieux de soin, souvent reclus, éloignés du reste du monde et de la société, afin d'y réintégrer une certaine place. Néanmoins, ces mêmes « vieux traitements », non dénués d'effets secondaires, parfois très visibles, bien qu'ayant permis la réintégration au sein de la société, ont également contribué à la création d'une place non exempte de stigmates. On pense bien sûr ici notamment, aux dyskinésies davantage induites par les neuroleptiques classiques, et ayant des impacts potentiellement très lourds sur le plan social, dont les mâchonnements et protrusions de la langue, ou encore les mouvements choréo-athétosiques. Ainsi, les traitements qui avaient pu ouvrir les portes des asiles, ont également maintenu, d'une certaine manière, ces patients au ban de la société.

La psychopharmacopée post-moderne, dans la continuité de celle des années 1950, et ayant émergé dans les années 1980 et 1990, s'est ainsi peu à peu orientée vers une recherche d'une meilleure tolérance des médications psychotropes, sans révolutionner leur efficacité. De façon concomitante, la philosophie globale de la prise en charge psychiatrique a également évolué dans ce sens, se tournant de plus en plus vers le soin ambulatoire et la réhabilitation psychosociale, afin d'offrir à ces patients une réinsertion globalement plus aboutie.

La pratique psychiatrique s'est donc massivement enrichie, de même que le panel de traitements médicamenteux disponibles, chacun présentant ses effets propres, thérapeutiques/bénéfiques et indésirables, ses contre-indications, ses interactions et ses subtilités thérapeutiques, complexifiant ainsi la prescription médicamenteuse. De cette richesse et de cette complexité naissent ainsi de

nombreuses attitudes thérapeutiques différentes que pourront avoir les psychiatres. De là seront donc observées des décisions thérapeutiques très différentes les unes des autres et ce, face à une clinique potentiellement similaire.

Sur cet état de fait se dessine le socle de ce travail de thèse. Alors que la même situation clinique pourra se voir offrir diverses stratégies thérapeutiques en fonction du médecin, quelles seront les raisons et autres justifications à l'origine de ces choix médicamenteux ? Pour quelles raisons tel psychiatre proposera telle stratégie, alors que tel autre préférera telle attitude thérapeutique alternative ?

Dans ce travail, nous nous sommes ainsi proposé d'offrir un aperçu de ces différents choix thérapeutiques et de leurs rationnels (pharmacologiques ou non), dans le cadre d'une étude observationnelle qualitative et semi-quantitative, réalisée par le biais d'un questionnaire soumis à des psychiatres exerçant ou ayant exercé en Alsace. Ce questionnaire original était élaboré sur le modèle de cas cliniques déroulants/progressifs, et interrogeait sur l'attitude thérapeutique que les médecins répondants auraient tendance à avoir dans de telles situations.

A partir de cette étude a été réalisée une analyse des pratiques actuelles de prescription en psychiatrie, ainsi que de leurs justifications. De ce premier niveau d'analyse, aura par la suite découlé un deuxième niveau, finalement situé en amont, concernant l'origine de ces pratiques. A quelles influences ces actes de prescription et raisonnements sont-ils soumis ? Enfin, un troisième niveau d'analyse s'est finalement dessiné, correspondant à une réflexion plus globale sur la prescription et ses implications, et imposant de prendre du recul par rapport à notre pratique du quotidien, pour s'interroger de façon plus approfondie sur le sens même de nos prescriptions.

De cette étude découlent deux parties.

Dans une première partie, nous nous proposerons ainsi de réaliser une analyse des pratiques de prescription d'un point de vue pragmatique et observationnel, d'abord au travers d'une revue de la littérature sur le sujet, puis par le décryptage des réponses obtenues à notre questionnaire. Dans une deuxième partie, nous chercherons tout d'abord à interroger les différents facteurs pouvant influencer, de façon directe et indirecte, le médecin et donc ses attitudes prescriptives, avant de pousser plus loin la réflexion sur nos ordonnances, en évoquant les croyances et représentations sur lesquelles elles peuvent reposer, puis en proposant une vision plus large de la symbolique et des implications de ces prescriptions.

A travers ces analyses et réflexions, nous rappellerons que le médecin et le psychiatre n'exercent pas en dehors d'un tout, notamment sociologique. Durkheim décrit le « fait social » comme comparable à une norme, une force structurante, déterminant les comportements individuels(13). Ces éléments, également présents dans le monde de la Médecine, au-delà des formations initiale et continue ou des recommandations formulées en hauts lieux, constituent des « typologies d'influence », allant du conformisme à l'esprit d'innovation ; influences que les qualifications médicales, se voulant elles-mêmes normatives, ne sauraient totalement effacer.

# **PARTIE UN : PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES**

## **I. ETAT DES LIEUX DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES**

Depuis la découverte de la Chlorpromazine, plus connue sous le nom de Largactil®, dans les années 1950, de nombreuses substances sont apparues sur le marché des psychotropes. Avec l'augmentation du panel de classes médicamenteuses et du nombre de molécules utilisables dans la prise en charge des troubles psychiatriques, la prescription elle-même de ces traitements est devenue une pratique, avec ses règles, ses recommandations, mais également ses habitudes. Ainsi, comme le pointent Davids et al.(14), les pratiques de prescription des psychotropes peuvent grandement varier, en termes de dosages, d'indications et de combinaisons avec d'autres agents psychopharmacologiques et ce, bien que ce sujet ait fait l'objet d'intenses recherches scientifiques. Déjà en 1999, Voirol et al.(15) observaient de « considérables différences » de prescription des psychotropes entre les différentes institutions psychiatriques.

Néanmoins, malgré cette variabilité, y a-t-il des modèles ou *patterns* communs ? Des schémas généralisables de prescription ? Nous nous proposons ainsi de réaliser (de façon non exhaustive) un bref état des lieux des pratiques de prescription des psychotropes observées par la littérature scientifique.

Il s'agit ici de données disponibles dans la littérature sur les habitudes de prescription en santé mentale depuis le développement dans les années 1950 de la psychiatrie biologique, « fille de la découverte des médicaments du cerveau et de l'essor de la neurobiologie », comme la qualifia Édouard Zarifian(12).

## A. PRATIQUES DE PRESCRIPTION PAR CLASSE MEDICAMENTEUSE

### 1. Pratiques de prescription des psychotropes

#### a. Tendance à la polythérapie des psychotropes

Bien que les études sur les pratiques de prescription des psychotropes soient peu nombreuses, un des éléments qui semble tout de même souligné par la plupart d'entre elles et ce, quels que soient l'année ou le pays concernés, est la grande tendance à l'usage de la polythérapie. En 1987, Muijen et Silverstone(16) observaient déjà, à travers de nombreuses études, que l'habitude de prescrire plusieurs médicaments était très répandue, citant notamment celle de Sheppard et al.(17) qui date de 1969. Plusieurs décennies plus tard, en 2006, Davids et al. (14) faisaient le même constat et insistaient sur le fait que cette tendance n'a pas changé malgré l'apparition de nouveaux psychotropes dont les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (AP2G).

Dans leur étude de 1999, Voirol et al.(15) montraient une prescription moyenne de 3,2 traitements psychotropes par jour chez les patients hospitalisés à temps complet sur l'année 1989 dans le service de Psychiatrie Adulte de Lausanne et ce, sans prendre en compte les prescriptions conditionnelles. Ce chiffre est en accord avec l'étude de Schmidt et al.(18) qui recensaient une moyenne de 2,6 psychotropes par jour par patient sur la période d'avril 1979 à mars 1981 à l'Hôpital Psychiatrique de la Freie Universität de Berlin. Dans l'étude de Muijen et Silverstone, qui comparait les prescriptions de psychotropes dans des populations similaires de patients (services d'admission aiguë adulte) dans 3 types d'hôpitaux différents d'Angleterre, la prévalence de combinaisons de plus d'une molécule psychotrope variait quant à elle de 45% dans un hôpital, à 94% dans un autre. Ainsi, même dans l'hôpital faisant le moins usage de la polyprescription, celle-ci concernait tout de même presque la moitié des patients.

Par ailleurs, dans l'étude de Voirol et al., seulement 1% des 1083 patients n'avaient aucun traitement psychotrope, ce qui semble démontrer que la prescription de médicaments psychotropes, quel qu'en soit leur nombre, est quasi systématique chez les patients hospitalisés en psychiatrie.

Devant cet état de fait, beaucoup d'auteurs ont exprimé leur inquiétude face à l'augmentation du nombre de prescriptions allant, comme Battegay et Wacker, jusqu'à questionner la nécessité même de l'utilisation des psychotropes. Muijen et Silverstone, quant à eux, affirmaient qu'il était peu probable que la prescription de plus d'un ou deux psychotropes à un patient donné soit bénéfique et pouvait même s'avérer dangereuse. En ce sens, ils mettaient en exergue le fait qu'un principe de bonne pratique thérapeutique généralement admis est de limiter la prescription aux médicaments strictement nécessaires. Cela va également dans le sens de Davids et al. qui notaient que la plupart des experts sont en faveur d'une monothérapie psychopharmacologique, et qu'il s'agit d'une notion également soulignée dans les manuels de psychiatrie. La monothérapie apparaît ainsi comme un *Gold Standard* théorique, mais en apparence non applicable, de la pratique psychiatrique médicamenteuse.

Néanmoins, ces mêmes auteurs critiquaient l'application rigide du principe de monothérapie.

Ils modulaient ainsi leurs propos en citant les situations dans lesquelles la polythérapie peut être considérée comme justifiée, voire nécessaire. Ils évoquaient notamment les traitements des troubles du sommeil, l'utilisation des molécules sédatives et anxiolytiques dans les cas de grande agitation où le patient peut se révéler dangereux pour lui-même et les autres, l'administration concomitante de traitements de fond et de traitements de la phase aiguë ainsi que les associations de molécules dans le cadre de résistances médicamenteuses. Ils souligneront également la nécessité de traitements multiples dans les cas de diagnostics multiples ainsi que l'augmentation de la sévérité des tableaux cliniques présentés par les patients en hospitalisation complète.

Ces auteurs iront jusqu'à avancer que bien qu'ils défendent en théorie le *Gold Standard* de la monothérapie, son application en pratique clinique est rare et que dans de nombreuses situations, l'adhésion rigide au principe de monothérapie peut signifier que les patients sont sous-traités, plutôt que traités de façon optimale. Ils concluront en s'interrogeant sur la définition de la limite du principe de monothérapie en pratique clinique.



#### b. Prescriptions hors AMM et non-respect des recommandations

Une autre tendance fréquente qui est soulignée par ces études est celle de la prescription hors AMM. Ainsi en 2007, Haw et Stubbs(19) notaient qu'en psychiatrie, la prescription hors AMM (« *off-label* ») est très commune et ce, bien que celle-ci s'accompagne de responsabilités supplémentaires pour les prescripteurs. Cette tendance était également remarquée par l'équipe de Benoit(20) qui précisait que les recommandations sont irrégulièrement appliquées. Selon eux, cette tendance peut être en partie expliquée par le fait que les recommandations officielles peuvent souvent ne pas refléter et donc ne pas répondre à la diversité des situations cliniques.

#### c. Fréquence de prescription par classe

Dans leur étude rétrospective sur les prescriptions de psychotropes chez les patients de psychiatrie en hospitalisation complète, Voirol et son équipe proposaient un classement de la fréquence des prescriptions par classes médicamenteuses.

Ils observaient que la classe de psychotropes la plus prescrite à cette époque était celle des antipsychotiques, avec plus des deux tiers des patients traités par neuroleptiques, suivie par celle des anxiolytiques (42,2%). Plus d'un quart des patients étaient sous anti-dépresseurs, mais la fréquence de prescription des hypnotiques était plus importante (31,4%). A l'époque de l'étude, en 1989, seulement 7,1% des patients avaient une prescription de stabilisateurs de l'humeur. Les auteurs insistaient sur le fait que plus de la moitié des patients étaient traités par anxiolytiques et/ou hypnotiques.

L'étude de Schmidt et al.(18) de 1983 retrouvait une répartition quasi similaire, avec cependant la classe des antidépresseurs située au 2<sup>ème</sup> rang de la fréquence de prescription.

#### d. Voies d'administration

La même équipe(15) offrait également la distribution des fréquences des différentes voies d'administration des psychotropes. Sans surprise, la voie per os était la plus utilisée (87,3%). Les

injections intra-musculaires représentaient quant à elles 6,5% des prescriptions. On notera cependant qu'au cours de cette étude, dont les données datent d'il y a 30 ans, 6,2% des psychotropes étaient alors administrés aux patients par voie intraveineuse. Cette proportion importante ne serait sans doute pas retrouvée si une telle étude était réalisée de nos jours. En effet, en dehors de situations très particulières et rares en pratique courante, comme par exemple le traitement de certaines dépressions résistantes par des perfusions de Kétamine, la voie intraveineuse n'est quasi plus observée dans nos services de psychiatrie et a tendance à devenir anecdotique.

## 2. Pratiques de prescription des antipsychotiques

### a. Classe la plus fréquemment prescrite

Selon l'étude menée par l'équipe de Voirol(15), les antipsychotiques correspondaient à la classe la plus prescrite parmi les psychotropes avec 67,5% des patients de l'étude traités par neuroleptiques. Ils pondéraient cependant leurs propos en expliquant notamment que les patients avec schizophrénie (dont 95% sont traités par neuroleptiques) sont souvent hospitalisés plus longtemps (et plus fréquemment réhospitalisés). Or, leur étude portant sur les prescriptions au cours d'une période continue d'un an, et non pas sur la situation à un temps t donné, la fréquence de prescription des antipsychotiques était artificiellement augmentée.

Ce chiffre est en accord avec la proportion de 62% retrouvée à Berlin par l'équipe de Schmidt(18) sur la période de mai 1979 à avril 1981.

Plus récemment, Berrouguet et al.(10) trouvaient encore une fois un chiffre similaire, avec 61,5% des patients hospitalisés traités par antipsychotiques.

### b. Troubles traités par antipsychotiques

Les mêmes auteurs(10) soulignaient que bien que les antipsychotiques soient essentiellement utilisés dans la schizophrénie et les troubles du spectre de la psychose, ils sont également prescrits, parfois

même hors AMM, dans des troubles non psychotiques comme les troubles bipolaires, les troubles dépressifs, les troubles de la personnalité et les addictions, ainsi que dans la démence et les troubles du spectre de l'autisme.

c. Prescription des antipsychotiques en polythérapie

De la même manière que pour l'ensemble des psychotropes, l'habitude de la polythérapie est observée spécifiquement parmi les antipsychotiques.

Dans leur étude, Berrouguet et al.(21) notaient que 155 des 217 patients sous antipsychotiques bénéficiaient d'au moins un autre traitement psychotrope. Et parmi les 62 patients traités uniquement pas antipsychotiques, seulement 40 bénéficiaient d'une monothérapie pure d'antipsychotique (donc d'uniquement une molécule antipsychotique).

Par ces données, une autre tendance était mise en évidence, à savoir la **polythérapie d'antipsychotiques**, que les auteurs définissaient comme l'utilisation de 2 antipsychotiques ou plus de façon concomitante chez un même patient, et qui serait une pratique commune même si non conforme aux recommandations.

Cette habitude était déjà critiquée 30 ans plus tôt par Muijen et Silverstone(16) qui soulignaient qu'une combinaison de psychotropes très fréquente était l'association de deux antipsychotiques et ce, bien qu'il y ait peu de preuves d'un bénéfice de l'utilisation de deux neuroleptiques plutôt qu'un seul.

Dauids et al.(14) s'interrogeaient sur l'origine de cette tendance qui pouvait selon eux, refléter le nombre grandissant de molécules disponibles. Ils constataient notamment que les combinaisons d'antipsychotiques typiques récents avec les neuroleptiques plus vieux apparaissait comme particulièrement commune. Ces auteurs critiquaient également cette pratique qui, soulignaient-ils, manque de preuves de supériorité convaincantes et peut compromettre la sécurité et la tolérance.

En étudiant les habitudes de prescription des antipsychotiques, Berrouiguet et al.(21) ont remarqué que les neuroleptiques sous forme orale les plus souvent utilisés dans le cadre d'une polythérapie d'antipsychotiques étaient la Clozapine (dont 81,8% des prescriptions étaient associées à d'autres antipsychotiques), la Clotiapine<sup>5</sup> (81,8%) et l'Amisulpride (70,6%). S'agissant des formes injectables à longue durée d'action, ils ont remarqué que la Fluphénazine (100%) et le Zuclopenthixol Acuphase<sup>®6</sup> (100%) étaient systématiquement associés à d'autres neuroleptiques, et le Zuclopenthixol<sup>®</sup> Depot<sup>7</sup> dans la majorité des cas (83,3%).

Concernant l'utilisation fréquente de la Clotiapine en polythérapie, les auteurs proposaient comme explication le fait que cette molécule était plus fréquemment utilisée pour ses propriétés hypnotiques que pour ses effets antipsychotiques (à l'image de cet usage récurrent en France avec la Quétiapine et l'exploitation de ses effets antihistaminiques, y compris à faibles doses).

De façon générale, les antipsychotiques de longue durée d'action étaient rarement associés à des antipsychotiques typiques, mais étaient très fréquemment utilisés en polythérapie. Les AP2G étaient utilisés en monothérapie et en polythérapie dans les mêmes proportions.

Notons que les antipsychotiques les plus récents, présentant notamment un profil d'agoniste partiel des récepteurs D2, désormais qualifiés « d'antipsychotiques de 3<sup>ème</sup> génération » (ou modulateurs dopaminergiques(22)), tels que l'Aripiprazole, n'ont pas diminué la fréquence des associations d'antipsychotiques, et pourraient même contribuer à l'augmenter. Une étude publiée en 2010 sur des données de prescription de 5 établissements du Nord-Est de la France, avait ainsi objectivé que seulement 50 % des prescriptions d'Aripiprazole étaient des monothérapies antipsychotiques. Les combinaisons entre l'Aripiprazole et un antipsychotique soit de « faible puissance » (avec notamment les phénothiazines : la Cyamémazine, la Chlorpromazine, la Lévomépromazine), soit de « haute puissance » (avec par exemple : la Clozapine, l'Halopéridol, la Loxapine, l'Olanzapine, la Risperidone),

---

<sup>5</sup> = Antipsychotique non commercialisé en France et relié structurellement à la Quétiapine.

<sup>6</sup> = Acétate de Zuclopenthixol -> équivalent de notre Clopixon à action semi-prolongée<sup>®</sup>.

<sup>7</sup> = Décanoate de Zuclopenthixol -> équivalent de notre Clopixon à action prolongée<sup>®</sup>.

étaient quant à elles observées respectivement sur 15 et 35 % des prescriptions (en excluant les prescriptions en « si besoin »)(23).

Dans une étude(24) sur les patterns d'utilisation des antipsychotiques réalisée au Canada en 2000, il apparaissait que les plus hauts taux de polythérapie d'antipsychotiques étaient retrouvés chez les patients avec un trouble schizoaffectif (49,3%), suivi par la schizophrénie (44,7%), le trouble bipolaire (29,9%) et les autres psychoses non spécifiées (22,5%).

#### d. Prescription des antipsychotiques au-delà des doses recommandées

Comme le remarquaient Berrouiguet et al.(21), une autre préoccupation concernant les prescriptions d'antipsychotiques est leur fréquente utilisation **au-delà des doses recommandées**.

Dans leur étude, l'antipsychotique prescrit aux doses les plus importantes était l'Amisulpride. L'Olanzapine, ainsi que la Risperidone et la Palipéridone, toutes deux dans leurs formes orales et injectables à longue durée d'action, étaient également prescrites à des doses excessives. Dans les cas de l'Amisulpride et de la Palipéridone, les auteurs proposaient comme explication le fait qu'il s'agisse de molécules avec une forte affinité pour les récepteurs D2, ainsi, des doses importantes de ces antipsychotiques seraient communément utilisées pour atteindre un meilleur taux de liaison. Etant donné que de nombreux patients arrivent dans les services d'hospitalisation avec des tableaux cliniques sévères, les praticiens pourraient, toujours selon ces auteurs, être tentés d'utiliser des traitements à des dosages plus élevés pour stabiliser plus rapidement leurs patients. A cet égard, il convient néanmoins de rappeler, que, comme l'indique la monographie de la Risperidone, les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies inférieures et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux. Sachant que la sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évaluée, et ne sont donc pas légalement recommandées(25).

Par ailleurs, les antipsychotiques peuvent également être prescrits à des doses bien **en-deçà des doses habituellement recommandées**. Dans la même étude(21), la Lévomépromazine, la Clotiapine et la Quétiapine étaient fréquemment prescrites à des doses faibles.

Les auteurs suggéraient que cette observation illustre le fait que la Lévomépromazine et la Clotiapine sont fréquemment prescrites pour le traitement de symptômes non psychotiques comme l'insomnie ou l'anxiété, tandis que des doses faibles de Quétiapine sont courantes dans le cadre de la dépression bipolaire. Voirol et al.(15) feront la même observation concernant la Lévomépromazine.

Ces usages de faibles doses sur les antipsychotiques présentent à la fois un caractère réglementaire (soutenu par les mentions légales des médicaments), mais dénotent également une tendance au hors AMM. Ces pratiques incitent à rappeler l'usage fréquent, et sans comparaison avec les autres classes de psychotropes, des antipsychotiques en tant que « couteaux-suisse » de la psychopharmacologie. Le fait que l'essor de la psychopharmacologie moderne se soit construit avec la Chlorpromazine, première authentique phénothiazine de la psychiatrie, a sans doute contribué à cet usage massif, multifonction, en plus du profil pharmacologique lui-même de ces traitements. Les phénothiazines utilisées en psychiatrie peuvent de ce fait légitimement être qualifiées de « médicaments sales », ou « *dirty drugs* », correspondant à des médicaments susceptibles de se fixer sur de nombreux récepteurs (ou d'autres cibles d'action pharmacologique), et ayant ainsi une aptitude à induire une variété, potentiellement importante, d'effets thérapeutiques et indésirables. Ces traitements sont donc à la fois des bloqueurs dopaminergiques et sérotoninergiques, mais également des composés adrénolytiques, antihistaminiques et anticholinergiques. Ces profils pharmacologiques très vastes sur les grands systèmes de neurotransmissions ont sans doute largement contribué à leur succès thérapeutique et à leurs indications démultipliées en santé mentale. En France, la Cyamémazine (Tercian®), traitement le plus prescrit sur le territoire national<sup>8</sup>, est le meilleur témoin de ces indications multiples parmi les phénothiazines, avec des indications pour : les états psychotiques aigus

---

<sup>8</sup> Voir la vaste étude de Briet et al. portant sur 7278 prescriptions à travers 34 établissements de santé mentale en France(26).

et chroniques, mais également en association avec un antidépresseur pour le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur et comme traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. Si l'Halopéridol, autre neuroleptique des années 1950, mais non phénothiazinique, représente encore un exemple d'antipsychotique aux indications multiples, les premiers antipsychotiques de seconde génération, tels que la Clozapine, la Risperidone et l'Olanzapine, verront leurs indications françaises se limiter essentiellement à la schizophrénie et au trouble bipolaire. Mais les antipsychotiques qui se développeront plus tardivement, comme la Quétiapine à la fin des années 1990 et l'Aripiprazole au début des années 2000, verront ce retour en force de cette pratique du « multi-usage » des antipsychotiques, notamment aux USA, avec aussi bien des indications portées par les AMM que des stratégies hors AMM. Cette pratique est ainsi représentée par les indications à faibles posologies de l'Aripiprazole, validées par la FDA (Food and Drug Administration), avec par exemple les usages comme traitement d'adjonction à l'antidépresseur, comme traitement de l'irritabilité associée aux troubles autistiques ou encore dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

#### e. Fréquence de prescription par molécule

Déjà en 1989, la fréquence d'administration de la Chlorpromazine, était négligeable en Suisse(15) ; contrairement à ce qui était observé en 1987 en Angleterre(16) où cette vieille molécule était alors encore très populaire, tout comme l'Halopéridol. Dans l'hôpital de Lausanne(15), les antipsychotiques les plus plébiscités à cette époque étaient la Lévomépromazine (prescrite à 31,2% des patients), l'Halopéridol (30,9%) et la Clotiapine (28,3%). La Clozapine quant à elle, n'était administrée qu'à 6,4% de l'ensemble des patients hospitalisés. Schmidt et al.(18) retrouvaient la même proportion (6,5%) 10 ans plus tôt à Berlin.

A partir des années 2000, le type de molécules prescrites a changé et l'utilisation des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération domine désormais les prescriptions dans les services d'hospitalisation(14). Hamann

et son équipe notaient cependant en 2004 que les patients traités par des médecins plus âgés avaient cinq fois plus de probabilités de recevoir un traitement par antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération que ceux dont les médecins étaient plus jeunes(27).

Plus récemment, l'étude de 2017 réalisée dans 2 unités psychiatriques de Madrid mettait en évidence que la Risperidone et la Palipéridone, dans leurs formes orale et de longue durée d'action, étaient les antipsychotiques les plus fréquemment prescrits(21). La Quétiapine, l'Aripiprazole et l'Olanzapine représentaient également une proportion importante des prescriptions de neuroleptiques ; démontrant le virage de prescription vers les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.

Plus spécifiquement parmi les antipsychotiques injectables, l'Halopéridol était la molécule largement majoritaire en 1989 à Lausanne(15). Presque 30 ans plus tard, c'est la Palipéridone qui semble avoir pris la première place en ayant récemment remplacé la Risperidone à longue durée d'action(21).

Actuellement, en France, les données de Briet et al.(26) nous révèlent que la Cyamémazine est donc le traitement le plus prescrit par la psychiatrie hospitalière française – parmi les traitements présentant des effets anticholinergiques – (20% des prescriptions), suivi par la Loxapine (18%), la Risperidone (17%), l'Halopéridol (14%) et l'Olanzapine (10%) (en se fondant uniquement sur les prescriptions de traitements en systématique). Ces données n'intégraient malheureusement pas l'Aripiprazole.

#### f. Association au long cours à des antiparkinsoniens

Une particularité de prescription observée avec les antipsychotiques est leur association extrêmement fréquente à des médicaments antiparkinsoniens. Ces molécules permettent de traiter les symptômes extrapyramidaux qui peuvent souvent compliquer la prise de neuroleptiques en raison de leur effet anti-dopaminergique.

Voirol et al.(15) rapportaient une comédication par agents antiparkinsoniens de 31,7% des patients traités par antipsychotiques à Lausanne en 1989. Muijen et Silverstone(16) notaient également que des traitements anticholinergiques étaient prescrits à une grande proportion des patients sous



antipsychotiques et soulignaient que pour nombre d'entre eux, la prescription se poursuivait au-delà de 3 mois.

Par ailleurs, d'après l'étude Briet et al.(26), la Tropatépine et le Trihexyphénidyle sont respectivement les 2<sup>ème</sup> (19% des prescriptions) et 12<sup>ème</sup> traitements (9% des prescriptions) les plus prescrits de la psychiatrie hospitalière française (parmi les traitements présentant des effets anticholinergiques).

### 3. Pratiques de prescription des antidépresseurs

#### a. Remarques générales sur la prescription de la classe des antidépresseurs

Selon les études, la classe des antidépresseurs n'arrive pas au même rang dans la fréquence de prescription. Dans l'article de Schmidt et al.(18) traitant de données d'un hôpital berlinois entre 1979 et 1981, les antidépresseurs correspondaient à la 2<sup>ème</sup> classe de psychotropes la plus prescrite après les antipsychotiques. L'étude de Voirol(15) ayant eu lieu en Lausanne en 1989, les classait quant à elle à la 4<sup>ème</sup> position derrière les antipsychotiques, les anxiolytiques et les hypnotiques. Néanmoins, il est intéressant de noter que les proportions de patients traités par antidépresseurs étaient très similaires, avec 29,2% des patients de Berlin et 28,3% de ceux de Lausanne.

Concernant la France, nous n'avons pas été en mesure de trouver des chiffres de la fréquence de prescription de la classe des antidépresseurs. Cet état de fait était déjà mis en avant en 1998 par l'article de Lapeyre-Mestre et al.(28), qui déplorait le « manque de données disponibles sur les médicaments antidépresseurs en France » mais qui soulignait cependant que la consommation (à différencier de la prescription) des antidépresseurs est bien supérieure en France que dans de nombreux autres pays européens.

Dans l'étude australienne de 1986, l'équipe de Schrader(29) relevait une différence significative de la répartition de la prescription des antidépresseurs en fonction du genre des patients avec 70% de

femmes contre 30% d'hommes. L'ancienneté de ces données est cependant à souligner et il n'est pas impossible que ces chiffres aient changé avec l'évolution sociétale et des pratiques de soins des dernières décennies.

#### b. Fréquence de prescription par molécule

Au sein de la classe des antidépresseurs, les habitudes de prescription en termes de molécules ont très probablement beaucoup évolué avec l'apparition de nouvelles molécules plus sélectives à partir du milieu des années 1980 avec l'arrivée de la Fluoxétine (1987) et plus encore dans les années 1990 avec l'étoffement considérable de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (approbation par la FDA des ISRS : la Sertraline en 1991, la Paroxétine en 1992 ou encore le Citalopram en 1998).

Avant cela, l'étude de Schrader et al.(29) publiée en 1986 (mais dont la période de collecte des données n'est pas précisée) mettait en évidence que 79% des antidépresseurs prescrits étaient de la famille des tricycliques. Quelques années plus tard, les données datant de 1989 exploitées par l'équipe de Voirol(15) montraient que dans l'hôpital de Lausanne, la Maprotiline (11,9% des patients) était bien plus fréquemment prescrite que le classique antidépresseur tricyclique Amitriptyline qui représentait 7,8% des prescriptions. La Clomipramine arrivait en 4<sup>ème</sup> place avec 4,4% des patients. La Trimipramine (2,3%) était en 6<sup>ème</sup> place devant la Miansérine dont la prescription ne concernait alors que 1,3% des patients. A cette époque, un seul ISRS était disponible en Suisse, la Fluvoxamine, ainsi qu'un seul IMAO, la Tranylcypromine, et leur prescription était très anecdotique (à tel point que les chiffres n'étaient même pas reportés dans le tableau de données de l'étude).

A peine six ans plus tard, l'étude française menée par l'équipe de Lapeyre-Mestre(28) observait déjà une différence notable dans le choix des molécules antidépressives. La classe des antidépresseurs sérotoninergiques était alors la plus prescrite en 1<sup>ère</sup> ligne, et parmi celle-ci, la Fluoxétine ou classique Prozac® arrivait en tête avec 35% des prescriptions. Elle était suivie par un tricyclique, la Clomipramine

(18%) juste avant un autre ISRS, la Fluvoxamine (14%). Dans cette étude également, les IMAO étaient très peu prescrits.

Déjà en 2006, l'article de Davids et al.(14) déplorait le peu de données sur l'utilisation récente des antidépresseurs parmi les patients hospitalisés à temps complet. Il notera cependant que les études en population ou concernant les patients ambulatoires retrouvaient une augmentation considérable de l'utilisation des ISRS et des autres « nouveaux antidépresseurs » tels que la Mirtazapine.

Depuis, plus aucune autre étude ne semble avoir été publiée sur le sujet.

#### c. Coprescription avec d'autres psychotropes

L'importante tendance à la polythérapie ne fait pas exception au sein de la classe des antidépresseurs. Cette habitude, déjà critiquée en 1986 par l'étude australienne de Schrader et al.(29), le sera encore 10 ans plus tard et de l'autre côté du globe par l'étude française de Lapeyre-Mestre et al.(28) qui observera que les antidépresseurs sont associés à au moins un autre psychotrope dans 94% des cas.

Les psychotropes les plus fréquemment co-prescrits sont les anxiolytiques. 54% des psychiatres interrogés dans l'étude française complétaient leurs prescriptions d'antidépresseurs par un traitement de cette classe(28). L'équipe de Schrader retrouvait également des chiffres élevés avec 79% des prescriptions incluant une benzodiazépine ou un hypnotique(29). Lapeyre-Mestre fera d'ailleurs observer que de nombreuses autres études avaient auparavant fait le même constat.

Toujours dans l'étude française, les antidépresseurs étaient alliés aux neuroleptiques dans 11% des cas, et à un autre antidépresseur dans 41% des cas, dont la combinaison la plus fréquente était alors un IRSS avec un Tricyclique (34%). Rappelons qu'il s'agit là d'une étude sur des données datant de 1995(28).

L'équipe de Schrader remarquera cependant que la polymédication est moins fréquente avec les antidépresseurs plus sédatifs. Cette observation semble en concordance avec le fait que les molécules les plus souvent associées sont celles de la classe des anxiolytiques, dont les effets les plus fréquemment recherchés sont l'anxiolyse et la sédation.

A l'inverse, la même étude notera un lien significatif entre l'utilisation d'une polymédication et la durée de la prise en charge à la clinique/la chronicité de la maladie. Néanmoins, elle émettra également l'hypothèse que la longueur de prise en charge peut refléter l'évolution naturelle des pathologies psychiatriques rencontrées dans cette clinique et notamment leur résistance au traitement.

#### d. Prescription des antidépresseurs à doses inadéquates

L'étude de Schrader et al.(29) offre une observation intéressante. En effet, ils ont remarqué qu'une grande proportion de patients avec une dépression modérée chronique et des troubles anxieux étaient traités avec des doses relativement basses d'antidépresseurs. Ils notaient également que cette pratique allait à l'encontre des recommandations de prescription. Cette tendance pourrait expliquer au moins en partie l'association fréquente des antidépresseurs avec d'autres psychotropes dont les anxiolytiques, mais également d'autres antidépresseurs ; car bien qu'il soit recommandé de prescrire les plus petites doses possibles, il s'agit tout de même des plus petites doses *efficaces*.

#### 4. Pratiques de prescription des régulateurs de l'humeur

Par « régulateurs de l'humeur », il convient d'entendre en psychiatrie, les molécules capables, de par leurs propriétés, de stabiliser l'humeur et de la maintenir à un niveau d'équilibre, appelé thymie neutre, c'est-à-dire, ni dépressive, ni exaltée<sup>9</sup>. Ces molécules permettent également de réguler l'activité psychomotrice du patient.

---

<sup>9</sup> Ce spectre d'action incite à l'utilisation des qualifications reliées de thymorégulateurs ou normothymiques.

Le chef de file de cette classe, qui est encore de nos jours la référence notamment pour les essais cliniques, est une vieille molécule ; il s'agit du Lithium. Par ailleurs, figurent également dans cette classe certains antiépileptiques dont on citera l'Acide Valproïque et ses dérivés, la Carbamazépine et l'Oxcarbamazépine. La Lamotrigine en fait aussi partie mais ses indications sont limitées au traitement et à la prévention des épisodes dépressifs. Enfin, certains antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération présentent des propriétés régulatrices de l'humeur, tels que l'Aripiprazole, la Risperidone, l'Olanzapine et la Quétiapine.

a. Fréquence de prescription de la classe

Il existe peu de données sur la fréquence de prescription de la classe des régulateurs de l'humeur en pratique réelle. Les rares études ayant traité du sujet sont pour la plupart assez anciennes et peuvent ne pas révéler la véritable proportion d'utilisation d'une classe médicamenteuse dont l'usage thérapeutique a très probablement beaucoup évolué ces dernières années.

Les études de Schmidt et al.(18) et de Voirol et al.(15) reposant sur des données des années 1980, retrouvaient toutes deux une proportion de 7,1% de patients de psychiatrie traités par régulateurs de l'humeur. Sans surprise, la molécule stabilisatrice de l'humeur la plus largement utilisée à cette époque était le Lithium sous ses différentes formes de sels (sulfate, carbonate, acétate). Selon Voirol, en dehors du Lithium, seule la Carbamazépine était fréquemment prescrite.

Les données bien plus récentes de Briet et al.(26) mettent en évidence que de nos jours, les prescriptions de Divalproate de sodium (Depakote®) sont devenues beaucoup plus fréquentes que celles de lithium (Téralithe® LP ou à libération immédiate), puisque ces traitements se retrouvent désormais respectivement sur 8% et 4% des prescriptions en psychiatrie hospitalière française.

b. Fréquence de prescription de la classe par groupe diagnostic

Les indications de prescription classiques des régulateurs de l'humeur sont bien entendu les troubles de l'humeur et notamment le trouble bipolaire, caractérisé par cette fluctuation pathologique du

niveau thymique. Malgré cela, d'autres indications existent et comme le remarquaient Davids et al.(14), l'utilisation des stabilisateurs de l'humeur est la règle dans de nombreux groupes diagnostic en plus du trouble bipolaire.

Ainsi, dans leur étude publiée en 2006, ils comparaient la fréquence de prescription des psychotropes par classes et sous-classes dans les différents groupes diagnostic décrits par la CIM 10 entre les années 1998, 2001 et 2003.

Ils observaient ainsi que dans le groupe F0, correspondant aux troubles mentaux organiques, l'utilisation du Lithium avait toujours été plutôt faible, alors que celle des antipsychotiques atypiques avait augmenté de façon significative entre 1998 et 2003. La prescription des antiépileptiques avait, quant à elle, doublé.

Dans le groupe diagnostic F2, intitulé « Schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants », la prescription de Lithium avait grandement diminué, à la faveur des antiépileptiques et des antipsychotiques atypiques.

De la même manière, le groupe des troubles de l'humeur (F3) avait vu une augmentation statistiquement significative de l'usage des nouveaux antipsychotiques et des antiépileptiques, et une diminution significative de celui du Lithium.

Pour le groupe F4 des troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes, l'étude montrait également une augmentation très importante de la prescription des antiépileptiques et des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération. La prescription de Lithium semblait avoir toujours été faible dans ce groupe diagnostic.

Enfin, ils remarquaient une augmentation majeure de l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans le groupe diagnostic des troubles de la personnalité et du comportement (F6). Celle du Lithium et des antiépileptiques était restée plus ou moins stable.

## 5. Pratiques de prescription des anxiolytiques

La classe des anxiolytiques est une classe médicamenteuse particulière du fait de sa définition, de ses indications, mais également eu égard à la manière de les prescrire.

Les molécules anxiolytiques permettent, comme leur nom l'indique, d'obtenir une anxiolyse, littéralement, une diminution de l'anxiété.

Le terme « anxiolytiques » est un terme qui pourrait être qualifié de générique. En effet, plusieurs types de molécules ont la capacité de générer une anxiolyse comme notamment certaines molécules antihistaminiques ou neuroleptiques. Néanmoins, dans la plupart des études relatives aux habitudes de prescription des psychotropes, le terme « anxiolytiques » sous-entend la classe des *benzodiazépines*.

### a. Généralités de prescription

La fréquence de prescription des anxiolytiques varie fortement d'une étude à l'autre. Pour l'équipe de Schmidt(18), il s'agissait de la 3<sup>ème</sup> classe la plus prescrite parmi les patients de psychiatrie, après les neuroleptiques et les antidépresseurs, avec 25,8% des patients traités.

L'étude de Voirol et al.(15) la classait, quant à elle, en 2<sup>ème</sup> position derrière les neuroleptiques, avec presque la moitié des patients ayant une prescription d'anxiolytiques (42,2%).

Cette différence est très importante, et ce d'autant plus que Voirol estimait que les chiffres de prescription réelle étaient certainement sous-estimés du fait de la non prise en compte des prescriptions « si besoin », dont nous verrons plus tard qu'une proportion non négligeable est représentée par les anxiolytiques.

### b. Molécules très fréquemment associées à d'autres molécules

Les anxiolytiques, et notamment les benzodiazépines, sont des molécules très fréquemment prescrites dans le cadre de polymédications psychotropes.

Une des associations qui semble particulièrement fréquente, et ce quelle que soit la population étudiée, est celle avec les traitements antidépresseurs comme l'ont mis en évidence de très nombreuses études, réalisées à des époques différentes et dans de nombreux pays : Michel et Kolakowska(30) en 1981 en Grande-Bretagne chez des patients hospitalisés à temps complets, Schussler et Muller-Oerlinghausen en 1984 en Allemagne chez des patients ambulatoires du secteur privé, l'équipe de Schrader(29) en 1986 en Australie dans un hôpital universitaire. Plusieurs années plus tard, en 1998, l'équipe de Lapeyre-Mestre(28) faisait le même constat en interrogeant des psychiatres du Sud-Ouest de la France. L'étude mettra en évidence que les agents anxiolytiques sont les traitements les plus souvent rapportés comme prescrits en association aux antidépresseurs. Les auteurs critiqueront cette tendance en soulignant que le bénéfice de combiner des benzodiazépines aux antidépresseurs dans le but de prévenir les comportements suicidaires durant les premiers jours de traitement reste une question ouverte. Cette stratégie devant *a minima* prendre en considération le risque des « réactions paradoxales » sous benzodiazépines pouvant se manifester sous forme d'une désinhibition avec impulsivité et qui sont davantage susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.

Summers et Brown(31) noteront quant à eux que les benzodiazépines sont souvent combinées les unes avec les autres et qu'un nombre important de patients sont traités par plus d'une benzodiazépine et ce, même à la sortie d'hospitalisation.

### c. Les effets secondaires inquiétants

Dans leur article de 2007, Haw et Stubbs(19) débutaient leur introduction par les inquiétudes qu'ont rapidement soulevées les effets secondaires des benzodiazépines. Au moment de leur arrivée sur le marché dans les années 1960, ces molécules avaient initialement provoqué un grand optimisme thérapeutique en raison de leur sécurité d'emploi, de leur efficacité et de leur tolérance. Elles ont ainsi été très tôt largement prescrites comme anxiolytiques ; mais à la fin des années 1970, le monde



médical a commencé à s'alarmer de leur tendance à causer des troubles cognitifs et moteurs, ainsi que de la dépendance et donc de l'abus.

Au cours de leur étude, les auteurs avaient été amenés à rencontrer les psychiatres à l'origine des prescriptions analysées. Durant ces entretiens, les médecins interrogés avouaient leur inquiétude concernant la nature addictive des benzodiazépines.

d. Très grande fréquence des prescriptions hors AMM et mésusage des anxiolytiques

Une autre particularité des anxiolytiques est la très grande fréquence non seulement de leur usage, mais aussi de leur prescription hors AMM.

Comme le rappelaient Haw et Stubbs(19), les guidelines sur la prescription des benzodiazépines recommandent que leur utilisation soit limitée au soulagement à court-terme de l'anxiété sévère (durée limitée en France à 12 semaines) ou de l'insomnie (durée limitée en France à 4 semaines). Cependant, ils remarquaient que l'expérience clinique suggère qu'en psychiatrie, ces molécules semblent prescrites au-delà de ce cadre.

Plusieurs causes sont à l'origine de cette tendance selon ces auteurs qui notaient que virtuellement, toutes les prescriptions de benzodiazépines de leur étude étaient hors AMM, essentiellement en raison des durées de traitement qui excédaient celles des AMM (dans 86,7% des cas), mais également à cause des indications non prévues par celles-ci (48,9%).

α. Hors AMM en raison de la durée de prescription

Dans leur étude, Haw et Stubbs(19) relèvaient que les deux tiers des prescriptions de benzodiazépines étaient d'une durée de plus d'un an, et que seulement 4,4% des prescriptions avaient été initiées au cours des 4 semaines précédentes, alors même que la plupart des psychiatres interrogés (84,2%) s'accordaient sur le fait que l'usage au long cours des benzodiazépines n'est pas recommandé.

Ces prescriptions de longues durées s'expliquent par différentes habitudes.

En premier lieu, les benzodiazépines déjà prescrites avant l'admission sont souvent laissées en place comme le remarquaient Summers et Brown(31) qui notaient que 34% des benzodiazépines prescrites au moment de l'admission en unité psychiatrique correspondaient en fait à la poursuite des ordonnances habituelles et ce, à la même dose.

En deuxième lieu, les hospitalisations en psychiatrie s'accompagnent fréquemment d'une augmentation de la prescription en cours de prise en charge. Dans cette même étude, tant le nombre de benzodiazépines prescrites, que le nombre de patients traités par benzodiazépines avaient augmenté.

En troisième lieu, la fin de la prise en charge ne fait pas défaut à la règle. Alors que 33% des patients avaient été admis avec une prescription de benzodiazépines, 50% avaient quitté l'hôpital avec une ordonnance. Ainsi, 17% des patients étaient sortis avec une benzodiazépine nouvellement initiée.

L'arrêt des benzodiazépines doit donc être au maximum recherché et idéalement, pensé au moment même de leur prescription. Cependant, le processus du retrait de ces molécules semble, lui aussi, le plus souvent réalisé à l'encontre des standards recommandés(31), ce qui peut causer des tableaux cliniques de sevrage dangereux.

### β. Hors AMM en raison de l'indication de prescription

Avec le temps, le rôle des benzodiazépines a été réévalué en pratique clinique et des indications hors AMM ont émergé, comme par exemple, la neurosédation d'urgence et la gestion de la schizophrénie (19).

Dans l'étude britannique de Haw et Stubbs(19), l'indication la plus commune demeurait l'anxiété (50%) sans pour autant préciser s'il s'agissait d'un traitement de courte durée ou non. L'anxiété était

fréquemment associée à un diagnostic de trouble de la personnalité (dans 21,1% des cas). L'agressivité était la 2<sup>ème</sup> indication la plus fréquente (25,6%), suivie par l'agitation (14,4%).

#### γ. Conclusion concernant la prescription hors AMM

Le mésusage médicamenteux correspond à une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Concernant les benzodiazépines, Summers et Brown(31) soulignaient le fait que selon le Home Office Drugs Inspectorate du Royaume-Uni, la vaste majorité du mésusage des benzodiazépines était obtenu sur prescription.

Dans leur étude, ils observaient que de façon générale, les prescriptions de benzodiazépines respectant le plus les guidelines étaient celles faites dans le cadre de la prise en charge de la dépendance à l'alcool. On notera donc qu'il s'agit des prescriptions obéissant à des protocoles souvent stricts et réalisées par des addictologues, potentiellement plus sensibilisés aux problèmes de tolérance et de dépendance.

#### e. Un mal nécessaire

Nous remarquons ainsi que la prescription et l'usage des benzodiazépines, du fait de leur potentiel addictogène, est sujet à controverse. Néanmoins, elles demeurent des molécules intéressantes et très utilisées. Haw et Stubbs(19) iront jusqu'à les considérer comme « un mal nécessaire », d'où le titre de leur article. Au sein de la population alors étudiée (des patients de réhabilitation psychiatrique), l'usage au long-cours des benzodiazépines apparaissait comme nécessaire lorsque toutes les autres options thérapeutiques avaient déjà été explorées. C'est ainsi que parmi les psychiatres interrogés, la moitié étaient en désaccord avec l'affirmation selon laquelle les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées dans le traitement des psychoses chroniques. Ces médecins citaient notamment leur

utilisation dans le contrôle des effets indésirables et de l'agitation sévère, où les antipsychotiques seuls peuvent n'être que partiellement efficaces ou produire des effets secondaires invalidants.

Summers et Brown(31) quant à eux, affirmaient que les prescriptions de benzodiazépines ne suivant pas les guidelines peuvent parfois être justifiées cliniquement mais qu'elles peuvent apparaître inappropriées si elles ne sont pas convenablement expliquées à l'écrit. Ils estimaient que la justification devrait alors apparaître dans le dossier médical, ce qui serait rarement le cas, et soulignaient ainsi l'importance de contextualiser la prescription des benzodiazépines.

#### f. Fréquence de prescription par molécule

Au sein de la classe des anxiolytiques, la molécule la plus largement prescrite dans le service de Psychiatrie de l'hôpital universitaire de Lausanne(15) au courant de l'année 1989 était le Clorazépate avec 28,2% des patients. Suivait le Lorazépam, prescrit à 15% des patients, puis le Bromazépam (3,7%) et le Prazépam (2,5%). Notons que l'Oxazépam (3,8%) apparaissait également dans les données, mais était classé, non pas avec les médicaments anxiolytiques, mais avec les hypnotiques.

En 2005, dans l'hôpital spécialisé en Santé Mentale de Northampton en Angleterre(19), les benzodiazépines les plus fréquemment prescrites étaient le Diazépam, suivi par le Lorazépam, également en 2<sup>ème</sup> position.

#### 6. Pratiques de prescription des hypnotiques

Les hypnotiques sont une classe de médicaments dont l'effet principal est d'induire la somnolence.

Selon Schmidt et al.(18), il s'agissait de la 4<sup>ème</sup> classe de psychotropes prescrite (22,4%) après les antipsychotiques, les antidépresseurs et les anxiolytiques. L'équipe de Voirol(15) les classait en 3<sup>ème</sup> position (31,4%) après les antipsychotiques et les anxiolytiques. A cette époque (1989), les molécules les plus fréquemment prescrites à visée hypnotique étaient l'Hydrate de chloral pour 11,5% des

patients (substance dont l'arrêt de commercialisation en France date de 2001) et le Flunitrazépam (le classique Rohypnol® ; arrêt de commercialisation en France en 2013) pour 7,8% d'entre eux, et ce bien loin devant le Zolpidem (0,3%), qui est très utilisé de nos jours.

Le groupe diagnostic auquel les molécules hypnotiques étaient les plus administrées était celui des patients souffrant de dépression unipolaire (près des deux tiers d'entre eux).

## B. PRATIQUES DE PRESCRIPTION PAR INDICATION

### 1. Pratiques de prescription dans la psychose et la schizophrénie

#### a. Classes et molécules utilisées dans les troubles psychotiques

Dans les services ouvert et fermé de l'hôpital universitaire de Lausanne en 1989(5), la quasi-totalité des patients avec schizophrénie étaient traités par **neuroleptiques**. La classe des anxiolytiques était également souvent prescrite à ces patients (38%). 16% d'entre eux bénéficiaient d'une prescription d'antidépresseurs, et seulement 10% étaient sous régulateurs de l'humeur.

Parmi les antipsychotiques prescrits dans la schizophrénie, les molécules utilisées semblent avoir grandement changé au cours des décennies. Dans leur analyse de l'évolution de prescription des psychotropes entre 1972 et 1980, Battegay et Wacker(7) ont noté une diminution des prescriptions de la plupart des antipsychotiques de l'époque, alors tous typiques, parmi lesquels la Chlorpromazine, l'Halopéridol, la Lévomépromazine, le Clopenthixol (non commercialisé en France), le Flupenthixol et la Fluphénazine ; mais par ailleurs, une augmentation de prescription de Clozapine (arrivée dans les années 1970) et ce, remarquaient les auteurs, « malgré ses effets secondaires hématologiques ». Notons que la Clozapine, suite aux constats d'agranulocytoses potentiellement fatales, sera retirée du marché de 1975 au début des années 1990 dans la majorité des pays où elle avait été commercialisée (retour de commercialisation en France en 1991 avec le suivi hématologique strict que l'on connaît).

Plus de 20 ans plus tard, la donne avait encore changé. Entre 1998 et 2003, l'équipe de Davids a observé une poursuite de la diminution des prescriptions de neuroleptiques conventionnels, accompagnée d'une nette baisse de la Clozapine, ainsi que du Lithium, tandis que les prescriptions des antipsychotiques atypiques (arrivée de la Risperidone et de l'Olanzapine dans la seconde moitié des années 1990) et des antiépileptiques augmentaient de façon significative(1).

b. Prescription des Neuroleptiques d'Action Prolongée (NAP)

Entre 1972 et 1980, Battegay et Wacker(7), en plus du changement dans les molécules antipsychotiques utilisées, ont également remarqué une augmentation de la prescription des neuroleptiques injectables et à longue durée d'action pour le traitement de toutes les formes de troubles schizophréniques (Schizophrénies simple, hétéroforme, paranoïde, catatonique, déficitaire, ainsi que les troubles schizo-affectifs).

Plus tard, ce constat ne sera pas réitéré par l'étude de Samalin et al.(12) qui déploreront au contraire que les formes injectables ne soient pas utilisées de façon plus large en pratique clinique, avec un taux de prescription généralement inférieur à 30% dans de nombreux pays. Néanmoins, ce taux varierait entre les différents pays avec des taux souvent plus élevés en France et au Royaume-Uni par rapport à d'autres pays européens, le Canada ou les Etats-Unis.

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont cherché à analyser les attitudes des psychiatres vis-à-vis des antipsychotiques injectables à longue durée d'action chez les patients atteints de schizophrénie par l'intermédiaire d'un questionnaire. Le but était notamment d'identifier les raisons poussant les psychiatres à prescrire, ou au contraire à ne pas prescrire des NAP. Dans le questionnaire, il était demandé aux psychiatres interrogés d'estimer la proportion de leurs patients avec schizophrénie ou trouble schizo-affectif traités par formes injectables. Selon eux, un peu plus de 10% de leurs patients bénéficiaient d'une prescription d'un antipsychotique typique de longue durée d'action, un peu moins de 20% avaient un antipsychotique typique per os et la même proportion étaient traités par un AP2G

sous forme injectable. La plus grande majorité de ces patients (62,9%) prenaient au long cours un antipsychotique atypique per os.

## 2. Pratiques de prescription dans les troubles de l'humeur

L'étude publiée en 2006(14) comparait les habitudes de prescription entre 1998 et 2003. Cette période a vu une augmentation significative de la prescription des ISRS, des nouveaux antipsychotiques atypiques et des antiépileptiques pour le traitement des troubles de l'humeur. Les antidépresseurs tricycliques et le Lithium étaient quant à eux significativement moins prescrits cinq ans après.

### a. Dans la dépression

#### α. Classes médicamenteuses utilisées dans la dépression

L'étude de Battegay et Wacker(32), qui analysait l'évolution de la prescription des psychotropes entre 1972 et 1980 à la Clinique psychiatrique ambulatoire universitaire de Bâle, notait qu'en 1972 seulement la moitié des patients souffrant de dépression unipolaire endogène bénéficiaient d'un antidépresseur. Cette proportion augmentait à 4/5èmes des patients en 1980.

La prescription de Lithium, quant à elle, était devenue plus fréquente dans le traitement de la dépression unipolaire en raison du nombre plus important de preuves de ses effets prophylactique et thérapeutique dans ce type de dépression.

Dans le même trouble, 15 ans plus tard, les patients de l'hôpital de Lausanne(15) étaient traités par antidépresseurs pour 85% d'entre eux, la moitié par neuroleptiques et 14,7% étaient sous régulateurs de l'humeur. La plupart des patients souffrant de dépression unipolaire avaient également une prescription d'anxiolytiques (85%) et/ou d'hypnotiques (64,7%).

## β. Molécules utilisées dans la dépression

L'étude de Lapeyre-Mestre et al.(28) interrogeait des psychiatres français sur leurs attitudes de prescription et leurs choix d'antidépresseurs dans la dépression en fonction du profil de la maladie.

En 1995, la classe des antidépresseurs sérotoninergiques était, déjà à cette époque, la plus prescrite **en 1<sup>ère</sup> ligne**. Celle des antidépresseurs tricycliques était choisie en 1<sup>ère</sup> intention dans les **dépressions sévères, résistantes ou associées à une anxiété sévère ou à une insomnie sévère**.

- Dépression sévère : tricycliques (92%), puis térotoninergiques (6%), puis IMAO (2%), aucune prescription « d'atypiques » ;
- Dépression avec insomnie sévère : tricycliques (57%), puis antidépresseurs atypiques type Miansérine (33%), puis sérotoninergiques (10%) ;
- Dépression avec anxiété sévère : tricycliques (63%), puis antidépresseurs atypiques type Miansérine (19%), puis sérotoninergiques (18%) ;
- Echec thérapeutique (= dépression résistante) : tricycliques (52%), puis sérotoninergiques (35%), puis antidépresseurs atypiques (13%).

Au sein des différentes classes, les molécules choisies différaient également en fonction du profil de la maladie. Dans les **dépressions sévères et résistantes**, le tricyclique choisi en 1<sup>ère</sup> intention était la Clomipramine, bien devant l'Amitriptyline. Il est intéressant de noter qu'en cas de **composante anxieuse ou de troubles du sommeil associés**, le choix se portait en 1<sup>er</sup> lieu sur l'Amitriptyline, plus sédative, puis sur l'antidépresseur atypique Miansérine, également sédative.

- Dépression « sévère » : Clomipramine (78%), Amitriptyline (14%) puis Fluoxétine (4%) ;
- Dépression avec insomnie sévère : Amitriptyline (35%), Miansérine (28%) puis Clomipramine (10%) ;
- Dépression avec anxiété sévère : Amitriptyline (46%), Miansérine (17%) puis Clomipramine (12%) ;
- Echec thérapeutique : Clomipramine (31%), Fluoxétine (24%) puis Amitriptyline (13%).



#### γ. Molécules associées aux antidépresseurs dans la dépression

La même étude(28) observait que pour le traitement de la dépression, la quasi-totalité des psychiatres français (94%) associaient les antidépresseurs à d'autres psychotropes :

- A des anxiolytiques dans 54% des cas ;
- A des neuroleptiques dans 11% des cas ;
- Voire à un autre antidépresseur (41%) dont la combinaison la plus fréquente était alors un ISRS avec un Tricyclique (34%) et ce, notaient les auteurs, bien qu'aucun essai clinique bien mené n'ait pu démontrer un quelconque bénéfice d'une telle association.

#### b. Dans le trouble bipolaire

L'équipe de Samalin(33) affirme qu'un challenge majeur de la prise en charge du trouble bipolaire est représenté par les thérapeutiques disponibles avec un nombre important de médicaments, mais souvent limités à une phase du trouble de l'humeur.

Au cours de leur étude observationnelle datant de 2011, ils ont interrogé 210 psychiatres français à propos de leurs pratiques de prescription dans le trouble bipolaire, mais également de leur niveau d'adhésion aux recommandations (« guidelines »).

#### α. Phase maniaque

La manie se définit classiquement par la persistance dans le temps d'une augmentation pathologique de l'humeur et de l'énergie.

Selon le tableau clinique, elle peut s'accompagner de symptômes psychotiques, dont la présence ou non, peut grandement modifier la prise en charge thérapeutique en pratique.

### → Sans symptômes psychotiques

En l'absence de symptômes psychotiques, le choix de la moitié des psychiatres interrogés se porterait sur un antiépileptique régulateur de l'humeur, et principalement sur le Valproate. Concernant cette molécule en particulier, les auteurs proposent comme possible explication les caractéristiques individuelles de la molécule : rapidité d'action, facilité d'utilisation et bonne tolérance.

20% des psychiatres préféreraient prescrire en première intention un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération (AP2G), majoritairement l'Olanzapine.

Enfin, seuls 10% d'entre eux prescriraient du Lithium dès le départ.

Le quart des psychiatres interrogés associeraient au régulateur de l'humeur un traitement sédatif, principalement de la Cyamémazine.

L'analyse des données concernant les caractéristiques générales des psychiatres répondants permettait de mettre en évidence des différences d'habitudes en fonction du **niveau d'expérience**.  
Devant un épisode maniaque sans composante psychotique, les deux tiers des psychiatres les plus jeunes (moins de 10 ans d'expérience) choisiraient en 1<sup>ère</sup> intention un antiépileptique. Alors que les plus expérimentés prescriraient davantage du Lithium que la moyenne.

**Le type d'exercice** aurait également une influence sur les prescriptions. En effet, les praticiens du secteur privé prescriraient plus de Lithium que ceux du secteur public. Cette observation pourrait peut-être s'expliquer par le fait que les psychiatres du libéral sont souvent plus âgés, beaucoup s'installant à leur compte plus tard dans leur carrière.

A l'inverse, les neuroleptiques conventionnels, les antipsychotiques typiques, seraient plus prescrits dans le secteur public que dans le privé.

### → Avec symptômes psychotiques

En cas de composante psychotique associée, plus de la moitié des psychiatres (57,5%) prescriraient un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération, dont l'écrasante majorité (84%) choisiraient en 1<sup>er</sup> lieu l'Olanzapine. Encore une fois, les auteurs expliquent ce choix par les caractéristiques individuelles de la molécule (rapidité d'action, facilité d'utilisation et bonne tolérance). Viendraient ensuite la Risperidone (12%), l'Aripiprazole (2%) et l'Amisulpride (2%).

Presque le quart des psychiatres interrogés associeraient un AP2G avec un antiépileptique : Olanzapine + Valproate dans 84% des cas et Risperidone + Valproate dans 16% des cas.

Seulement 6% d'entre eux proposeraient une monothérapie d'antiépileptique.

Enfin, dans les cas de manie avec symptômes psychotiques associés, le choix d'une monothérapie de Lithium serait très rare (3,5%).

On remarque encore une fois que **le niveau d'expérience** influence les habitudes de prescription. Deux psychiatres sur trois avec moins de 10 ans d'expérience prescriraient en 1<sup>ère</sup> intention un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération, alors que les plus âgés choisiraient plus souvent du Lithium ou des antipsychotiques typiques.

On notera que dans cette étude, les praticiens du **secteur** privé déclareraient prescrire quasi exclusivement des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération devant une manie avec symptômes psychotiques.

### β. Phase dépressive

Nous n'avons pas été en mesure de trouver des données sur les habitudes de prescription spécifiques à la phase dépressive intervenant dans le cadre d'un trouble bipolaire.

#### v. Traitement prophylactique

Le trouble bipolaire se définit par des changements pathologiques de l'humeur et de l'énergie qui, en pratique, s'expriment par l'alternance de phases dépressives et maniaques. En dehors des épisodes aigus, un traitement dit « prophylactique » peut s'avérer nécessaire afin de maintenir la stabilité clinique et prévenir les phases de décompensation.

Concernant le choix de la mise en place ou non d'un traitement prophylactique au décours d'un 1<sup>er</sup> épisode maniaque (qui permet le plus souvent de poser le diagnostic de trouble bipolaire), les habitudes des psychiatres interrogés par l'équipe de Samalin(33) divergent.

60% d'entre eux en proposeraient un systématiquement, alors que 20% ne poursuivraient pas le traitement au-delà de l'épisode aigu. Les derniers 20% feraient le choix de maintenir un traitement prophylactique en fonction de certains critères. Parmi eux, le plus grand nombre (70%) s'appuieraient sur la présence ou non d'**antécédents familiaux** pour prendre leur décision. Les **antécédents personnels** du patients et l'**intensité du 1<sup>er</sup> épisode** conditionneraient le choix de presque le quart des psychiatres ne poursuivant pas systématiquement le traitement à visée prophylactique.

Les **molécules régulatrices de l'humeur utilisées** pour prévenir les décompensations peuvent différer des traitements curatifs.

La classe la plus largement sollicitée est celle des antiépileptiques (50%) dont le Valproate semble s'imposer comme le chef de file dans cette indication (88%). La classe des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération arrive en 2<sup>ème</sup> position (16%). On notera cependant que parmi les médecins décidant de prévenir les décompensations thymiques par un antipsychotique, la totalité porteront leur choix sur l'Olanzapine. Le Lithium sera prescrit comme traitement prophylactique par 12% des psychiatres interrogés, tandis que le même nombre préféreront une association antiépileptique + AP2G.

La **durée du traitement prophylactique** ne fait pas l'unanimité non plus. 22% des psychiatres interrogés proposeraient une durée de 12 mois, alors qu'un peu plus (28%) recommanderaient un traitement de 24 mois. Le quart avoueraient envisager dès le départ un traitement à vie.

Là encore, les habitudes de prescription différencieraient en fonction du **niveau d'expérience** des médecins. Les plus jeunes psychiatres feraient plus souvent le choix d'un traitement prophylactique dès le 1<sup>er</sup> épisode maniaque (80%), la plupart prescrivant soit un antiépileptique soit un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération. Dans le même ordre d'idée, ils auraient également tendance à proposer un tel traitement sur des durées plus longues que les psychiatres plus âgés. Il est intéressant de noter qu'aucun des psychiatres avec une expérience clinique de plus de 30 ans n'aura proposé un traitement prophylactique à vie d'emblée.

Le **secteur** public proposerait davantage des traitements prophylactiques que les praticiens du secteur privé. Une explication possible pourrait être que les psychiatres de la fonction publique hospitalière sont peut-être confrontés à une patientèle présentant plus fréquemment des décompensations sévères et donc d'éventuelles formes qualifiées de résistantes.

#### δ. Place du Lithium

Samalin et son équipe (33) remarquent que la place centrale du Lithium dans le traitement du trouble bipolaire semble diminuée en pratique réelle. Cependant, la majorité des psychiatres le considèrerait comme un **traitement courant de 2<sup>ème</sup> intention**. Les auteurs proposent, comme explication de cet engouement moindre pour l'ancienne molécule, son moins bon profil de sécurité au long cours, qui la limite au traitement des patients avec un trouble bipolaire sévère et décompensant sous d'autres régulateurs de l'humeur. En cela, toujours selon ces mêmes auteurs, le Lithium serait à la bipolarité ce qu'est la Clozapine à la schizophrénie.

Comme déjà cité plus haut, le Lithium est bien plus prescrit par le secteur privé (2,5 fois plus que dans le secteur public en ce qui concerne le traitement de choix et le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du trouble bipolaire). Encore une fois, cela peut s'expliquer par le fait que les psychiatres libéraux sont souvent plus âgés et expérimentés.

Le Lithium est vu par les auteurs comme une molécule présentant de nombreux effets secondaires. Il est néanmoins intéressant de noter que, bien qu'étant le plus souvent critiqué pour sa moins bonne tolérance au long cours, il semblerait que la situation pour laquelle le Lithium est le plus souvent prescrit soit celle...du traitement prophylactique ! Le délai d'action plus tardif de cette molécule à sa mise en place pourrait être une explication de l'utilisation préférentielle d'autres médicaments dans le traitement des épisodes aigus.

### 3. Pratiques de prescription dans les troubles de la personnalité

Bien que le traitement des troubles de la personnalité par la pharmacothérapie reste sujet à controverse, en pratique, l'usage des psychotropes chez les patients souffrant de troubles sévères de la personnalité est très fréquent. Néanmoins, les molécules utilisées semblent avoir changé au cours des années, ce qui peut illustrer le manque de consensus encore d'actualité de nos jours concernant la prise en charge de ce type de troubles.

L'analyse des prescriptions de 1989 par l'équipe de Voirol(15) montrait que, parmi les groupes diagnostique 300 et 301 de la CIM 9, correspondant alors aux troubles névrotiques et aux troubles de la personnalité, une grande proportion des patients (59%) étaient sous anxiolytiques. Des neuroleptiques étaient prescrits à 55% d'entre eux, et la moitié bénéficiaient d'une prescription d'antidépresseurs. Seulement 4% des patients étaient traités par régulateurs de l'humeur.

Plus tard, la comparaison des habitudes entre 1998 et 2003 montrait une forte augmentation de la prescription des ISRS et des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération pour la prise en charge des patients présentant des troubles de la personnalité et du comportement, tandis que les benzodiazépines semblaient de moins en moins usitées. L'usage des neuroleptiques conventionnels restait fréquent malgré le nouvel attrait pour les atypiques. Enfin, un premier frémissement vers les antiépileptiques pouvait être observé.

#### 4. Les prescriptions « si besoin »

Les prescriptions communément appelées « si besoin » sont notées « prn » dans les études scientifiques selon la formule latine « *pro re nata* », signifiant « dans les circonstances » ou « selon les circonstances ». Il s'agit de prescriptions dont l'application n'est pas systématique, mais soumise à conditions. Les médicaments prescrits de cette manière seront administrés si de telles situations se présentent.

L'article de Voirol et al. (15) proposait, en plus de l'étude rétrospective sur les molécules prescrites en systématique, une étude prospective plus courte sur les prescriptions « si besoin » et leur application ou non.

Les prescriptions « si besoin » sont très répandues en psychiatrie. Dans cette étude, la quasi-totalité (97%) des patients du service fermé et les trois quarts (77%) de ceux du service ouvert bénéficiaient de prescriptions conditionnelles dans leur liste de traitements.

La plupart de ces molécules étaient prescrites dans leur forme *per os*, 1/10<sup>ème</sup> l'étaient sous forme intra-musculaire (habituellement pour les cas d'agitation aiguë). 10% des traitements « si besoin » étaient proposés sous forme de gouttes de solution buvable.

Parmi les différentes classes de psychotropes, la plus prescrite de façon conditionnelle était celle des neuroleptiques (34,9%), suivie par celle des anxiolytiques (15,1%). Les antiparkinsoniens, qui permettent de traiter les syndromes extra-pyramidaux aigus provoqués par les antipsychotiques, représentaient presque 10% de ces prescriptions, tout comme les molécules hypnotiques. Enfin, seulement 1,4% des « si besoin » étaient des antidépresseurs dont la seule molécule proposée était la Miansérine, donc très probablement prescrite à visée hypnotique.

On notera que le tiers des prescriptions « si besoin » correspondaient à des molécules non psychotropes comme des antalgiques ou des laxatifs, dont certaines permettent en fait de contrôler les effets secondaires des psychotropes.

Ces prescriptions sont, par leur essence, amenées à ne pas être administrées de façon systématique. Dans le service fermé, 71% des prescriptions « si besoin » avaient finalement été données, et 80% dans le service ouvert.

Or, il est intéressant de noter que les molécules administrées *in fine* ne sont pas celles qui sont les plus prescrites au départ. Si les neuroleptiques étaient les plus représentés parmi les molécules choisies pour des prescriptions conditionnelles, certainement pour leur effet plus rapide, leur large éventail d'indications et la crainte moindre de prescrire des médicaments pouvant induire une dépendance, ce n'étaient pas les molécules les plus souvent dispensées. Sans surprise, les agents hypnotiques étaient les plus fréquemment donnés, parmi lesquels essentiellement le Flunitrazépam (Rohypnol®) avec 86% des prescriptions SB appliquées, le Lormétazépam (57%) et le Zolpidem (40%). On trouvait ensuite la classe des anxiolytiques, avec notamment le Diazépam dont les deux tiers des SB étaient finalement administrés aux patients. En comparaison, la Clotiapine, qui était le neuroleptique le plus prescrit en conditionnel (18,5% de l'ensemble des prescriptions SB), n'était administrée que dans 29% des cas.



Il convient de relever que les auteurs n'ont pas cherché à corréler les prescriptions conditionnelles avec le diagnostic, leur échantillon étant trop petit.

Si une telle étude était réalisée de nos jours, les molécules prescrites changeraient très probablement, car, comme illustré plus haut, les habitudes changent avec le temps, mais également parce que nombre des molécules utilisées au courant de cette étude ne sont plus disponibles sur le marché, alors que d'autres sont apparues. Il est cependant fort à parier que certaines tendances seraient retrouvées, et notamment l'administration *in fine* des hypnotiques et anxiolytiques en priorité.

De manière partielle, les données de Briet et al.(26), apportant des informations sur les traitements avec des effets anticholinergiques, permettent d'objectiver que les prescriptions en « si besoin » les plus fréquentes dans la psychiatrie française récente sont celles de Loxapine (21% des prescriptions), de Cyamémazine (15%), de Diazépam (10%) et d'Alimémazine (9%).

### C. CONCLUSION DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Comme le définissaient Hamann et al.(27) dans leur article sur les choix de traitements dans la schizophrénie, le domaine de recherche sur la « prise de décision médicale » tente d'explorer, d'expliquer et de modifier les processus décisionnels des médecins. Ils remarquaient ainsi que, malgré les centaines d'études sur l'efficacité des médicaments antipsychotiques et malgré la pléthore d'études de marché, très peu d'études ont cherché à explorer scientifiquement les prises de décisions médicales, notamment dans le choix des traitements antipsychotiques. Cette observation peut également s'appliquer à d'autres classes de molécules, comme le faisaient remarquer Lapeyre-Mestre et al.(28), qui déploraient le manque de données sur les antidépresseurs, et ce notamment en France. Finalement, cet état de fait peut s'étendre à l'ensemble des traitements psychotropes, comme le soulignaient Davids et al.(14), qui précisaient qu'il n'y a que très peu de rapports sur les médicaments réellement prescrits dans les hôpitaux psychiatriques.

En effet, il est important de distinguer les notions de prescriptions et de consommations. Car si de nombreux chiffres concernant la consommation des traitements psychotropes sont disponibles, ceux-ci ne permettent pas de mettre en lumière et d'analyser les prescriptions médicales, et donc **les choix des médecins**, qui se cachent derrière une partie seulement des médicaments réellement consommés par les patients (ainsi que les « non patients ») ; en effet, toute prescription ne donne pas forcément lieu à consommation et inversement, toute consommation ne fait pas toujours suite à une prescription.

Cette importante subtilité explique le fait que la revue de la littérature réalisée ne s'appuie que sur un nombre limité d'études, portant sur les prescriptions des psychotropes, et non sur leur vente ou leur consommation, et que parmi celles-ci, nombre d'entre elles datent d'il y a plusieurs années, voire plusieurs décennies.

Néanmoins, ces vieilles études offrent la possibilité, en plus d'analyser les habitudes de prescription, de mettre en avant **l'évolution des pratiques**, et de faire ainsi remarquer que le temps (l'époque ?), comme d'autres facteurs que nous étudierons plus loin, a une grande influence sur celles-ci.

## II. L'ETUDE : PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES PAR LES PSYCHIATRES ALSACIENS

### A. PRESENTATION DE L'ETUDE

Le but de l'étude était d'offrir une évaluation des habitudes de prescription des psychiatres dans la région Alsace. Elle consistait en l'analyse d'un questionnaire rédigé sous la forme de cas cliniques progressifs, qui se voulaient « typiques », tout en offrant quelques subtilités cliniques, afin de relever les grandes tendances, mais également certaines subtilités individuelles, en matière de prescription des psychotropes.

La version complète du questionnaire était constituée de 5 cas cliniques décrivant : deux situations reliées à la schizophrénie, l'une dépeignant une bouffée délirante aiguë, l'autre une évolution déficitaire ; deux situations de troubles de l'humeur, l'une concernant une dépression secondairement pharmacorésistante et l'autre un virage maniaque sous antidépresseur ; et enfin un trouble de la personnalité Borderline.

Le questionnaire aura été soumis aux médecins interrogés de deux manières différentes.

Une version divisée en deux sous-versions comprenant respectivement les cas 1 et 5 et les cas 2 et 4, afin de toucher un plus grand nombre de médecins avec un temps individuel raisonnable pour y répondre. Ces deux sous-versions auront alors été proposées en ligne à l'aide d'un formulaire « Google Form » dont les liens avaient été transmis par mail en utilisant les mailing-lists médicales des différents services de psychiatrie alsaciens.

La version complète constituée des cas 1 à 5 aura, quant à elle, été soumise à 2 ou 3 médecins de chaque établissement public de Psychiatrie alsacien ayant un pôle de Psychiatrie (en dehors du Roggenberg à Altkirch), et ce dans le cadre d'entretiens individuels, offrant de ce fait la possibilité de discuter davantage des réponses apportées et des raisonnements thérapeutiques sous-jacents. Ils auront été 13 à accepter de se prêter à l'exercice. Les entretiens auront duré entre 45 minutes et 2

heures avec une durée moyenne de 1 heure et 30 minutes. Certains se seront déroulés en présentiel, d'autres par téléphone ou visioconférence en raison de la situation sanitaire liée à l'épidémie de Covid 19.

Ce travail étant exploratoire et ne visant pas à apporter des données chiffrées sur un échantillon représentatif (ce qu'il n'est pas), nous n'avons ainsi pas réalisé de codage ou d'analyse thématique standardisée habituellement utilisés dans les analyses qualitatives, ni d'analyses statistiques telles que celles réalisées dans le cadre d'analyses quantitatives. Les données « sociodémographiques » concernant les médecins répondants constituant ce panel non représentatif, sont donc transmises à titre indicatif.

Les médecins ayant accepté de répondre à notre questionnaire l'auront fait du 27 février 2020 au 28 mai 2020 pour les questionnaires en ligne, et du 5 mars 2020 au 12 juin 2020 pour les entretiens individuels.

Ils auront en tout été **71 médecins** du domaine de la psychiatrie ayant une expérience clinique allant de 1 an à 40 ans, avec une expérience moyenne de 10,2 ans, internat compris. Parmi eux, on comptait 2 professeurs des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH), 38 praticiens hospitaliers (PH), 2 chefs de clinique assistants (CCA), 6 assistants, 1 psychiatre libéral et 22 internes. Cinquante-sept auront réalisé leur internat dans les hôpitaux alsaciens et 14 dans une autre région, dont la Lorraine, la Franche-Comté, le Nord-Pas-de-Calais, l'Île-de-France et les Midi-Pyrénées, ou un autre pays, la Roumanie.

Concernant leurs lieux d'exercice au moment de leur réponse, ils étaient 22 à exercer (uniquement ou en partie) au Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, 16 à l'Établissement Public de Santé Alsace Nord (EPSAN), 4 au Centre Hospitalier d'Erstein, 6 au Centre Hospitalier de Colmar, 14 au Centre Hospitalier de Rouffach, 6 au Centre Hospitalier de Mulhouse, 3 en cabinet libéral, et 2 dans une autre

région, un en Bretagne, l'autre à La Réunion. Ces deux derniers avaient cependant réalisé leur internat voire une partie de leur post-internat en Alsace et étaient donc encore inscrits sur la mailing-list du CHU.

Les services d'activité étaient également très variés, certains médecins exerçant dans plusieurs types de services différents, sans compter l'activité de consultation. Ils étaient 16 à travailler (uniquement ou en partie) dans des services d'hospitalisation fermés, 18 dans des services ouverts (de spécificités différentes, dont la réhabilitation médico-sociale), 34 avaient une activité au moins partielle en Centres Médico-Psychologiques (CMP), 11 en Hôpitaux de Jour (HDJ), 5 dans des services d'Urgences Psychiatriques, 8 en activité de Liaison de Psychiatrie (associée ou non à la Polyclinique), et 3 en cabinets de ville. Parmi les activités plus spécifiques, on notera bien sûr la Pédopsychiatrie, la Gérontopsychiatrie (dont les interventions en EHPAD), l'Addictologie (avec les CSAPA), les établissements médico-sociaux, les consultations en Unités Sanitaires et Centres de Détention, les Unités Mobiles de réhabilitation médico-sociale, les consultations spécialisées de Psychotraumatisme, ainsi que les consultations de recours de Centres Experts.

La dernière partie du questionnaire était quant à elle composée de 4 questions sur la pratique générale de prescription. Ces réponses auront été utilisées pour compléter l'analyse de la deuxième partie de ce travail, proposant une réflexion sur les facteurs identifiables, ayant une influence directe ou indirecte, sur la prescription des psychotropes par les psychiatres.

## B. CAS CLINIQUE 1

Le 1<sup>er</sup> cas clinique soumis aux médecins réponders correspond à celui d'un jeune homme présentant une bouffée délirante aiguë (BDA), qui s'imposera par la suite de son évolution clinique comme une schizophrénie débutante.

### 1. **1<sup>ère</sup> ligne de traitement antipsychotique pour un 1<sup>er</sup> épisode délirant avec antécédents familiaux de schizophrénie**

Au départ, les médecins étaient confrontés à un jeune homme de 21 ans qui présente un 1<sup>er</sup> épisode délirant à thématiques persécutoire et mystique de mécanisme hallucinatoire, et pour lequel l'adhésion est totale et la participation affective intense. On observe également chez lui une désorganisation de la pensée.

Nous pourrions traduire la 1<sup>ère</sup> question posée comme le choix de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement antipsychotique pour un 1<sup>er</sup> épisode délirant chez un patient avec antécédents familiaux de schizophrénie.

Il est intéressant de remarquer en premier lieu que la totalité des médecins réponders auront fait le choix de l'introduction en 1<sup>ère</sup> intention d'une **monothérapie d'antipsychotique atypique** (ou dit de 2<sup>ème</sup> génération).

Ils sont en cela tous en accord avec la plupart des recommandations qui priorisent la tolérance neurologique.

Les dernières recommandations sur la prise en charge de la schizophrénie(34) de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2007 indiquent qu'une monothérapie est à privilégier. Elles établissent également que les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération sont recommandés en 1<sup>ère</sup> intention en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable. La HAS ajoute que les antipsychotiques

conventionnels ne devraient être utilisés qu'en 2<sup>ème</sup> intention pour l'épisode, sauf s'il existe une notion d'une cure antérieure efficace et *bien tolérée*.

Dans la dernière révision de ses recommandations du traitement aigu de la schizophrénie(35) datant de 2012, la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) n'est pas aussi catégorique. Selon elle, toujours suivant l'argument d'un risque réduit d'induire des effets secondaires neurologiques, l'utilisation en 1<sup>ère</sup> intention des AP2G chez les patients avec un 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie est recommandée avec un niveau de preuve limité. Par ailleurs, elle précise avec le niveau de preuve le plus élevé, que la classe des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération et celle de 2<sup>ème</sup> génération sont toutes deux efficaces dans le traitement d'un premier épisode de schizophrénie.

De façon plus spécifique concernant le choix de la molécule antipsychotique de 1<sup>ère</sup> intention, plus des deux tiers des médecins répondeurs (70%) auront proposé la **Rispéridone**.

Le premier argument avancé pour cette molécule sera celui de l'**efficacité**.

Ils citeront également fréquemment celui de la **tolérance**, précisant que les effets secondaires de la Rispéridone sont à la fois modérés et d'apparition rapide, permettant ainsi de les repérer précocement afin de proposer au plus tôt une adaptation si cela s'avérait nécessaire. Vis-à-vis de la tolérance, la supériorité de la Rispéridone par rapport à l'Olanzapine reviendra à de nombreuses reprises. Dans ce cas-là, il s'agit bien entendu de l'effet métabolique de l'Olanzapine auquel feront référence ces médecins.

Certains évoqueront les bons **rapports de propriétés** de la Rispéridone qui en font une bonne molécule de 1<sup>ère</sup> intention : bon rapport efficacité/tolérance d'une part (la classique « balance

bénéfice/risque »), mais également les rapports de propriétés plus spécifiques, comme le rapport effet anti-productif/tolérance, le rapport effet anti-productif/sédation, ...

Parmi ces propriétés spécifiques, plusieurs seront prêtées à la Risperidone afin de justifier le choix de cet AP2G plutôt qu'un autre. L'une de celles qui reviendront le plus souvent est l'**effet incisif** de la molécule. Ce terme fréquemment utilisé en psychiatrie caractérise les molécules qui ont une capacité particulièrement importante de réduire l'activité délirante et hallucinatoire. D'un point de vue pharmacobiologique, il s'agirait des molécules ayant une affinité importante pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Etant donné le profil pharmacologique de la Risperidone, puissant antagoniste D<sub>2</sub> avec une forte affinité pour ces récepteurs, il semble adapté d'utiliser cette qualification pour ce médicament. La molécule qui sera notamment citée en contre-exemple est l'Aripiprazole. Celle-ci étant un agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub>, il paraît encore une fois pharmacologiquement correct de la proposer comme comparaison.

Un autre effet prôné de la Risperidone sera son **effet sédatif** dont l'intensité en fera une molécule intéressante, à la fois sédatrice sans l'être de façon excessive, ce qui pourrait par ailleurs en diminuer l'observance.

Dans ce cas clinique précis, quelques médecins évoqueront l'**action** de la Risperidone **sur la participation affective** au délire. Parmi eux, certains l'attribueront à l'effet sédatif de la molécule, d'autres à ses propriétés thymorégulatrices.

Un autre argument reviendra très fréquemment dans les réponses au questionnaire et ne tient pas tant aux propriétés de la molécule elle-même mais davantage à la forme du médicament. La **disponibilité de nombreuses galéniques différentes** de la Risperidone en fait un choix très intéressant pour les cliniciens. Parmi les formes orales, on retrouvera bien sûr les classiques comprimés, mais il



sera également possible de proposer le médicament sous forme de solution buvable, permettant de s'assurer de la prise médicamenteuse en cas d'adhésion thérapeutique limitée, fréquente en début de prise en charge chez un patient délirant et méfiant. Notons néanmoins que la disponibilité à la fois pour la Risperidone et pour l'Olanzapine de formes orodispersibles peut théoriquement les placer sur un pied d'égalité à cet égard. Par la suite, si la compliance reste problématique malgré une rémission de qualité, en raison d'un mauvais insight par exemple, la forme injectable d'action prolongée pourra présenter un intérêt important ; et ce d'autant plus que dans le cas particulier de la Risperidone, les formes retard peuvent s'échelonner de 2 semaines à 3 mois. La disponibilité de toutes ces formes permet ainsi, tout en poursuivant la même molécule<sup>10</sup>, d'être en accord avec les recommandations 2007 de la HAS(34) qui préconise un traitement sous forme orale dans la mesure du possible mais qui précise que la voie injectable (produit à longue durée d'action) peut être envisagée pour la prévention des rechutes chez un patient non observant. Ici encore, la Risperidone/Palipéridone n'est pas le seul antipsychotique atypique disponible sous forme de neuroleptique à action prolongée (NAP), mais ses « concurrents » présentent chacun des inconvénients : le ZYPADHERA® (Olanzapine) est réservé au milieu hospitalier et nécessite une surveillance prolongée après les injections en raison du risque de syndrome post-injection ; tandis que l'ABILIFY MAINTENA® (Aripiprazole) correspond à la forme NAP d'un traitement considéré régulièrement comme insuffisamment incisif en première intention face à une pathologie, au moins initialement, fortement productive.

Un dernier argument qui rejoint celui des différentes formes galéniques sera celui de la **maniabilité** de la molécule qui offre la possibilité d'utiliser de petites doses initiales et ainsi de faire une titration très progressive afin de respecter encore une fois les recommandations officielles qui insistent sur le fait que la posologie minimale efficace doit être recherchée. Là encore, la Risperidone avec la possibilité d'une titration de milligrammes en milligrammes peut donner davantage le sentiment de maîtriser une

---

<sup>10</sup> Précisons qu'il s'agit en réalité de deux molécules apparentées, la Risperidone d'une part, contenue dans le RISPERDAL®, les formes orales génériques et le RISPERDAL CONSTA®, et son métabolite actif la Palipéridone d'autre part, contenue dans le XEPLION® et le TREVICTA®.

inflation posologique qu'avec l'Olanzapine par exemple, où l'ajustement se fera, généralement, par paliers de 5 mg.

Enfin, trois des médecins interrogés répondront purement et simplement, que le choix de la Risperidone plutôt que d'un autre antipsychotique repose sur une question *d'habitude*. Nous verrons plus loin que cette justification qui peut apparaître comme étonnante et que certains pourraient qualifier de « non scientifique » possède en fait une influence très importante sur nos pratiques de prescription.

Près du quart des médecins répondeurs (23%) choisiront quant à eux comme molécule antipsychotique de 1<sup>ère</sup> intention l'**Aripiprazole**.

L'argument qui sera alors massivement (85%) et prioritairement avancé dans ce cas-là sera sans surprise celui du *profil de tolérance* de la molécule. Mieux toléré quant à la prise de poids et au syndrome métabolique que l'Olanzapine, mieux toléré quant à la sédation, au risque de syndrome extrapyramidal et à la sexualité que la Risperidone, l'Aripiprazole apparaît pour certains comme LA molécule de 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre d'un 1<sup>er</sup> épisode chez un sujet jeune. Ces éléments sont en lien essentiellement avec les profils d'agonistes partiels des récepteurs D<sub>2</sub> et 5HT<sub>1A</sub> que présente l'Aripiprazole, lui conférant un statut d'atypique, parmi les atypiques, pouvant l'amener à être considéré comme le premier antipsychotique de 3<sup>ème</sup> génération. Dans cette optique, le levier agoniste partiel D<sub>2</sub> apparaît comme un élément de préservation, mais aussi d'atténuation de l'impact dopaminergique (effet « Boucle d'or ») au niveau méso-limbique (régulation de la vie émotionnelle et contrôle de la motivation -> syndrome amotivationnel), tandis que les leviers agonistes partiels D<sub>2</sub> et 5HT<sub>1A</sub> et antagoniste 5HT<sub>2A</sub> apparaissent comme des effets additifs ou synergiques qui tempèrent les effets du blocage D<sub>2</sub> sur les voies méso-corticales (fonctions exécutives -> apragmatisme), nigro-striée

(fonctions motrices -> syndrome extrapyramidal) et tubéro-infundibulaire (sécrétion hormonale -> troubles sexuels). Certains médecins ajouteront également la meilleure tolérance cognitive de ce médicament qui sera potentiellement prescrit au long cours afin de préserver les fonctions cognitives, la dimension sociale et l'insertion professionnelle, donc l'aspect fonctionnel de façon générale.

Tout comme la Risperidone, la **disponibilité de plusieurs galéniques différentes** sera également un atout proposé par la moitié d'entre eux<sup>11</sup>, avec notamment à terme, la possibilité de passer à un NAP injectable (ABILIFY MAINTENA®).

Ils seront bien moins nombreux à avancer l'argument de l'**efficacité clinique**. Nous avons vu plus haut que l'Aripiprazole présenterait *a priori* un effet moins incisif que d'autres molécules ; mais la notion même d'efficacité demeure une question complexe, voire épineuse et également empreinte de subjectivité. Un antipsychotique est-il efficace car il est capable de réduire rapidement les symptômes positifs ? Et ce, à quel « prix » (en termes de rapports bénéfiques/risques) ? Quel délai s'accorde-t-on à convenir comme « raisonnable » pour observer chez le patient un amendement des symptômes (ceci étant également conditionné par une pression objective ou ressentie du côté du thérapeute due aux exigences en termes de durée de séjour, d'attentes de la part du patient lui-même et de son environnement) ? Ces éléments d'évaluation étant eux-mêmes intégrés dans une réflexion plus globale sur des symptômes potentiellement moins bruyants au décours du premier épisode psychotique, mais conditionnant fortement la suite, comme le syndrome dissociatif, les troubles cognitifs et plus globalement l'ensemble des symptômes classés comme « négatifs ». De fait, l'Aripiprazole n'apparaît pas non plus comme une panacée sur cette profusion de troubles accompagnant les symptômes positifs, mais l'idée d'une amélioration, ou surtout d'un moindre impact iatrogène, sur ces « autres troubles » devient une priorité en matière de recherche

---

<sup>11</sup> La forme solution buvable a été commercialisée en France en 2016 et l'Aripiprazole est également disponible en comprimés orodispersibles.

psychopharmacothérapeutique. Un tel challenge paraît d'autant plus fondamental que la déficience cognitive s'avère plus préjudiciable au plan fonctionnel que la présence et même la gravité des symptômes positifs ou négatifs(36,37).

Enfin, toujours concernant le choix de l'Aripiprazole, un des médecins citera l'avantage des **propriétés thymorégulatrices** de la molécule pouvant avoir un intérêt pour la prise en charge de la participation affective importante, et un autre justifiera son choix par la simple **habitude**.

Nous remarquons ainsi que pour la quasi-totalité des médecins répondants, le choix de 1<sup>ère</sup> intention pour le traitement d'un 1<sup>er</sup> épisode psychotique se partage majoritairement entre la Risperidone et l'Aripiprazole.

Néanmoins, deux autres molécules seront également proposées.

Deux médecins répondants feront le choix de l'**Olanzapine** en 1<sup>ère</sup> intention ; dans les deux cas, l'**efficacité anti-productive** sera citée.

L'un d'entre eux ajoutera l'intérêt des **propriétés thymorégulatrices** de cette molécule devant un 1<sup>er</sup> épisode délirant avec note thymique associée et une participation affective intense. Le même médecin soulignera en outre l'absence d'antécédents cardiovasculaires chez le patient, afin de justifier le choix d'une molécule très pourvoyeuse de syndrome métabolique classé parmi les facteurs de risque majeurs de complications cardiovasculaires.

Cette précaution quant à la prise de poids liée à l'Olanzapine apparaît justifiée au regard des dernières données méta-analytiques disponibles(38). Il convient néanmoins de rappeler d'une part, qu'au-delà du choix de l'antipsychotique, le régime alimentaire est toujours le meilleur facteur prédictif de l'augmentation de la prise de poids, et ce quel que soit le choix du traitement(39) et d'autre part, que

la « règle du 5% » peut s'appliquer face à toute prescription d'antipsychotique. Une étude en 2015 a ainsi permis d'observer qu'un gain de poids de plus de 5% après un mois sous traitement psychotrope (indépendamment donc de la classe thérapeutique) s'avère être le meilleur prédicteur d'une prise de poids importante à long terme ( $\geq 15\%$  après 3 mois et  $\geq 20\%$  après 1 an)(40).

Enfin, deux autres médecins répondeurs préféreront quant à eux l'**Amisulpride** en avançant tous deux l'argument de son **efficacité anti-productive** ainsi que sa **bonne tolérance**. L'un d'eux précisera que devant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, il n'y a pas forcément nécessité à passer à un NAP par la suite. En effet, d'une part nous ne savons pas encore si la compliance du patient sera problématique, d'autre part il est impossible de savoir à l'avance si l'évolution de la maladie, elle-même également inconnue à ce stade, imposera la mise en place d'un traitement chronique.

Cette idée de l'efficacité de l'Amisulpride est confirmée par les données de la méta-analyse de Huhn et al.(38), et cela à la fois pour les symptomatologies positives et négatives, pouvant en faire une alternative convaincante à la Risperidone et l'Olanzapine. Son profil de tolérance est relativement bon, avec, du fait de son fort blocage des récepteurs D2, des effets indésirables attendus, donc pouvant être anticipés, notamment de types moteurs ainsi que le risque d'hyperprolactinémie. Le risque de l'Amisulpride sur le QT est considéré comme supérieur dans la classification officielle française(41), mais la classification proposée aux USA par *Crediblemeds* conduit à une cotation de risque comparable à celle de l'Olanzapine et de la Risperidone(42).

Selon les recommandations de la WFSBP, l'Olanzapine, la Risperidone et la Quétiapine seraient les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération de 1<sup>ère</sup> intention pour le traitement des patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie(35). Nous remarquons qu'en pratique, la molécule la plus sollicitée fait bien

partie des molécules les plus recommandées. Cependant, parmi elles, une ne sera choisie que par 4% des médecins, et la troisième n'apparaîtra pas du tout dans les prescriptions.

Concernant la prise en charge d'un 1<sup>er</sup> épisode psychotique chez un sujet jeune, ils auront été plusieurs à proposer **une stratégie thérapeutique dynamique** se reposant sur les arguments majoritairement énoncés par l'ensemble des médecins répondants et approfondis plus haut. Chez un sujet jeune et sans antécédents personnels connus, la priorité est à la tolérance. Ces psychiatres auraient alors proposé la prise en charge de cet épisode aigu par l'introduction de Risperidone, éventuellement d'emblée associée à l'Aripiprazole, et remplacée par la suite par une monothérapie d'Aripiprazole afin d'éviter les rechutes par le biais d'une molécule mieux tolérée au long cours. Un dernier psychiatre aura évoqué une idée similaire, en précisant que dans le cas où un traitement par antipsychotique d'action prolongée aurait été mis en place, un relais ambulatoire de la Risperidone d'action prolongée vers l'Aripiprazole d'action prolongée était envisageable devant une mauvaise tolérance sexuelle.

Précisions que sur l'ensemble de ces éléments, l'association entre l'Aripiprazole et la Risperidone, alliant un agoniste partiel D<sub>2</sub> et agoniste fort de ces mêmes récepteurs, une meilleure tolérance sur l'axe dopaminergique est certes envisageable, mais le rationnel en termes d'efficacité est contestable.

## **2. Traitement d'adjonction d'un épisode psychotique aigu avec participation affective intense**

A la question 2 de ce cas clinique, les médecins étaient interrogés sur leur choix de molécule comme traitement d'adjonction, que nous pourrions aussi qualifier de traitement symptomatique, lorsqu'ils se retrouvent face à un patient présentant un épisode psychotique aigu au cours duquel la participation affective intense est à l'origine d'une grande souffrance. En effet, bien que les antipsychotiques aient des délais d'action bien plus brefs que les antidépresseurs, dans certaines situations, la présentation symptomatique est tellement bruyante et inconfortable, voire dangereuse

pour le patient lui-même et les autres (auto- et hétéro-agressivité), qu'il peut s'avérer nécessaire d'accompagner l'introduction du traitement dit de fond par un traitement de support afin de soulager le patient à très court terme. Quelle que soit la molécule choisie, les effets **sédatifs** et **anxiolytiques** seront quasi systématiquement recherchés. La préférence d'une molécule par rapport à une autre se justifiera par d'autres propriétés.

Deux classes médicamenteuses seront sollicitées dans cette indication, celle des antipsychotiques et celle des benzodiazépines.

Près des deux tiers des médecins répondeurs (63%) proposeront comme traitement symptomatique une molécule de la classe des **antipsychotiques**.

Cette classe médicamenteuse pourra être préférée à celle des benzodiazépines dans les cas d'agitation aiguë ou en raison de la présence d'éléments délirants très bruyants. L'argument du risque de dépendance aux benzodiazépines, et tout particulièrement chez un sujet jeune, sera également mis en avant.

Au sein de cette classe, la **Loxapine** sera choisie par les deux tiers des médecins qui se seront décidés pour un neuroleptique.

Considérée comme plus **sédative** que la Cyamémazine ou que les benzodiazépines, elle sera souvent sélectionnée en cas d'agitation. L'un des médecins justifiera d'ailleurs la recherche de cette sédation (recherchée par 86% des prescripteurs de Loxapine) par le risque plus important de passages à l'acte suicidaire chez les patients psychotiques.

67% des médecins prescripteurs de Loxapine lui prêteront également des **effets anti-productifs** qui présentent ainsi un intérêt devant les éléments délirants particulièrement bruyants du tableau. On notera cependant que parmi les médecins mêmes justifiant le choix de la Loxapine par cette explication, nombreux sont ceux qui questionneront les véritables effets anti-productifs de la molécule, tout du moins aux doses habituellement prescrites dans ces situations (aux alentours de 50 à 200 mg/jour). Finalement, l'incertitude persiste sur ce qui, de l'effet sédatif ou d'un réel effet anti-productif, permet « d'éteindre » ces symptômes délirants.

Néanmoins, les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques apportent un certain rationnel au choix, ou, a minima, les éclairent partiellement.

Ainsi, la Loxapine apparaît comme une stratégie antipsychotique de première intention face au délire aigu, à la fois pour son *efficacité*, mais également en raison de sa *courte demi-vie* (8 heures) par rapport aux autres molécules de cette classe thérapeutique. A titre de comparaison, la Rispéridone, l'Olanzapine et plus encore, l'Aripiprazole, présentent des demi-vies plus longues, impliquant une atteinte des concentrations d'équilibre (ou « steady state », consensuellement considéré comme atteint après 5 demi-vies) plus tardives et convenant mieux, de ce fait, pour des traitements chroniques. La Cyamémazine quant à elle, présente une demi-vie plus longue, principalement en lien avec ses métabolites actifs ; sa demi-vie plasmatique est certes de 10 heures, mais son élimination et celle de ses deux principaux métabolites (dérivés déméthylés et surtout sulfoxyde) se fait pendant 72 heures.

Sur le *plan pharmacodynamique*, l'usage des substances « sales » (les « dirty drugs », ayant des cibles réceptologiques multiples) conduit à un double objectif. Tout d'abord, celui de l'initiation de la réponse « antipsychotique », espérée thérapeutique, avec notamment le blocage D<sub>2</sub> ; de plus, notons que les blocages 5HT<sub>2A</sub> de la Loxapine et de la Cyamémazine sont importants, leur permettant d'exprimer même à faibles doses un profil d'antipsychotique atypique<sup>(43)</sup>. Par ailleurs, le potentiel décrit souvent par le clinicien comme « contenant / tassant » s'appuie à la fois sur le rationnel pharmacologique précité, mais également sur la conjugaison des effets antihistaminiques (anti-H<sub>1</sub> - effets anxiosédatifs)



et adrénolytiques (blocage  $\alpha_1$  - effets hypotensifs). Ce trio d'effet reposant sur les effets de blocage  $D_2$ - $H_1$ - $\alpha_1$  est supposé être à la base de cet impact apaisant, neutralisant des affects, et expliquant le succès de son recours dans des situations bien différentes : envahissement anxieux associé à des phases aiguës d'épisodes dépressifs, anxieux ou maniaques, d'idéations suicidaires, ou, comme nous l'évoquons ici, lors de l'épisode psychotique aigu. De manière plus subtile, la Cyamémazine présente une affinité supérieure pour les récepteurs  $D_2$  et  $\alpha_1$  et une affinité inférieure pour les récepteurs  $H_1$  comparativement à la Loxapine. Ce dernier élément pourrait de manière très théorique corroborer l'impression d'une plus grande efficacité sédatrice de la Loxapine, mais préjuge sans doute excessivement du potentiel réel attendu au regard de la conjugaison d'effets  $D_2$ - $H_1$ - $\alpha_1$  conduisant au bénéfice thérapeutique plus global, décrit précédemment.

Un psychiatre sur cinq considèrera que la Loxapine offre un ***effet sur la désorganisation*** et plusieurs apprécieront sa ***rapidité d'action***.

Certains justifieront leur choix par la ***bonne tolérance cardiaque*** de la Loxapine. Ce point sur la tolérance cardiaque décrit effectivement une différence notoire que les éléments décrits précédemment n'apportent pas. Tandis que les neuroleptiques phénothiaziniques, dont la Cyamémazine, présentent tous un risque d'augmentation de l'intervalle QT et donc de torsades des pointes, la Loxapine apparaît de manière consensuelle dans toutes les classifications (ANSM, FDA – Crediblemeds) comme dénuée de dangers en la matière. Ces données semblent confirmées par les résultats méta-analytiques récents(38) et les résultats observés avec la Loxapine inhalée(44).

L'un d'entre eux enfin, prêtera des ***propriétés thymorégulatrices*** à la molécule.

Parmi les médecins faisant le choix d'un antipsychotique, le tiers opteront pour de la **Cyamémazine**.

Si la Loxapine est considérée comme plus sédative, la Cyamémazine est souvent jugée plus **anxiolytique** (effet recherché par 100% des prescripteurs de Cyamémazine, contre 38% des prescripteurs de Loxapine). Les effets anxiolytiques de la Cyamémazine sont vraisemblablement dus au mélange d'activités pharmacologiques parmi les effets antihistaminiques ( $H_1$ ) et de blocage des récepteurs  $D_2$  et  $HT_{2A/C}$  et  $5HT_3$ (45–47). Parmi ces leviers, seuls les effets d'antagonisme  $D_2$  et  $HT_{2A}$  apparaissent supérieurs avec la Cyamémazine qu'avec la Loxapine et pourraient ainsi justifier cette perception. Mais l'antagonisme  $5HT_{2A}$  n'apparaît ni comme la composante anxiolytique la plus évidente parmi les leviers sérotoninergiques en général, ni comme la mieux établie pour la Cyamémazine en particulier(46,48).

Le tiers la considéreront comme **anti-productive** voire **incisive** et l'un d'entre eux appréciera le fait de pouvoir facilement en **moduler les doses**, cette perception pouvant certainement se justifier à la fois en raison des différentes galéniques disponibles, ainsi qu'en raison de l'absence de risque perçu de sevrage en cas de diminution brutale des posologies, contrairement aux benzodiazépines. Cette vision des choses peut être contestable en raison de l'existence d'un syndrome d'arrêt prenant l'apparence clinique directement liée aux spécificités pharmacologiques du médicament arrêté. Ainsi, avec des substances comme la Loxapine ou la Cyamémazine, particulièrement en l'absence de couverture médicamenteuse alternative, leur arrêt brutal peut exposer à des effets de dérégulation (effet rebond), notamment via les composantes dopaminergique (psychose, manie), histaminergique (anxiété), sérotoninergique (psychose et anxiété) et cholinergique (psychose, agitation et effets indésirables moteurs)(49).

Il est intéressant de noter que parmi les 12 médecins proposant la Cyamémazine, sept sont pédopsychiatres ou internes projetant de se spécialiser en pédopsychiatrie. La réciproque est également valable, la plupart des pédopsychiatres interrogés choisissant préférentiellement la

Cyamémazine. Nous rappellerons ainsi que la Cyamémazine est le seul antipsychotique doté d'une AMM pour le traitement des enfants et des adolescents.

On remarque ainsi que lorsqu'il s'agit de traitements à visée symptomatique, les neuroleptiques majoritairement proposés sont la Loxapine et la Cyamémazine.

On notera cependant que deux médecins auront choisi d'autres molécules moins fréquentes, l'un le **Tiapride**, et l'autre l'**Halopéridol**. Ces substances, du fait de leurs pharmacologies respectives (antagonismes  $D_2/D_3$  – plus sélectif – pour l'une, et agoniste inverse  $D_2/D_3/D_4$  – notamment – pour l'autre), sont difficilement identifiables comme des stratégies anxiolytiques « directes » ; en dehors d'effets sédatifs, pouvant être qualifiés de contenant et parfois d'anxiolytiques. Mais ce cadre d'effets correspond souvent à un apaisement de l'anxiété qualifiée de « psychotique » et venant soulager la symptomatologie productive, elle-même anxiogène. Notons néanmoins que les maigres données de pharmacologie préclinique comparant dans une même expérimentation ces substances, permettent davantage de qualifier le Tiapride que l'Halopéridol comme anxiolytique(50). Il convient également de noter que l'ancienne indication dont bénéficiait l'Halopéridol dans l'anxiété (HALDOL® 1 mg, comprimé : indication de « traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles ») a été supprimée en Décembre 2017 en raison d'une efficacité jugée insuffisante et d'une balance bénéfice-risque négative(51).

Parmi l'ensemble des médecins répondants, le tiers (36%) choisiront comme traitement d'adjonction une molécule de la classe des **benzodiazépines**.

Quelle que soit la molécule choisie, les benzodiazépines seront plus souvent considérées comme *anxiolytiques* et de ce fait, pour certains, plus *efficaces sur la participation affective* que les neuroleptiques sédatifs.

D'autres expliqueront le choix d'une benzodiazépine plutôt qu'un antipsychotique par la volonté de *favoriser les associations de classes* et ainsi d'éviter la multiplication des effets secondaires d'une même classe médicamenteuse. Nous rappellerons que dans ce cas clinique, un traitement de fond par antipsychotique a déjà été introduit ; l'ajout d'un neuroleptique dit sédatif signifierait donc une association d'antipsychotiques. Cet argument va dans le sens des recommandations de la WFSBP(52) qui rappellent que les antipsychotiques ne devraient pas être prescrits de façon concomitante. Néanmoins, elles concèdent que pour de courtes périodes et notamment afin de combiner des effets pharmacologiques différents (comme par exemple combiner un traitement antipsychotique avec un neuroleptique typique pour la recherche de sédation), une association est acceptable. Elles soulignent cependant que dans ces situations, les psychiatres prescripteurs doivent être conscients des interactions médicamenteuses et du peu d'études ayant examiné la sécurité de ces associations. Par ailleurs, la WFSBP précise dans ses recommandations sur la prise en charge de l'épisode aigu(35), que des doses importantes de benzodiazépines peuvent être essentielles pour soulager la détresse, l'insomnie et les troubles du comportement secondaires à la psychose, en attendant que le traitement antipsychotique fasse effet. Cependant l'association de benzodiazépines, notamment à longue demi-vie, avec les antipsychotiques a montré peu de preuves d'efficacité et ces combinaisons semblent être associées à une mortalité augmentée chez les patients souffrant de schizophrénie(53,54).

Par ailleurs, les patients schizophrènes sont soumis, comme la population générale, au risque de dégradation cognitive et potentiellement de démence associé à la prise au long cours de benzodiazépines ; les travaux pionniers du Pr Bernard Bégaud et de ses collaborateurs du début des années 2000(55) et dont la communication s'est intensifiée dans les années 2010, avec un relais des autorités de santé (ANSM)(56,57), semblent confirmés dans les méta-analyses les plus récentes(58,59)

écartant notamment le biais protopathique, où l'effet peut précéder la cause. De plus, dans une vaste étude de cohorte danoise et publiée dans JAMA Psychiatry, il a été montré que le risque de démence était plus de 2 fois plus élevé chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale et le risque relatif de démence était presque 4 fois plus élevé chez les personnes de moins de 65 ans(60). S'il est difficile en l'état d'évaluer les contributions respectives iatrogène et en lien avec l'évolution de la maladie psychique elle-même, l'idée d'une contribution hautement délétère, parmi d'autres facteurs, des benzodiazépines, dans la détérioration cognitive des patients schizophrènes, ne peut pas être exclue et doit être investiguée. Dans une optique préventive, les patients schizophrènes devraient pouvoir bénéficier d'une remise en question régulière de leur traitements anxiolytiques par benzodiazépines afin de tenter de respecter les durées limites de prescription (12 semaines pour la visée anxiolytique et 4 semaines pour les somnifères) et réserver leur usage aux phases aiguës d'anxiété. Par ailleurs, les alternatives de type Buspirone, notamment, pour l'anxiolyse, et Mélatonine, pour le versant hypnotique, pourraient se voir davantage proposées.

Dans l'analyse du questionnaire, les médecins psychiatres seront 75% à proposer une benzodiazépine de demi-vie longue ou intermédiaire, notamment afin de diminuer le potentiel addictif. Ainsi, 40% choisiront le **Diazépam** et 35% le **Lorazépam**. Cette benzodiazépine se voit régulièrement mise en avant dans les recommandations internationales de gestion de l'agitation et de l'anxiété aiguë(61) du fait de sa disponibilité sous forme orale et injectable<sup>12</sup> et de sa demi-vie intermédiaire et donc plus courte que le Diazépam. Enfin, 25% préféreront quant à eux la benzodiazépine de demi-vie courte **Oxazépam**.

Un seul médecin enfin, proposera une **association de benzodiazépine et d'antipsychotique** (Diazépam + Loxapine) et un autre précisera que c'est une possibilité envisageable.

---

<sup>12</sup> ATIVAN®, disponible notamment aux USA, Canada et Grande-Bretagne et accessible en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en France, mais dans l'indication restreinte du syndrome catatonique.

### 3. Maintien d'un traitement symptomatique (d'adjonction) dans le temps

Devant la nature chronique de la plupart des troubles psychiatriques, nombre de nos patients seront malheureusement amenés à prendre des traitements au long cours, voire pour certains, à vie. Tout patient dit « chronique » et ce, quelle que soit la discipline médicale concernée, risque de ce fait de se voir prescrire au fil du temps des ordonnances que l'on pourrait qualifier « à rallonge », multipliant ainsi, d'une part les effets secondaires, mais également les risques d'interactions médicamenteuses. Une problématique qui ne fait donc pas exception en psychiatrie, où tous les médecins font face au dilemme entre la volonté de « nettoyer » l'ordonnance en la simplifiant afin d'en diminuer les risques iatrogènes, et le souhait d'offrir le traitement soulageant au maximum le patient.

La question 3 de ce cas clinique cherchait ainsi à interroger les psychiatres ayant répondu au questionnaire sur leur attitude vis-à-vis du maintien ou non dans le temps des traitements d'adjonction dits symptomatiques, lorsque le traitement de fond semble faire effet.

La moitié des médecins répondants feront le choix d'**arrêter complètement le traitement symptomatique** avant la sortie. De sorte que le patient n'aura à domicile plus que le traitement de fond. Un de ces psychiatres précisera qu'il s'agit de la solution idéale et que le retrait du traitement symptomatique se fera très progressivement en diminuant petit-à-petit les prises et en laissant essentiellement celle du soir avant l'arrêt complet.

Le tiers des médecins (32%) préféreront tout de même **laisser des prises en « si besoin »** ou « à la demande » même après la sortie de l'hôpital. L'un d'entre eux ajoutera que le but sera de proposer un travail de compréhension et d'acceptation au patient. On notera cependant que le médecin en question intervient dans une unité mobile, ainsi que dans un Centre Thérapeutique de Jour à orientation de réhabilitation sociale. Celui-ci est ainsi accoutumé à travailler avec des patients de profil

chronique et donc fréquemment réhospitalisés et dont la pathologie lourde peut davantage nécessiter ces traitements d'adjonction d'une part, mais dont la prise en charge étayante offre également la possibilité de proposer cet accompagnement rapproché, d'autre part.

Cette idée d'adaptabilité des traitements par le patient est par ailleurs en phase avec les évolutions du soin psychique actuelles, mettant, notamment, à l'honneur, la psychoéducation en général et l'éducation thérapeutique du patient (ETP) en particulier. Ces démarches favorisent l'acquisition de compétences dites « d'autosoins », devant faciliter la reprise de « pouvoir » sur sa santé et sa vie (*empowerment*) par le patient et contribuant, *in fine*, à son rétablissement. Cette optique du soin devant également favoriser l'amélioration de la qualité de vie de la personne. De même, ces conceptualisations s'ingénient à percevoir le soin psychique de manière transformée en passant des attentes d'observance à celles d'adhésion et de concordance(62). Ce dernier élément promeut l'adaptabilité des traitements par le patient dans le cadre de cette réappropriation de la démarche de soin.

14% des médecins répondeurs proposeront quant à eux de **laisser à la fois des prises en « si besoin » et des prises systématiques** du traitement d'adjonction.

Enfin, ils seront deux médecins uniquement, à choisir l'option de ne prescrire **que des prises systématiques**, mais aucune prise en « si besoin ». Cette approche peut *a contrario* leur offrir davantage de sentiment de contrôle sur le nombre de prises médicamenteuses de leur patient. Mais cette perception peut sembler contreproductive en termes d'adhésion et de concordance au soin, comme nous l'exprimions précédemment.

Il est intéressant de noter que les psychiatres plus expérimentés auront plus tendance à arrêter complètement les traitements symptomatiques. En effet, les médecins en 1<sup>ère</sup> moitié d'internat proposeront un arrêt complet de ces traitements dans 17% des cas seulement et ceux en 2<sup>ème</sup> moitié

d'internat le feront dans 38% des cas alors que les psychiatres thésés avec moins de 10 ans de pratique décideront d'un arrêt total dans 67% des cas et les psychiatres avec plus de 10 ans de pratique en feront de même dans 52% des cas. Cette position « médiane » chez les psychiatres les plus expérimentés peut aussi témoigner de la nécessité d'une adaptabilité au cas par cas, en estimant les situations où ces prescriptions conditionnelles sont pertinentes et celles où elles le sont moins, voire des contextes où elles s'avèrent délétères.

#### **4. Durée de maintien du traitement antipsychotique de fond après un 1<sup>er</sup> épisode psychotique sans symptômes séquellaires post-critiques**

Comme cela a déjà été évoqué plus haut, les patients souffrant de troubles psychiatriques sont très fréquemment traités de façon médicamenteuse au très long cours. Néanmoins, dans le cas clinique proposé, il s'agit au départ d'une première bouffée délirante aiguë dont on ignore encore si elle récidivera, voire si elle ira jusqu'à évoluer à terme vers un véritable trouble schizophrénique.

Il est donc intéressant de s'interroger sur la durée de maintien du traitement antipsychotique de fond après un épisode psychotique unique et dont on précisera que la rémission est complète, à savoir que le patient ne présente pas de symptômes séquellaires. Il a donc été demandé aux médecins ayant accepté de répondre au questionnaire de préciser quelles sont les durées **minimale** et **moyenne** de maintien d'un traitement antipsychotique qu'ils ont l'habitude de préconiser à la suite d'un tel épisode.

Selon les dernières recommandations de la WFSBP sur le traitement au long cours de la schizophrénie(52), les antipsychotiques sont une option thérapeutique indispensable pour la plupart des patients en phases de rémission ou de stabilité d'une schizophrénie. Le but principal est de prévenir les rechutes et d'aider à maintenir le patient assez stable pour lui permettre de vivre une vie la plus normale possible (NICE 2002) avec le minimum d'effets secondaires. Elles considèrent également que les antipsychotiques sont nécessaires pour permettre aux traitements psychologiques



d'être efficaces, mais que la prise en charge psychosociale est un ajout essentiel à la pharmacothérapie (RANZCP 2005).

Afin de prévenir les rechutes, les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> ainsi que ceux de 2<sup>ème</sup> génération ont prouvé leur efficacité chez les patients souffrant de schizophrénie avec un niveau de preuve élevé.

Concernant la **durée minimale** de maintien du traitement antipsychotique dans le cas qui nous intéresse, les réponses des médecins répondeurs s'échelonnent **de 3 mois à 48 mois**. Mais de façon schématique, l'ensemble de ces médecins va se partager en trois tiers. Un premier tiers des médecins répondeurs considérera que la durée du maintien est **d'au moins 6 mois**, un deuxième tiers la définira comme étant de **12 mois**, le dernier tiers enfin, proposera la durée de **24 mois**.

Sur cette question qui a son importance pratique, les recommandations ne sont pas toutes sur la même ligne.

La WFSBP(52) remarque que la position la plus générale parmi les recommandations est qu'au cours d'un premier épisode, si l'état du patient a pu être amélioré avec une certaine thérapeutique, celle-ci doit être poursuivie pendant au moins 6 mois durant la phase dite de stabilisation, et au moins 1 à 2 ans durant lesquels des doses plus faibles sont administrées, car une diminution prématurée peut conduire à une récurrence des symptômes et à la rechute.

La WFSBP souligne que la durée du maintien pour un premier épisode est plus courte que pour les patients présentant de multiples épisodes, pour lesquelles la durée recommandée est de 2 à 5 ans, voire un traitement à vie dans les cas les plus sévères. De la même manière, elle propose un traitement de durée indéterminée pour les patients avec des antécédents de tentatives de suicide sévères ou violentes, présentant des troubles du comportement de type agressif ou des rechutes très fréquentes.

La HAS considère de son côté qu'après la résolution symptomatique d'un épisode unique, le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 ans, sans préciser distinctement s'il s'agit de la durée minimale avant diminution ou avant arrêt définitif. En cas d'épisodes ultérieurs, elle recommande que le traitement soit maintenu au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà.

La diversité de ces différentes recommandations officielles peut donc expliquer l'hétérogénéité des réponses données par les médecins interrogés, au sein desquelles on retrouve tout de même le même ordre de grandeur que celui proposé par ces textes officiels.

Notons qu'au-delà des données issues des recommandations, il existe un faisceau de preuves solides concernant l'efficacité à moyen terme des antipsychotiques (1 à 3 ans, avec une réduction du risque de rechute sur cette période, sous traitement), tandis qu'il n'existe pas de preuves convaincantes contre l'efficacité à long terme de ces mêmes traitements(63). Cette subtilité sémantique proposée récemment par le Pr Christoph U. Correll trahit bien nos incertitudes sur la pertinence réelle, au long cours, des antipsychotiques. Certaines classifications des psychoses pouvant même faire craindre le caractère contreproductif des antipsychotiques au long cours, avec le risque de psychose d'hypersensibilité lors des tentatives d'arrêt (voir la description de la psychose de type anxiété-félicité, dans les psychoses de type cycloïde de la classification Wernicke-Kleist-Leonhard)(64). Néanmoins, le maintien des antipsychotiques au long cours, voire à vie, traduit nos attitudes globalement très précautionneuses face à la psychose en se référant, premièrement, au fait qu'en dépit de l'augmentation du risque cardiovasculaire sous antipsychotiques, ces traitements sont associés à une diminution du taux de mortalité chez les patients schizophrènes (risque demeurant plus élevé que dans la population générale), et secondairement, à l'absence de possibilité actuelle d'identifier de manière formelle les patients pouvant être traités par des doses d'antipsychotique inférieures à 50 % des doses standards ou pouvant même bénéficier d'un arrêt de traitement en toute sécurité(63,65).

Certains médecins interrogés au cours d'un entretien individuel auront ainsi eu l'occasion de préciser davantage leurs réponses. L'un d'eux soulignera que la durée minimale dépend des caractéristiques évolutives de la clinique et notamment de la présence ou non d'une **phase prodromique** ainsi que de la **qualité de la rémission**. Pour lui, en l'absence de phase prodromique et devant une rémission de bonne qualité, il acceptera une durée minimale de 6 mois avant de débiter la diminution des posologies. Un autre, qui de son côté aura proposé une durée minimale d'1 an, rejoindra une logique similaire en évoquant cette fois-ci l'aspect non pas qualitatif mais temporel de la rémission. Une **rémission rapide** permettra d'envisager un traitement de courte durée, et ce d'autant plus en cas de **mauvaise tolérance** au traitement. Néanmoins, il évoquera également l'aspect qualitatif de la rémission, en rajoutant que des traitements de courte durée sont souvent envisageables dans le cadre de psychoses cycloïdes (voir précédemment), qui sont caractérisées par des rémissions sans séquelles. Par ces arguments, ils sont en accord avec la WFSBP(52) qui précise la durée d'un traitement d'un traitement devrait être déterminée de façon individuelle en prenant en compte la motivation du patient, sa situation psychosociale et les autres prises en charges qui lui sont proposées et que de façon générale, le traitement au long cours de la schizophrénie devrait reposer sur une stratégie médicamenteuse « sur mesure » en portant une attention particulière aux dyskinésies tardives et aux effets secondaires métaboliques.

Lorsqu'ils seront interrogés sur la **durée moyenne** qu'ils évoqueraient avec le patient de notre cas clinique, les réponses des médecins ayant participé seront encore plus disparates, allant de **6 mois à plus de 60 mois, voire pour certains, à vie**.

Les durées moyennes les plus fréquemment proposées seront **12 mois** pour le quart des médecins répondants, et **24 mois** pour le tiers d'entre eux.

Enfin, quelques-uns répondront qu'ils n'indiqueraient pas de durée moyenne de traitement dans le cas de notre patient, notamment car il s'agit alors d'un premier contact, pour lequel on ne connaît donc pas l'évolution clinique future.

### **5. Attitude thérapeutique devant un 2<sup>ème</sup> épisode psychotique aigu sur rupture médicamenteuse**

Les décompensations psychotiques sur rupture médicamenteuse sont fréquentes et dans notre cas, la rechute signe une potentielle entrée en schizophrénie. Elle nécessitera ainsi la réintroduction d'un antipsychotique pour le traitement de l'épisode aigu d'une part, mais également pour la prévention future de nouvelles décompensations. Les médecins ont donc été interrogés sur le choix de molécule face à ce nouvel épisode faisant suite à une rupture médicamenteuse.

Selon les recommandations de la WFSBP sur la prise en charge des épisodes aigus de la schizophrénie(35), les antipsychotiques de la 1<sup>ère</sup> et ceux de la 2<sup>ème</sup> génération sont tous efficaces pour le traitement de la décompensation aiguë. Elles soulignent cependant que certains AP2G ont pu montrer une certaine supériorité concernant la rupture médicamenteuse et la prévention des décompensations chez les patients atteints d'une maladie chronique.

Quelle que soit la molécule qu'ils avaient prescrite au cours du 1<sup>er</sup> épisode, la quasi-totalité des médecins répondants (91%) feront le choix de **réintroduire la même molécule** devant ce 2<sup>ème</sup> épisode psychotique. Ils le justifieront tous avec les mêmes arguments, à savoir que ledit traitement avait alors été à la fois **efficace** et **bien toléré**. Cette stratégie thérapeutique est en accord avec ce que recommande la WFSBP(35) qui rappelle que chaque procédure de sélection d'un antipsychotique doit être réalisée de façon individuelle en respectant notamment l'expérience du patient avec certains médicaments et le profil individuel d'effets secondaires.

Certains médecins préciseront cependant qu'ils introduiront le traitement à un dosage plus important que la fois précédente (voire au dosage maximum qui avait été prescrit), étant donné que l'on connaît maintenant le profil de tolérance du sujet et que celui-ci est alors moins jeune et n'est plus naïf de traitement antipsychotique.

Parmi les quelques médecins qui proposeront **une molécule différente** que celle qui avait été introduite au 1<sup>er</sup> épisode, on remarquera deux types de réflexions thérapeutiques différentes qui dépendront en fait du profil de la 1<sup>ère</sup> molécule.

Les médecins qui avaient proposé un traitement par Amisulpride se tourneront cette fois-ci vers la **Rispéridone**. En effet, cette décompensation intervenant sur une rupture médicamenteuse, cela laisse supposer que la **compliance** du patient par la suite s'avérera potentiellement problématique. Or, la décompensation fait présager la nécessité d'un traitement au long cours. L'Amisulpride qui avait alors été prescrite n'existant pas sous forme de **NAP injectable**, ces médecins choisiront donc une molécule dont la forme injectable sera peut-être à envisager à moyen terme. Par ailleurs, le choix de la Rispéridone permet de conserver une option pharmacologique fortement bloqueuse des récepteurs D<sub>2</sub>, similaire à l'action de l'Amisulpride, permettant d'acter une relative continuité d'approche(38).

Les psychiatres qui avaient prescrit de la Rispéridone, feront le choix pour ce 2<sup>ème</sup> épisode d'introduire de l'**Aripiprazole**. Ceux-ci supposeront que la rupture thérapeutique aura pu être causée par une **mauvaise tolérance du traitement** et ce d'autant plus que le patient est jeune. On sait en effet qu'il s'agit d'une population chez laquelle les troubles sexuels fréquemment observés avec la Rispéridone entraînent souvent un arrêt volontaire du traitement. L'Aripiprazole étant un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques, sa tolérance sexuelle est une des meilleures parmi les molécules antipsychotiques. Ces informations sont corroborées à la fois par le moindre risque

d'hyperprolactinémie avec l'Aripiprazole(38), mais également par les données détaillées sur la libido (impacts sélectifs sur le désir, l'excitation et l'orgasme)(66).

Un des médecins rajoutera l'argument que le patient a potentiellement été stable pendant des années sans traitements, ce qui évoquerait une forme peu sévère pour laquelle le traitement par Aripiprazole, souvent considéré comme moins incisif, serait suffisant. Enfin, devant l'adhésion possiblement problématique au long cours, la disponibilité d'une forme retard injectable de cette molécule est également un argument supplémentaire pour conforter ce choix.

## 6. 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour une probable schizophrénie

Il arrive malheureusement très fréquemment dans l'évolution clinique de nos patients que certains traitements, y compris des traitements auxquels les patients avaient déjà répondu dans le passé, se montrent inefficaces par la suite.

Dans le cas clinique présenté, l'ensemble des médecins répondeurs avaient proposé de remettre en place une monothérapie d'antipsychotique atypique, et pour la plupart, il s'agissait alors de la molécule qui avait permis de traiter le premier épisode psychotique. Malgré ce traitement laissé en place pendant 2-3 semaines à posologie moyenne efficace, l'état du patient ne s'améliorait pas. Les médecins étaient alors interrogés sur leur stratégie thérapeutique habituelle au cours de ce que l'on pourrait qualifier de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique dans le cadre d'une très probable schizophrénie.

Quelle qu'ait été la molécule antipsychotique de 1<sup>ère</sup> ligne, près de 80% des médecins répondeurs proposeront en 1<sup>ère</sup> intention de 2<sup>ème</sup> ligne une **augmentation aux posologies maximales** de la molécule déjà en place. Plusieurs préciseront néanmoins que le choix de cette stratégie dépend de la réponse obtenue jusque-là. Si l'absence d'amélioration signifie que l'état clinique du patient n'a montré absolument aucune modification, ils opteront pour une autre stratégie ; en revanche, si le traitement a pu être à l'origine ne serait-ce que d'une amorce d'efficacité (ex : un délire persistant

mais avec une ébauche de critique de la part du patient), il pourra être intéressant de pousser davantage les posologies de la monothérapie avant de la considérer comme un échec thérapeutique.

Dans le cadre de cette stratégie qui aura donc été choisie par la majorité des médecins répondants, une question intéressante et parfois polémique se soulève : quelles sont les **véritables posologies maximales** de nos molécules antipsychotiques ? S'agit-il des posologies maximales autorisées proposées par les monographies de l'ANSM (et qui correspondent à l'AMM de la molécule) ? Chaque psychiatre aura-t-il sa propre définition de la posologie maximale et ce, pour chaque molécule ? Si les posologies maximales autorisées par l'AMM de l'Aripiprazole (30 mg/jour) et de l'Olanzapine (20 mg/jour) semblent être majoritairement intégrées comme les posologies maximales de la pratique réelle, et de ce fait, que leurs définitions semblent être plus uniformes au sein de la population des psychiatres, il n'en est pas de même pour tous les antipsychotiques. Tout particulièrement, il est une molécule parmi les plus prescrites, pour laquelle la définition de la posologie maximale fait débat ; il s'agit bien entendu de la Risperidone.

Selon la monographie, « la sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour (de Risperidone) n'a pas été évaluée, elles ne sont donc pas recommandées ». En pratique, rares sont ceux qui proposeront en routine des posologies aussi élevées, même en cas de pharmacorésistance. La limite de 12 mg/jour est plus souvent évoquée par les psychiatres interrogés et même dans ces cas-là, la plupart de ceux-ci ne la considéreront pas comme « leur posologie maximale ». La limite supérieure qui sera la plus souvent proposée est celle de 6 à 8 mg/jour, plusieurs indiquant qu'ils ne considèrent pas comme utile de monter au-delà de 6 mg/jour, dosage pour lequel le bénéfice par rapport à l'antipsychotique classique Halopéridol ne serait plus présent selon un psychiatre interrogé. Nous rappellerons que la récente méta-analyse de l'équipe de Leucht(67) sur le rapport dose-réponse de plusieurs antipsychotiques dans la schizophrénie aiguë, a retenu la dose de 6,3 mg/jour de Risperidone

comme étant la plus efficace, à savoir la dose permettant d'obtenir 95% de la réduction symptomatique maximale.

Concernant l'Aripiprazole et l'Olanzapine pour lesquels les définitions des posologies maximales font moins débat comme cela a été évoqué plus haut, certains psychiatres ajouteront néanmoins qu'il peut leur arriver de prescrire des doses supérieures (ex : jusqu'à 30 mg/jour d'Olanzapine) si cela leur semble pertinent d'un point de vue clinique. Dans ces cas-là, ils réaliseront cette escalade médicamenteuse au cours d'une hospitalisation avec un monitoring plasmatique afin de justifier de la prescription hors AMM. La pratique du monitoring dans l'optique du recours aux doses hors AMM s'avère être un moyen très pertinent de vérifier que la résistance, souvent actée par défaut comme pharmacodynamique, ne soit pas en réalité d'ordre pharmacocinétique. Les informations sur le monitoring des psychotropes sont notamment compilées dans des recommandations formulées par l'Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), regroupant l'expertise dans ce domaine de psychiatres et psychopharmacologues suisses, allemands et autrichiens (leurs anciennes recommandations de 2012 ont été récemment mises à jour)(68).

Seize pourcents des médecins répondants préféreront quant à eux proposer d'emblée la **réalisation d'un switch de molécules**, considérant ainsi la première comme un échec thérapeutique.

La quasi-totalité d'entre eux choisiront de basculer vers **un autre antipsychotique atypique** parmi l'Aripiprazole, la Risperidone, l'Olanzapine et l'Amisulpride ; sauf un psychiatre qui après avoir prescrit de la Risperidone, essayera la Lévomépromazine. Dans tous les cas, un argument qui reviendra souvent et qui se vérifiera dans les prescriptions, sera celui de tenter une molécule antipsychotique avec un **mécanisme d'action pharmacologique différent**.



Ainsi, dans le cadre de switch parmi les atypiques, l'utilisation initiale des MARTA<sup>13</sup> (hors Clozapine, avec l'Olanzapine, la Quétiapine et +/- la Loxapine), peut conduire vers la prescription de molécules davantage bloqueuses dopaminergiques (comme la Risperidone ou l'Amisulpride). L'inverse est également possible(69). Nous pouvons aussi observer le passage d'un agoniste partiel dopaminergique, comme l'Aripiprazole (seul antipsychotique de « 3<sup>ème</sup> génération » disponible actuellement en France), vers l'une des molécules des deux « sous-classes » précédentes (MARTA et bloqueurs dopaminergiques puissants), ou inversement.

Comme nous le remarquons avec l'évocation, un peu surprenante néanmoins, de la Lévomépromazine, les neuroleptiques classiques sont loin d'être relégués dans les oubliettes de la psychopharmacologie moderne. Mais leur usage, théoriquement, se fait davantage vers un recours à l'Halopéridol, à des fins de fort blocage dopaminergique, à l'image des options Risperidone/Amisulpride pour les atypiques. Notons que la restriction d'indications et les modifications des posologies maximales récentes sur l'Halopéridol ont remis en lumière, notamment, le sur-risque sur le QT des neuroleptiques classiques(51). Une attitude corolaire à la prescription d'Halopéridol, concerne celle de Tiapride, essentiellement chez le sujet âgé. Là encore, les restrictions de la nouvelle AMM (« traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés ») devraient théoriquement limiter son usage dans les années à venir(70).

Selon les dernières recommandations de la WFSBP sur la prise en charge de l'épisode aigu(35), avant de changer de molécule antipsychotique, un essai de traitement à « dose optimale » devrait être réalisé pendant au moins 2 semaines (mais pas plus de 8 semaines), à moins qu'il ne survienne des

---

<sup>13</sup> Multi-acting-receptor-targeted-antipsychotic : les médicaments présentant une affinité pour le 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> et les récepteurs d'autres systèmes (notamment cholinergique, histaminergique et d'autres récepteurs sérotoninergiques tels que les 5-HT<sub>2C</sub>, principalement) sont désignés comme des « antipsychotiques agissant sur des cibles réceptorielles multiples » ou MARTA, parmi lesquels, la Clozapine, l'Olanzapine, la Quétiapine et l'Asénapine.

effets secondaires inacceptables ou une contre-indication à la poursuite du dit traitement. Le patient décrit dans notre cas ayant bénéficié du premier traitement à posologie moyenne efficace pendant 2-3 semaines, la proposition d'un switch de molécule à ce moment-là respecte le cadre de ces recommandations.

Enfin, deux médecins répondeurs seulement proposeront à ce stade **une potentialisation de l'antipsychotique** déjà en place. Il s'agira alors systématiquement de la Risperidone, que l'un des psychiatres choisira de potentialiser avec du Valproate de Sodium. Le deuxième médecin ne précisera pas la molécule ajoutée.

Les recommandations de la HAS(34) dans ce cas-là manquent malheureusement de précisions. Selon la HAS, une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre (elle évoque ainsi la situation du switch de molécules, au cours de laquelle les deux molécules peuvent un certain temps être prescrites de façon concomitante), ou **en cas de résistance** (qui ne s'applique pas encore dans notre cas clinique). Néanmoins, elle ne précise pas clairement si l'association d'antipsychotiques, ou d'un antipsychotique avec une autre molécule psychotrope est réalisable ou au contraire exclue dans le cadre d'une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique.

### **7. 3<sup>ème</sup> ligne de traitement pour une probable schizophrénie**

Si l'on reprend les recommandations de la WFSBP(35), la schizophrénie résistante peut être définie comme la situation dans laquelle une amélioration significative de la psychopathologie et/ou d'autres symptômes cibles n'a pas été obtenue malgré le traitement par deux antipsychotiques différents d'au moins deux classes pharmacologiques différentes (dont l'un au moins devrait être un antipsychotique

atypique), au cours des cinq années précédentes à des dosages recommandés et ce pour une période d'au moins 2 à 8 semaines par molécule.

La HAS(34) propose une définition similaire en considérant que l'on parle de schizophrénie résistante après deux séquences de traitement antipsychotique, y compris un agent antipsychotique atypique, à posologie et durée suffisantes sans bénéfice thérapeutique. On notera cependant que la durée minimale définissant la résistance sous traitement à posologie suffisante n'est pas la même, la HAS jugeant qu'une durée d'au moins 6 semaines est nécessaire.

Dans le cas clinique présenté, la plupart des médecins répondants ayant proposé une tentative d'augmentation de la première molécule instaurée, on ne peut pas, pour ces réponses-ci, considérer qu'il s'agit déjà d'une schizophrénie résistante, étant donné qu'on ne compte alors qu'un seul échec thérapeutique.

Parmi ces psychiatres, la quasi-totalité choisiront alors de **réaliser un switch vers un antipsychotique atypique différent**. Ils proposeront ainsi l'équivalent d'une **2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique**.

Toujours selon la WFSBP(35), chez les patients avec une schizophrénie pharmaco-résistante diagnostiquée, la Clozapine devraient être considérée comme le traitement de 1<sup>ère</sup> intention. Ce que soutient également la HAS, qui considère qu'en cas de résistance avérée, l'utilisation de la Clozapine est recommandée.

Parmi les neuf médecins répondants qui avaient déjà réalisé un premier switch d'antipsychotique, et qui se retrouvent donc face à un cas de résistance avérée, huit proposeront **un nouveau switch thérapeutique** dont six d'entre eux, vers la **Clozapine**. Un préférera tenter un 3<sup>ème</sup> AP2G autre que la Clozapine, et un autre se décidera pour un antipsychotique typique type Halopéridol (car se reposera sur un raisonnement davantage axé sur l'observance thérapeutique et donc la possibilité d'un NAP). Un seul proposera non pas de changer la molécule de 2<sup>ème</sup> ligne (qui était alors de l'Aripiprazole), mais

de **l'associer** à de petites doses d'Halopéridol (5 mg) afin de faire rupture avec les traitements précédents et d'ajouter un mécanisme d'action différent.

Enfin, parmi les deux médecins répondeurs qui avaient proposé en 2<sup>ème</sup> ligne une association de psychotropes, un ne précisera pas son choix de 3<sup>ème</sup> ligne, l'autre choisira de retirer l'association Risperidone + Valproate de Sodium, et d'introduire à la place une monothérapie par une molécule qui n'avait pas encore été tentée (Halopéridol, Zuclopenthixol ou Quétiapine).

Concernant les prescriptions de Clozapine, huit médecins la proposeront à la fin de notre cas clinique, dont six qui avaient d'abord proposé deux essais de monothérapie d'antipsychotiques. Deux l'introduiront après avoir poussé une première molécule aux posologies maximales, correspondant davantage à une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique.

On notera que trois médecins qui avaient d'abord proposé une augmentation de la 1<sup>ère</sup> molécule, puis qui auront décidé d'un premier switch vers un autre AP2G à la fin de notre cas clinique, indiqueront finalement qu'en cas de nouvel échec thérapeutique (les amenant ainsi à 2 essais de monothérapie par antipsychotiques atypiques), ils envisageraient la Clozapine.

La WFSBP(35) précise que dans les cas d'intolérance à la Clozapine, un switch vers un autre AP2G, préférentiellement l'Olanzapine ou la Risperidone, devrait être réalisé. On peut donc estimer ces deux molécules comme de bonnes options envisageables pour un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne. La HAS(34), quant à elle, propose les indications suivantes pour l'Olanzapine : « patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger ».

Toujours selon la WFSBP(35), il y aurait cependant peu de données en faveur de l'usage en monothérapie de l'Amisulpride, de l'Aripiprazole et de la Quétiapine pour le management de la schizophrénie résistante.

Néanmoins, avant de conclure à une schizophrénie pharmaco-résistante et ainsi d'envisager le passage à ce qu'il appellera « une molécule majeure » comme l'Halopéridol, l'un des psychiatres précisera que devant ces deux échecs thérapeutiques *apparents*, il recherchera d'abord des diagnostics différentiels, tels qu'une composante thymique ou une organicité et réalisera un dosage plasmatique de la molécule prescrite en 2<sup>ème</sup> ligne en raison de la possibilité de problèmes d'absorption qui seraient à l'origine d'un taux circulant abaissé. Cela rejoint les recommandations de la HAS(34) qui soulignent que pour poser le diagnostic de schizophrénie résistante, il convient d'éliminer d'autres causes de mauvaise réponse médicamenteuse : défaut d'observance (qui avait été éliminé dans notre cas clinique), conduite addictive, interactions médicamenteuses, pathologie organique,...

On notera néanmoins que dans les perspectives de la HAS, la notion d'évaluation des concentrations plasmatiques n'est pas explicitement proposée. Les recommandations de la WFSBP y font référence de manière très succincte dans le suivi de grossesse des patientes sous antipsychotiques. Cette hiérarchisation des choix acte encore une fois étrangement le passage d'une ligne de traitement à l'autre sans élément permettant d'objectiver que le patient a reçu une dose d'antipsychotique considérée comme efficace au regard des recommandations dans ce domaine(68).

### **Petit tour d'horizon des stratégies thérapeutiques recommandées par la WFSBP(35) dans les cas de résistance médicamenteuse...**

#### **→ Augmentation des posologies**

L'escalade des doses, sauf dans les cas d'effets secondaires imposant un changement de traitement précoce, était auparavant recommandée par un consensus d'experts(71) ; mais des études plus récentes ne soutiennent plus cette position.

### → Switch de molécules

Il n'y a pas de preuves suffisantes pour établir de claires stratégies thérapeutiques générales, mais certaines études indiquent qu'un switch d'un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération/2<sup>ème</sup> génération vers certains AP2G pourrait être prometteur. La WFSBP souligne ainsi que dans le futur, de larges essais contrôlés et randomisés seraient nécessaires pour établir quelles seraient les meilleures stratégies de switch médicamenteux et expliquer de quelle manière passer d'un antipsychotique à un autre.

### → Association d'antipsychotiques

L'association de Clozapine avec un autre AP2G (possiblement la Risperidone) pourrait présenter un certain avantage comparativement à la monothérapie, mais le niveau de preuve est faible. Quand bien même le niveau de preuve est similaire, la WFSBP considère que la monothérapie d'antipsychotique devrait encore être la stratégie thérapeutique préférentielle.

Elle rappelle également que dans les cas individuels où une association d'antipsychotiques peut être conseillée, les effets secondaires et la réponse clinique devraient être monitorés à intervalles fréquents.

En ce qui concerne les associations d'antipsychotiques, il est régulièrement démontré que les plus efficaces d'entre elles intègrent, sans surprise, la Clozapine(23). Des données récentes (ultérieures aux recommandations de la WFSBP) ont mis en avant dans une très vaste étude naturalistique des données originales. Dans cette étude de cohorte nationale finlandaise, le risque de réhospitalisation a été utilisé comme marqueur de rechute chez 62 250 patients schizophrènes entre 1996 et 2015. Au sein de cette très vaste population évaluée, d'âge médian d'environ 45 ans, l'association Clozapine + Aripiprazole était associée au risque le plus faible de réhospitalisation psychiatrique, montrant alors des résultats supérieurs à la Clozapine en monothérapie. Parmi les patients présentant leur 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie, le bénéfice de la bithérapie Clozapine + Aripiprazole apparaissait encore plus nettement par rapport à la monothérapie de Clozapine. Étonnamment, et à rebours de la prudence légitime au regard des risques potentiels, toute polypharmacie antipsychotique était associée dans cette étude à

une diminution supérieure de 7% à 13% du risque de réhospitalisation psychiatrique par rapport à toute monothérapie(72).

### → Stratégies de potentialisation

La potentialisation des antipsychotiques par *certains stabilisateurs de l'humeur* et *antiépileptiques* pourrait être prometteuse bien que certains médicaments ne puissent plus être recommandés dans cette indication.

- **Lamotrigine** : Les preuves de l'usage de la Lamotrigine dans la schizophrénie sont inconstantes, néanmoins, la potentialisation de la Clozapine par la Lamotrigine dans les schizophrénies résistantes pourrait en améliorer les symptômes.
- **Lithium** : Deux méta-analyses évaluant l'efficacité du Lithium n'ont pas révélé de preuves que le Lithium seul serait un traitement efficace pour les patients souffrant de schizophrénie. De même, l'évaluation de son effet en tant que traitement de potentialisation n'a abouti que sur quelques résultats non concluants(73,74). En considérant le profil d'effets secondaires du Lithium et les données non concluantes, un traitement de potentialisation par Lithium ne devrait pas être recommandé dans la schizophrénie. Néanmoins, chez les patients présentant des symptômes thymiques et ceux souffrant de troubles schizoaffectifs, il existe quelques preuves de l'efficacité de la potentialisation par Lithium(73).
- **Topiramate** : Il n'existe que des résultats inconstants pour la potentialisation par Topiramate dans le traitement de la schizophrénie résistante, mais il y a quelques preuves de l'efficacité du Topiramate dans la réduction de la prise de poids dans la schizophrénie. Néanmoins, les données récentes de la BAP(75) incitent à nuancer la place du Topiramate au regard d'autres stratégies prioritaires (intervention sur les habitudes de vie nutritive et switch principalement, mais également les adjonctions d'Aripiprazole ou de Metformine).

Il convient aussi de rappeler les risques propres de cette substance en termes de déstabilisation thymique (risque dépressiogène très fréquent).

Il n'y a que peu de preuves que la potentialisation des antipsychotiques par les **antidépresseurs** soit efficace, bien que la Mirtazapine semble être une exception.

Ces données sont corroborées par des données méta-analytiques montrant que la Mirtazapine et la Miansérine ont une efficacité relativement constante dans les essais sur les symptômes négatifs et semblent améliorer la neurocognition(76). L'Imipramine et la Duloxétine auraient elles tendance à améliorer les symptômes dépressifs, tandis qu'aucune preuve claire ne permet de soutenir l'efficacité des ISRS dans quelque domaine clinique que ce soit de la schizophrénie(76). Mais leur succès relatif s'appuie bien évidemment sur leur efficacité dans la dépression (hors champ de la psychose) et sur le fait que ces molécules, en traitement d'appoint, n'aggravent pas les symptômes psychotiques(76).

De la même manière, il n'y a que peu de preuves soutenant la potentialisation par les **benzodiazépines** dans la schizophrénie, la schizophrénie catatonique et dans l'akathisie aiguë induite par les antipsychotiques. Cependant, les benzodiazépines ont un effet important sur l'agitation.

Globalement, les anciennes données décrivant les bénéfices des benzodiazépines sur la symptomatologie même de la schizophrénie semblent désormais être remises en question(65). D'autres données suggèrent également que le sevrage en benzodiazépines n'aggrave pas la symptomatologie psychotique et n'augmente pas non plus les effets indésirables imputables aux antipsychotiques(65).

Selon la HAS(34), l'intérêt des **thymorégulateurs**, des **antidépresseurs** et des **anxiolytiques** dans la schizophrénie est limité. On retiendra leur indication en cas de troubles de l'humeur ou de trouble anxieux associé ainsi que dans le cadre de certaines présentations symptomatiques, comme les troubles du comportement (agressivité, impulsivité), l'anxiété ou l'insomnie.



### → Place de l'électroconvulsivothérapie...

Toujours selon la WFSBP, il y a peu de preuves de l'efficacité générale de l'ECT dans le traitement de la schizophrénie résistante. Dans certains cas néanmoins, la potentialisation des antipsychotiques par l'ECT peut être adaptée et on retiendra que l'ECT constitue une importante alternative thérapeutique dans la prise en charge de la catatonie.

La HAS(34) ajoute cependant que l'électroconvulsivothérapie peut être utilisée seule en cas d'intolérance aux antipsychotiques ou de contre-indication à ceux-ci. En association avec les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> au de 2<sup>ème</sup> génération, elle peut servir dans les cas de persistance de symptômes psychotiques sévères, de catatonie ou de comorbidité dépressive résistante au traitement.

### 8. Une dernière remarque...

Au vu des réponses apportées à ce cas de schizophrénie de description « classique », une question singulière a pu émerger. L'Amisulpride serait-il une molécule de jeunes médecins ??

En effet, sur l'ensemble du cas, 6 prescriptions d'Amisulpride auront été proposées, et parmi elles, 5 l'auront été par des médecins ayant maximum 6 années d'expérience clinique, internat compris. Il serait intéressant d'interroger davantage cette observation ; en 1<sup>er</sup> lieu dans sa persistance à plus grande échelle, l'échantillon de notre étude étant de petite taille, et en 2<sup>nd</sup> lieu dans ses causes, car l'Amisulpride ayant été introduit sur le marché français dans les années 1990, cet argument ne peut être retenu comme explication de sa prescription plus fréquente par de jeunes médecins.

Son utilisation est à la fois pertinente compte tenu des données méta-analytiques présentées précédemment(38) et surprenante compte tenu de la forte incitation dans les recommandations, et également par l'industrie pharmaceutique, au passage sous forme de NAP pour les traitements au long cours. Cette stratégie pourrait témoigner d'une nouvelle culture plus pragmatique, fondée davantage sur les données de la littérature et moins soucieuse des arguments des laboratoires.

### C. CAS CLINIQUE 2

Le 2<sup>ème</sup> cas clinique soumis aux médecins réponders correspondait à celui d'une femme souffrant d'un trouble dépressif qui rechutera plus tard sous la forme d'une dépression pharmaco-résistante.

#### **1. Traitement symptomatique d'un syndrome anxiodépressif avec troubles du sommeil et ruminations anxieuses**

Au début de la situation clinique présentée, la patiente était admise dans un service de psychiatrie dans les suites d'une tentative de suicide. La symptomatologie décrite évoquait alors grandement un épisode dépressif caractérisé (EDC).

Néanmoins, en pratique clinique, on peut parfois s'interroger sur l'attitude thérapeutique à adopter de manière immédiate, alors que la patiente a pu arriver dans le service dans l'heure précédente, voire comme cela se présente fréquemment, en pleine nuit. Quand bien même la symptomatologie observée signe de façon quasi certaine un réel EDC, doit-on pour autant introduire un traitement antidépresseur immédiatement ? En effet, l'un des médecins ayant bien voulu répondre au questionnaire dans le cadre d'un entretien individuel se sera étonné de la formulation initiale de ce cas ainsi que de la 1<sup>ère</sup> question. Le syndrome dépressif étant présent depuis plus de 2 semaines, il répond aux critères diagnostics de l'EDC et l'intensité sévère du tableau imposerait selon lui l'introduction d'un traitement antidépresseur dès l'admission. D'autres médecins au contraire, auront jugé justifié de se laisser un temps d'observation, même limité, avant de se décider pour la prescription d'un traitement de fond. Encore une fois, il ne s'agit en rien de juger de la pertinence des pratiques mais bien de les interroger afin d'y apporter une réflexion plus approfondie.

Ainsi, dans le cas clinique proposé, il était indiqué aux médecins réponders qu'ils n'introduisaient pas de traitement antidépresseur d'emblée. Ils étaient donc interrogés sur la nature du traitement symptomatique qu'ils pourraient proposer devant un syndrome anxiodépressif avec troubles du sommeil et ruminations anxieuses chez une patiente avec passage à l'acte auto-agressif récent.

Quarante-trois pourcents des médecins répondants choisiront d'introduire en début de prise en charge une **benzodiazépine seule**, essentiellement pour ses effets *sédatifs* et surtout *anxiolytiques*, qui permettront de lutter contre l'angoisse d'une part, mais également selon l'un des médecins, contre les impulsions suicidaires chez cette patiente qui critique peu son récent passage à l'acte. Certains préciseront choisir une molécule de cette classe plutôt qu'un antipsychotique par exemple, parce qu'il s'agit d'un trouble de l'humeur et qu'ils ont tendance à éviter de prescrire des neuroleptiques aux patients non psychotiques. Parmi eux, près de la moitié choisiront le Lorazépam, les autres se décideront entre l'Alprazolam, l'Oxazépam et le Diazépam.

Au sein de la classe des benzodiazépines, le choix de la molécule est fréquemment question d'habitude. Cependant, on notera que certaines caractéristiques pharmacocinétiques peuvent également avoir une influence sur les prescriptions. La principale propriété qui influencera ce choix est la cinétique plasmatique de la molécule, et essentiellement, la demi-vie d'élimination. Ainsi, certains préféreront la demi-vie d'élimination intermédiaire du Lorazépam ou de l'Alprazolam qui est de 10 à 20 heures, offrant selon eux une bonne couverture, tout en évitant un effet cumulatif, permettant donc de contrôler facilement la sédation. A l'arrêt de la molécule, les effets diminuent rapidement. D'autres préféreront quant à eux une benzodiazépine de demi-vie longue comme le Diazépam ou le Prazépam, respectivement de 32 à 47 heures et de 30 à 150 heures, pouvant en faciliter le sevrage ultérieur.

Sur le plan pharmacologique, le choix des benzodiazépines de type Alprazolam et Lorazépam se justifie également par le profil dit de « haut potentiel » de ces substances. Depuis les années 80, les benzodiazépines de puissance élevée ou de haut potentiel ont progressivement remplacé les benzodiazépines de puissance faible et moyenne dans toutes les indications cliniques des benzodiazépines en raison de leurs effets thérapeutiques plus importants (activation gabaergique supérieure) et de leur action rapide(77,78). En pratique ces benzodiazépines correspondent au

Lorazépam, au Clonazépam et à l'Alprazolam(78) ; ces deux dernières étant par ailleurs reconnues comme les benzodiazépines panicolytiques de référence sur le plan de l'efficacité(79).

Selon les dernières recommandations de la WFSBP sur la prise en charge du trouble dépressif(80), l'usage des benzodiazépines durant les premières semaines de traitement peut être utile en cas de dépression avec symptômes anxieux ou en cas de troubles anxieux comorbides. De la même manière, la HAS(81) précise qu'un traitement concomitant par benzodiazépine (ou apparenté) peut être justifié en début de traitement antidépresseur en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidantes.

La WFSBP(80) rappelle cependant que l'utilisation des benzodiazépines dans le cadre du traitement au long cours d'une dépression avec comorbidités anxieuses est fortement déconseillée en raison des risques d'effets secondaires cognitifs et moteurs ainsi que de dépendances psychologique et physique, et que de ce fait, leur administration chez les patients déprimés devrait être restreinte à une durée maximale de 4 à 6 semaines jusqu'à ce que le traitement antidépresseur ait pu prouver son efficacité. Les recommandations françaises(81) se montrent plus strictes en proposant de leur côté une durée maximale de 2 semaines.

L'usage d'anxiolytiques lors du début du traitement antidépresseur est notamment guidé par l'absence d'effets bénéfiques immédiats sur la composante dépressive de ces traitements, voire leurs effets contreproductifs. Effectivement, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine diminuent initialement la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques par l'activation des autorécepteurs 5HT<sub>1A</sub> (82). Seule la prolongation du traitement assure une normalisation puis une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique avec la désensibilisation de ces mêmes récepteurs(82).

Concernant le recours aux benzodiazépines, une très vaste étude canadienne publiée en 1997 avait objectivé une association entre l'utilisation de benzodiazépines et les tentatives de suicide et ce, particulièrement chez les hommes jeunes et qui ne bénéficiaient pas d'un traitement antidépresseur. Que cette relation soit causale ou non, ces résultats avaient remis en avant l'idée du danger de la levée

d'inhibition sous benzodiazépines(83). Ce qui est classiquement étiqueté comme des troubles du comportement avec réactions paradoxales induits par les benzodiazépines correspond à un vaste champ de symptômes que l'on peut qualifier, de prime abord, de contre-intuitifs au regard de l'action thérapeutique attendue avec ces traitements. Parmi ces effets, on identifie un ensemble de comportements « inhabituels », potentiellement dangereux pour le patient lui-même, car intégrant des conduites d'automatisme comportemental dont de l'auto-agressivité, faisant envisager, bien évidemment, la possibilité de tentatives de suicide. Ces effets paradoxaux sont particulièrement redoutés durant l'initiation des traitements antidépresseurs. A ce stade, il est souvent admis que la composante aboulique (absence ou diminution de la volonté) peut se voir corrigée avant la composante anhédonique (incapacité à ressentir des émotions positives dans des situations antérieurement vécues comme plaisantes). Ainsi, cette cinétique évolutive, déjà crainte à elle seule, se voit conjuguée d'une péjoration supplémentaire si l'on conçoit la possibilité d'effets des benzodiazépines pouvant associer désinhibition et impulsivité.

Faisant écho à ces inquiétudes, une revue de la littérature sur les études reliant le comportement suicidaire et l'utilisation de benzodiazépines permettait d'identifier une augmentation globale du risque de tentative de suicide ou de suicide(84). Là encore, l'explication fournie est celle d'une augmentation de l'impulsivité ou de l'agressivité, mais également des effets rebond ou de sevrage, ainsi que la toxicité en cas de surdosage. Ces schémas descriptifs correspondent néanmoins aux situations atypiques d'effets paradoxaux. D'autres données plus récentes ont par exemple objectivé que le risque de suicide s'avère au contraire réduit chez les personnes souffrant de troubles anxieux et prenant des benzodiazépines pour une durée courte ou moyenne et suivant une psychothérapie ou prenant un traitement antidépresseur de manière concomitante(85).

Près de 40% des médecins répondants choisiront de mettre en place une **association de molécules**, dont la majorité contiendront une benzodiazépine. L'association préférentielle, dans ce cas là, sera

celle d'une benzodiazépine et d'une **molécule hypnotique**, dont on remarquera que dans 14 cas sur 15, il s'agira du Zopiclone. L'association d'une benzodiazépine avec un **anti-histaminique** sera moins fréquente mais on soulignera qu'il s'agira alors systématiquement de l'Alimémazine, dont on peut supposer que ce sera à visée hypnotique également. Dans ce cas clinique, l'association avec un **antipsychotique** sera très rarement proposée.

Neuf pourcents des médecins répondants proposeront comme traitement d'adjonction une molécule de la **classe des antipsychotiques**, dont il s'agira essentiellement de la Cyamémazine. L'argument principal qui sera évoqué est la **gestion du risque suicidaire**, pour certains grâce à l'effet anti-impulsif de ces molécules. Un des médecins qui aura répondu préférer prescrire une benzodiazépine, précisera cependant que dans le cas d'un tableau clinique de mélancolie, il aurait certainement proposé de la Cyamémazine ou de la Lévomépromazine pour leurs effets sédatifs dans un but de ralentissement, d'inhibition, et ce afin de limiter le risque suicidaire. Certains prêteront des **propriétés anti-ruminatoires** à la Cyamémazine.

Globalement les effets suicidolytiques des phénothiazines s'avèrent difficiles à objectiver et n'apparaissent en tous les cas pas clairement démontrés par les études, à l'inverse des données concernant les effets de la Clozapine dans le cadre de la schizophrénie(86). Néanmoins, au-delà d'une efficacité démontrée dans les études, la description du potentiel « contenant » / « tassant » de ces substances semble pharmacologiquement rationnelle par les conjugaisons d'effets antidopaminergiques ( $D_2$ ), antihistaminiques ( $H_1$ ) et adrénolytiques ( $\alpha_1$ ) qui contribuent *a minima* aux effets antiproductifs, anxiosédatifs et hypotenseurs. Si l'anticipation d'effets suicidolytiques clairs sur cette seule base paraît hasardeuse, les effets de sédation, de ralentissement psychocomportemental et donc potentiellement d'atténuation des ruminations, notamment anxieuses, peut se concevoir.

Seulement 4% des médecins répondeurs prescriront une **monothérapie d'anti-histaminique**, un des psychiatres soulignant que le tableau présenté est trop intense pour ce choix thérapeutique. Un autre dira qu'il aurait pu envisager un traitement par Hydroxyzine, mais étant dans l'optique d'introduire un traitement antidépresseur, il cherchera à éviter l'association d'Hydroxyzine avec un ISRS en raison du risque d'allongement de l'espace QT, et ce même si le but sera d'arrêter rapidement le traitement symptomatique.

En pratique, les associations contre-indiquées entre l'Hydroxyzine et les antidépresseurs concernent uniquement le Citalopram et l'Escitalopram(87). La réévaluation proposée en 2015 par l'ANSM du statut de l'Hydroxyzine a notamment limité sa posologie à 100mg/j (88). En pratique, le passage de cette molécule dans la liste restreinte des substances contre-indiquées avec tous les traitements susceptibles de donner des torsades de pointes (dont notamment le Citalopram, l'Escitalopram et la Domperidone) peut apparaître comme très restrictif au regard des données de la littérature(89) et des autres classements internationaux (par ex. Crediblemeds(42)) et ce d'autant plus, compte tenu de la limitation de la posologie maximale évoquée précédemment.

Enfin, très peu de médecins répondeurs (4%) se décideront pour une **monothérapie d'hypnotique**.

## **2. 1<sup>ère</sup> ligne de traitement antidépresseur devant un épisode dépressif caractérisé (avec composante anxieuse et troubles du sommeil)**

La symptomatologie dépressive associée à une composante anxieuse persistant avec une certaine intensité malgré la prise en charge hospitalière et le traitement symptomatique, les médecins répondeurs ont donc été interrogés sur leur choix de molécule antidépressive de 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre d'une 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique.

Concernant la prescription des antidépresseurs de façon générale, la HAS(81) recommande de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire, à

dose efficace. Elle propose également une liste des éléments à prendre en compte pour entreprendre un choix d'antidépresseur dans le cadre de l'alliance thérapeutique :

- le respect des contre-indications, et notamment les comorbidités somatiques et les interactions médicamenteuses ;
- le risque de létalité lors d'un surdosage ;
- le profil des effets indésirables attendus de l'antidépresseur (ex. : sédation, prise de poids, effets indésirables anticholinergiques) ;
- l'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (ex. : recherche d'une stimulation ou d'une sédation) ;
- la réponse antérieure à un traitement par antidépresseur du patient ou, le cas échéant, de sa famille ;
- la maniabilité de l'antidépresseur : le plus simple à prescrire à dose efficace ;
- le coût.

En pratique, quatre molécules antidépressives vont représenter la quasi-totalité des prescriptions (89%). Il s'agit de la **Sertraline**, de la **Venlafaxine**, de la **Paroxétine** et de la **Mirtazapine**.

La molécule qui sera la plus largement sollicitée et que choisiront plus du tiers des médecins répondeurs (37%) est la **Sertraline**. L'argument qui reviendra majoritairement (94% des prescripteurs) pour justifier le choix de cet ISRS en particulier est sa bonne **tolérance** globale. L'un des médecins précisera notamment que les recommandations officielles n'imposent pas la réalisation d'un électrocardiogramme pour l'introduction de cette molécule, contrairement à d'autres. Un autre psychiatre ajoutera dans le même registre qu'il préférera cette molécule au Citalopram car à l'inverse de ce dernier, la Sertraline ne présente pas d'effets sur la longueur de l'espace QT.



La Sertraline sera également comparée à la Paroxétine et considérée comme **moins sédative**. La Paroxétine de son côté sera jugée moins bien tolérée en raison de ses effets atropiniques pouvant favoriser un syndrome d'arrêt (discontinuation/sevrage). Notons que les syndromes d'arrêt sont souvent reliés prioritairement à la courte demi-vie de certains antidépresseurs, comme la Paroxétine et la Venlafaxine(90).<sup>14</sup>

En plus d'être considérée par une grande partie des psychiatres comme une des molécules les mieux tolérées, la Sertraline semble également satisfaire du fait de son **efficacité** qui sera avancée par les deux tiers de ses prescripteurs. Enfin, certains (24%) lui attribueront des propriétés **anxiolytiques**.

La Sertraline sera suivie par la **Venlafaxine** qui sera prescrite en 1<sup>ère</sup> intention par un médecin répondeur sur cinq. De façon unanime, ce sera l'argument de son **efficacité** qui justifiera la prescription de cet IRSNa, étant donné que la totalité des psychiatres choisissant cette molécule le mettront en avant. Dans le cadre des entretiens individuels, certains iront jusqu'à considérer cette molécule comme plus efficace que les ISRS, l'un d'entre ajoutant que selon lui, les ISRS sont « survendus » en termes d'efficacité antidépressive. Pour un des psychiatres, c'est justement la sévérité du tableau clinique qui l'incitera à proposer en 1<sup>ère</sup> intention la Venlafaxine. Il précisera cependant que si la composante anxieuse avait été plus importante, il aurait pu proposer de l'Escitalopram. Ils seront plusieurs également à souligner qu'ils prescriraient un rythme d'augmentation posologique assez soutenu, passant rapidement à 150 voire 300 mg/jour.

Si son efficacité est clairement la caractéristique jugée la plus importante, la Venlafaxine semble malgré cela être considérée de façon assez générale comme étant **bien tolérée** : 80% des médecins la prescrivant proposent également cet argument, même si l'un d'eux précisera qu'il ne s'agit de loin pas de la raison principale expliquant son choix.

---

<sup>14</sup> Cependant, d'autres aspects pharmacologiques (comme les effets anticholinergiques) peuvent être à l'origine de ces effets et de manière générale toutes les classes d'antidépresseurs sont concernées. De rares exceptions semblent exister parmi les nouveaux antidépresseurs (Agomélatine et Vortioxétine)(90,91).

Un médecin évoquera son effet **anxiolytique** et un autre ses propriétés **activatrices**, mais ceux-ci ne constitueront pas les arguments majeurs de cette prescription.

Concernant la posologie, le rationnel d'emmener la Venlafaxine jusqu'à une dose supérieure ou égale à 225mg/j est pertinent sur le plan pharmacologique pour obtenir la composante inhibitrice de la recapture de la noradrénaline (IRNa et non juste ISRS ; ce qui s'observe essentiellement voire exclusivement pour les posologies jusqu'à 150mg/j) (92). Néanmoins, il convient de rappeler que l'inflation rapide de la posologie ne permet pas d'obtenir une efficacité thérapeutique plus rapide (ce paramètre étant sous la dépendance du temps de désensibilisation des autorécepteurs présynaptiques (voir précédemment), qui lui serait *a priori* indépendant de la dose(93)). A l'inverse l'augmentation trop rapide peut favoriser l'émergence d'effets indésirables et ainsi déstabiliser l'observance et la confiance du patient en la qualité de la médication. Il est par exemple bien démontré que les symptômes précoces comprenant une gêne gastro-intestinale, des nausées, une dyspepsie et des diarrhées, effets qualifiés de très « sérotoninergiques » et régressant en général en 2-3 semaines, apparaissent fréquemment reliés à la dose(94).

En 3<sup>ème</sup> position, on retrouvera la **Paroxétine** qui aura été prescrite par 17% des médecins répondants.

Les trois quarts justifieront le choix de cet ISRS par son profil **anxiolytique** et les deux tiers par son **efficacité**. Deux médecins évoqueront quant à eux son effet **anti-ruminatoire**. Peut-on considérer que cet effet est dû à l'anxiolyse ? Ou s'agit-il d'une propriété pharmacologique indépendante ?

On notera que parmi les médecins ayant répondu à ce cas clinique, les deux psychiatres ayant réalisé leur internat à Nancy auront tous deux choisi la Paroxétine en 1<sup>ère</sup> intention. Cette molécule est-elle particulièrement sollicitée par les médecins lorrains auprès desquels ils auront eu leurs premiers contacts avec la psychiatrie ?

Concernant le profil pharmacologique de la Paroxétine, ses spécificités sont connues avec des effets d'inhibition de la recapture de la sérotonine (classiques d'ISRS), un faible potentiel d'inhibiteur de la

recapture de la noradrénaline, ainsi que des effets anticholinergiques. Ces éléments permettent peu d'expliquer une éventuelle spécificité anxiolytique de la Paroxétine en comparaison aux autres ISRS. Néanmoins, sur le plan pharmacologique, la Paroxétine est l'ISRS qui présente la plus forte affinité pour les SERT (transporteurs de la sérotonine), induisant donc une puissante action de régulation sérotoninergique. Par ailleurs, les effets anticholinergiques, s'ils ne s'avèrent pas directement anxiolytiques, sont connus pour être potentiellement sédatifs, pouvant donc, indirectement, contribuer à un effet d'anxiolyse.

Sur le plan clinique, la Paroxétine est à la fois connue comme le premier antidépresseur à avoir démontré une efficacité dans l'anxiété sociale, mais plus largement comme étant le seul antidépresseur, notamment dans ses AMM françaises, à bénéficier d'indications dans tous les grands troubles anxieux (TOC, trouble panique, anxiété/phobie sociale, trouble anxieux généralisé et syndrome de stress post-traumatique). Ces données montrent aussi indirectement que dans les études cliniques, cette molécule présente un potentiel d'anxiolytique constant, en usage chronique, éventuellement plus robuste que les autres ISRS, et ce, même si des études cliniques de comparaison dans certains troubles, peuvent amener à nuancer cette affirmation(95).

Enfin, 13% des médecins répondants se tourneront préférentiellement vers une molécule de la classe des « autres antidépresseurs », la **Mirtazapine**. Quand bien même elle semble appréciée pour son **efficacité**, dans le cas clinique qui nous intéresse, ce sera principalement pour ses propriétés **sédatives** et **anxiolytiques** que les psychiatres choisiront cette molécule, et ce, en raison de l'importance de la charge anxieuse de la patiente, ainsi que dans le but d'agir sur ses troubles du sommeil. L'un des médecins précisera s'appuyer sur l'expérience de ses confrères d'un centre expert de la dépression (CEDRA) en évoquant également les potentielles propriétés **anti-ruminatoires** de la Mirtazapine.

Sur le plan pharmacologique, les effets antihistaminiques (anti-H1) de la Mirtazapine sont souvent mis en avant comme contributifs principaux des effets sédatifs, mais également d'une composante anxiolytique.

La **Fluoxétine** sera choisie par deux médecins répondeurs, essentiellement pour son bon profil de **tolérance**, mais également pour l'un d'entre eux, en raison de son effet **activateur** sur les patients qu'il aura pu observer au cours de son expérience professionnelle personnelle.

Si la Fluoxétine est essentiellement un ISRS, elle présente également des effets faibles d'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (par la Fluoxétine elle-même) et d'inhibiteur de la recapture de la dopamine (par la Norfluoxétine). Par ailleurs, la Fluoxétine et la Norfluoxétine sont des antagonistes des récepteurs 5HT<sub>2C</sub>; cet effet sur les interneurons GABAergiques a pour conséquence une désinhibition (augmentation) de la libération de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal. Cette propriété est donc considérée comme étant à la base de cet effet potentiellement « activateur » de la Fluoxétine(43). Elle est néanmoins régulièrement rapportée comme s'exprimant davantage aux doses élevées (60-80mg/j).

Un médecin proposera en 1<sup>ère</sup> intention d'introduire de l'**Escitalopram**. Souvent considéré comme un des ISRS les mieux tolérés, son effet d'allongement du QT restreint néanmoins son association avec bon nombre de molécules (et pas uniquement psychotropes), ce qui en fait généralement une molécule de 1<sup>er</sup> choix pour les patients ne présentant pas de comorbidités. Le psychiatre qui l'aura choisie précisera qu'il considère l'Escitalopram comme plus **anxiolytique** que la Mirtazapine (qu'il aurait préférée si les troubles du sommeil avaient été plus intenses). Par ailleurs, ce médecin fera lui-même la remarque que cette molécule est apparue sur le marché à la fin de son internat. Nous approfondirons plus loin en quoi cela aura pu influencer son choix.

Un autre psychiatre nous expliquera avoir pour habitude de prescrire très fréquemment en 1<sup>ère</sup> intention une molécule antidépressive récente, la **Vortioxétine**, plus connue sous son nom commercial Brintellix®. Ses arguments seront d'une part, la bonne **efficacité** clinique qu'il aura pu observer chez ses patients, mais surtout le bon profil de **tolérance** de la molécule, avec une prise de poids moins importante, pas d'effet d'allongement sur le QT et une très bonne tolérance sexuelle.

On notera que selon la monographie officielle du médicament, des doses de 5 à 15 mg/jour n'ont pas montré de différence par rapport au placebo, cependant, la dose de 20 mg a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles, évaluées par l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale).

Il convient de préciser néanmoins que la bonne mesure des effets indésirables liés aux traitements se réalise avec le temps, assurant des retours suffisants de la part de la pharmacovigilance.

Enfin, un médecin répondeur choisira quant à lui une molécule moins connue, la **Fluvoxamine**, pour ses effets **sédatifs** et **anxiolytiques**.

On remarquera ainsi que devant un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère, l'ensemble des médecins interrogés proposeront en 1<sup>ère</sup> intention un traitement par ISRS, IRSNa ou une molécule appartenant au groupe des « autres antidépresseurs ». Ces pratiques rejoignent la plupart des recommandations officielles.

L'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN)(96) définit deux critères de choix principaux afin de préciser les orientations thérapeutiques en 1<sup>ère</sup> ligne en cas

d'épisode dépressif caractérisé chez l'adulte de moins de 65 ans : l'**intensité de l'épisode** et la présence d'une **forme clinique particulière**.

Selon l'**intensité de l'épisode**, voici les recommandations de l'AFPBN :

- En cas d'intensité sévère, les psychothérapies sont recommandées uniquement en association avec un médicament antidépresseur, alors que les psychothérapies peuvent être utilisées en monothérapie en cas d'intensité légère à modérée.
- L'utilisation des ISRS ou des IRSNa en 1<sup>ère</sup> intention, sans distinction des molécules entre elles, quelle que soit l'intensité de l'épisode.
- L'utilisation des antidépresseurs imipraminiques, antagonistes  $\alpha_2$  (Mirtazapine et Miansérine) et de l'Agomélatine est possible, seulement en 2<sup>ème</sup> intention, et en cas d'intensité sévère.

De la même manière, la WFSBP(80) propose un protocole différent selon l'intensité de l'épisode actuel :

- Pour les épisodes dépressifs d'intensité *légère*, la psychoéducation ou la psychothérapie sont les traitements alternatifs aux antidépresseurs. Dans les cas où une médication est utilisée (préférence du patient, expérience antérieure positive du patient avec réponse au traitement, antécédents d'épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère, ou dans le cas de l'échec d'un traitement non pharmacologique initial), les ISRS et autres « nouveaux antidépresseurs » (Mirtazapine et Miansérine) constituent le traitement de 1<sup>ère</sup> intention.
- Pour les épisodes dépressifs d'intensité *modérée*, les ISRS et autres « nouveaux antidépresseurs » constituent le traitement de 1<sup>ère</sup> intention.
- Pour la dépression *sévère*, les ISRS, les IRSNa et les antidépresseurs tricycliques peuvent être recommandés.

La HAS(81) propose de son côté des recommandations médicamenteuses plus spécifiquement pour les épisodes d'intensité modérée à sévère. Elle rejoint les deux autres instances d'experts en recommandant en 1<sup>ère</sup> intention les ISRS et les IRSNa, et la WFSBP en ajoutant également les médicaments de la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. Comme l'autre comité français, elle précise aussi l'exception de l'Agomélatine, et rajoute celle de la Tianeptine, que la HAS ne recommande qu'en 3<sup>ème</sup> intention, en raison respectivement de la toxicité hépatique de l'Agomélatine et du risque d'abus et de dépendance de la Tianeptine. Si l'AFPBN et la WFSBP ne recommandent l'utilisation des antidépresseurs tricycliques que dans les épisodes d'intensité sévère, la HAS semble élargir leur usage à ceux d'intensité modérée, mais uniquement en 2<sup>ème</sup> intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire. Enfin, la HAS est la seule à préciser les indications des IMAO qui ne sont recommandés qu'en dernier recours, après échec des autres alternatives thérapeutiques, en prescription spécialisée du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Concernant la présence de ***formes cliniques particulières***, les recommandations de l'AFPBN(96) précisent qu'en cas de *troubles du sommeil marqués* (de type insomnie), l'utilisation des ISRS, des IRSNa, des antagonistes  $\alpha_2$  ou de l'Agomélatine est possible. L'utilisation des imipraminiques est également envisageable, mais en 2<sup>ème</sup> intention seulement. Dans les épisodes dépressifs *avec caractéristiques anxieuses*, les recommandations seront les mêmes, à l'exception de l'Agomélatine.

Selon la WFSBP(80), les patients déprimés avec des symptômes majeurs d'anxiété ou avec des troubles anxieux comorbides (comme le trouble panique, le trouble d'anxiété généralisée ou le syndrome de stress post-traumatique) peuvent être traités efficacement avec des ISRS, de la Venlafaxine, des tricycliques ou des IMAO. Elle précise cependant que le traitement pharmacologique devrait être

introduit à doses faibles (par exemple, 5 mg de Fluoxétine – administration avec la solution buvable – ou 10 mg de Paroxétine) et augmenté lentement à doses pleinement thérapeutiques. Elle explique en effet qu’une titration rapide peut causer une aggravation transitoire des symptômes anxieux avant que l’anxiété et la dépression ne répondent au traitement.

Concernant le rationnel global du rapport bénéfice/risque des antidépresseurs, les données méta-analytiques sont évidemment un guide précieux dont celles proposées par Cipriani et al. en 2009(97) puis en 2018(98). Sur la base de ces données, en 2009, le rapport bénéfice/risque permettait de mettre en avant l’Escitalopram et la Sertraline. Cette information pouvait être perçue secondairement comme une caution à l’usage de la Sertraline essentiellement, en raison de l’absence de risque sur le QT. Les données de 2018 ont également évalué les tricycliques, qui n’avaient donc pas été intégrés à la précédente méta-analyse. Cette revue des études a alors révélé que l’Amitriptyline (ou Laroxyl®) est l’antidépresseur le plus efficace, mais que, par ailleurs, sur le versant de l’acceptabilité, ce tricyclique apparaît comparable aux ISRS de première intention (notamment la Paroxétine et la Sertraline). Si ces informations s’avèrent toujours intéressantes pour remettre en perspective nos habitudes de prescription, les méta-analyses contribuent aux recommandations, mais ne les construisent pas de manière exclusive. Il convient ainsi de noter une limite importante de ces données et qui concerne l’évaluation à (seulement) 8 semaines aussi bien de l’efficacité que de la tolérance.

### **3. Essai des posologies maximales autorisées (dans le Résumé des Caractéristiques du Produit = monographie officielle) d’un antidépresseur avant de conclure à son inefficacité**

Comme la plupart des traitements psychotropes, les antidépresseurs s’introduisent de façon progressive par paliers d’augmentation propres à chaque molécule. Néanmoins, comme tout médicament, il existe pour chaque molécule également une posologie maximale autorisée, au-delà de laquelle la sécurité d’emploi n’est plus assurée. La question qui peut alors se poser est de savoir si en



pratique clinique, les psychiatres ont pour habitude de pousser leurs prescriptions jusqu'aux posologies maximales autorisées avant de conclure à l'inefficacité d'une molécule antidépressive ?

Nous remarquerons qu'aucune recommandation officielle n'offre de positionnement clair et explicite concernant les dosages considérés comme les posologies optimales permettant de juger de la potentielle inefficacité d'un traitement antidépresseur et ainsi de conclure à un échec thérapeutique pour une molécule donnée.

Dans notre étude, la très grande majorité des médecins interrogés (89%) auront répondu par l'affirmative et donc auront tendance à **pousser les posologies au maximum**.

L'un d'entre eux affirmera même qu'il peut lui arriver d'aller au-delà de ces dosages préconisés. Un autre pondèrera sa réponse en précisant que son attitude thérapeutique dépendra de l'évolution clinique présentée jusqu'alors par le patient. En l'absence totale d'effet au bout de 2 semaines, il proposera un changement de molécule avant d'avoir poussé les posologies aux dosages les plus élevés. Dans le cas contraire, si un début d'amélioration est observé mais que les effets sont encore jugés insuffisants, il augmentera jusqu'aux posologies maximales.

Il est intéressant de noter un cas particulier face à ce questionnement. Ils seront effectivement plusieurs parmi les médecins interrogés dans le cadre d'entretiens individuels à avoir répondu « oui, sauf... ». En effet, une molécule antidépressive en particulier semble ressortir comme une exception dans ce postulat. Il s'agit de la Venlafaxine. De la même manière que la Risperidone au sein de la classe des antipsychotiques, tous les psychiatres n'auront pas la même idée de sa posologie maximale en pratique. Dans sa monographie officielle, la dose quotidienne maximale de la Venlafaxine est de 375 mg/jour, soit 5 gélules de 75 mg. Néanmoins, il semblerait que nombre de psychiatres ne feraient pas le choix d'augmenter la posologie quotidienne jusqu'à cette dose en cas d'efficacité clinique insuffisante.

#### **4. Durée du maintien d'un traitement antidépresseur à posologie optimale avant de conclure à son inefficacité**

Lorsqu'un traitement antidépresseur est mis en place, nous savons qu'un délai d'une à deux semaines est nécessaire pour en observer les premiers effets et de deux à trois semaines pour en obtenir la pleine efficacité. Aussi se pose la question en pratique clinique de la durée minimale à posologie optimale après laquelle on pourra conclure à l'inefficacité d'une molécule en cas d'absence d'amélioration.

Les réponses des médecins interrogés semblent se répartir essentiellement en trois groupes égaux.

Un tiers des médecins répondeurs proposera une durée minimale de **2 semaines** de traitement antidépresseur, un deuxième tiers préférera attendre au moins **4 semaines** à posologie optimale, tandis que le dernier tiers ira jusqu'à **6 semaines** avec la même molécule avant de conclure à son inefficacité.

Les guidelines du National Institute for Health and Clinical Excellence(99) citées par la WFSBP suggèrent qu'une durée raisonnable au bout de laquelle envisager un changement de traitement antidépresseur devrait être de 3 – 4 semaines avec une période d'évaluation moyenne de 8 semaines. Encore une fois, les recommandations françaises sont plus exigeantes, car selon les récentes recommandations de l'AFBPN sur la prise en charge des troubles dépressifs résistants(96), la durée optimale minimale recommandée de traitement antidépresseur, une fois la dose cible obtenue, est de 4 à 6 semaines.

Il semble bien entendu important de définir à quoi correspond cliniquement cette absence d'efficacité. Selon la WFSBP(80), les critères-seuil recommandés pour décrire la réponse à un traitement antidépresseurs sont les suivants :

- **Non-réponse** : diminution de la sévérité des symptômes comparativement à la clinique initiale de moins de 25% ;
- **Réponse partielle** : diminution de la sévérité des symptômes comparativement à la clinique initiale comprise entre 26 et 49% ;
- **Réponse** : diminution de la sévérité des symptômes comparativement à la clinique initiale d'au moins 50% ;
- **Réponse avec symptômes résiduels** : réponse avec rémission partielle ;
- **Rémission** : absence de symptômes ou persistance de très peu de symptômes de sévérité mineure et amélioration du fonctionnement psychosocial et professionnel.

C'est ainsi que certains des psychiatres interrogés préciseront (faisant de ce fait écho à la question précédente traitant des posologies maximales) qu'ils n'hésiteront pas à réaliser des **switch précoces** d'antidépresseurs (en moyenne après 2 semaines) dans le cas où ils n'observeraient absolument **aucune modification de la clinique**.

Cette notion de switch précoce correspond en revanche aux recommandations de la CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) et décrites par Kudlow(100). Dans cette optique, il est considéré que « 2 semaines est suffisant en cas d'absence de réponse, ou de réponse minime, définie comme une amélioration inférieure à 20% de l'intensité dépressive initiale » pour évaluer un antidépresseur. Cette stratégie pose évidemment la délicate question de l'optimisation posologique sur un temps aussi court et le danger d'une inflation trop rapide. Cette dernière, comme explicité précédemment, est source d'iatrogénie dont le bénéfice en termes d'efficacité n'est pas démontré.

Toujours selon la WFSBP(80), il a néanmoins été suggéré que les patients souffrant de troubles thymiques possèdent un facteur biologique de « résilience » qui contrôle la guérison depuis la clinique initiale jusqu'à une amélioration plus importante. Une fois déclenchée, le rétablissement semble suivre une évolution uniforme et ce, indépendamment des différences pharmacologiques des antidépresseurs. En conséquence, la vaste majorité des patients qui montreront une évolution favorable par la suite observent une amorce d'amélioration au cours des 2 premières semaines de traitement. Inversement, l'absence d'amélioration après 2 semaines de traitement semble indiquer que l'antidépresseur en question n'a pu déclencher ce facteur de « résilience » et a ainsi peu de chances d'y parvenir.

Enfin, on rapportera également une dernière particularité qu'auront soulevée les psychiatres interrogés dans le cadre des entretiens individuels. La prise en charge hospitalière offrant une surveillance plus rapprochée, il est fréquent de proposer des adaptations thérapeutiques plus rapidement qu'en ambulatoire. En effet, le service hospitalier et sa surveillance professionnelle permettent, d'une part de proposer des augmentations de paliers à intervalles plus courts (car moins risquées en cas d'effets secondaires), et d'autre part, l'évaluation clinique plus rapprochée permet de juger de façon plus précise l'évolution du tableau. Ainsi, ils seront plusieurs à préciser que la durée minimale de maintien d'un traitement antidépresseur avant de conclure à son inefficacité sera **plus courte en contexte hospitalier, qu'en ambulatoire.**

L'atteinte de la dose optimale en antidépresseur pose également la question de la relation effet-dose. Si celle-ci est communément admise pour les IRSNa, afin de voir émerger les effets noradrénergiques, et les tricycliques, pour lesquels on décrit généralement une relation curvilinéaire entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique ; cette question est longtemps restée en suspens pour les ISRS. Néanmoins, les données relativement récentes de Jakubovski et al.(101) dans l'*American*

*Journal of Psychiatry*, semblent valider l'idée d'une nécessité d'optimiser, également, le dosage des ISRS.

Notons à ce niveau que les stratégies pharmacologiques permettant théoriquement d'accélérer la rapidité d'action des antidépresseurs ont connu un bref succès entre la fin des années 90 et le début des années 2000. Comme nous l'évoquions précédemment il est souvent considéré que l'efficacité des antidépresseurs avec une composante d'IRS passe par la désensibilisation principalement des autorécepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Dans cette optique, certaines stratégies consistaient à proposer l'adjonction de Pindolol et/ou de Buspirone, principalement sous l'impulsion des travaux de recherche du canadien Pierre Blier(82,102–106). La Buspirone est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré et post-synaptiques (avec une plus faible affinité pour d'autres récepteurs sérotoninergiques) et le Pindolol, connu comme bêta-bloquant, est également un faible agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Il apparaît ainsi que les ligands des autorécepteurs HT<sub>1A</sub> - antagonistes, agonistes complets ou agonistes partiels - améliorent les effets des ISRS, en termes de rapidité d'action, en accélérant la désensibilisation de ces récepteurs(107,108). En 2015, une méta-analyse regroupant 5 essais randomisés en double aveugle publiés entre 1999 et 2004 sur les combinaisons Pindolol + ISRS démontrait que l'adjonction du bêtabloquant ne pouvait pas être considérée comme une stratégie pertinente pour les patients souffrant d'une dépression résistante aux ISRS, même si l'ajout de Pindolol à dose élevée une fois par jour (7,5 mg/j) semble montrer un bénéfice prometteur chez ces patients (plus que la répartition 2,5mg 3x/j)(109). Certains nouveaux antidépresseurs comme la Vilazodone et la Vortioxétine intègrent un effet d'agoniste partiel HT<sub>1A</sub> qui pourrait contribuer d'une efficacité plus rapide de ces thérapeutiques sans que les données cliniques permettent d'objectiver clairement de telles allégations.

## 5. 2<sup>ème</sup> ligne de traitement antidépresseur devant un épisode dépressif caractérisé

Quel que soit le choix initial d'antidépresseur, au moins 30% des patients souffrant de dépression ne répondront pas suffisamment au traitement(110).

Ainsi, dans notre cas clinique, le tableau présenté par la patiente ne s'améliore pas après plusieurs semaines d'hospitalisations malgré un traitement antidépresseur initial poussé aux posologies maximales. Les médecins ayant bien voulu répondre à notre questionnaire ont donc été interrogés sur l'attitude thérapeutique qu'ils auront pour habitude de proposer dans une situation clinique similaire, qu'on pourra alors considérer comme une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement antidépresseur.

La WFSBP(80) propose un inventaire des différentes stratégies thérapeutiques alternatives possibles dans le cas des dépressions ne répondant pas ou que partiellement au traitement initial. Elle souligne que ces alternatives ne doivent être considérées qu'après avoir vérifié l'exactitude du diagnostic d'une part, et la bonne adhérence au traitement d'autre part.

- (1) Augmenter (optimiser) le dosage du traitement antidépresseur initial ;
- (2) Réaliser un changement d'antidépresseur vers une classe pharmacologique différente (ex : d'un ISRS vers un tricyclique) ;
- (3) Réaliser un changement d'antidépresseur au sein de la même classe pharmacologique (ex : d'un ISRS vers un autre ISRS) ;
- (4) Associer deux antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes (ex : un ISRS ou un IRSNa avec la Mirtazapine) ;
- (5) Potentialiser un antidépresseur avec un autre agent pharmacologique (ex : Lithium, hormones thyroïdiennes ou antipsychotiques atypiques) pour augmenter l'efficacité antidépressive ;
- (6) Associer l'antidépresseur à une prise en charge psychothérapeutique ;
- (7) Associer l'antidépresseur à une thérapie biologique non médicamenteuse (ex : luminothérapie, électroconvulsivothérapie).

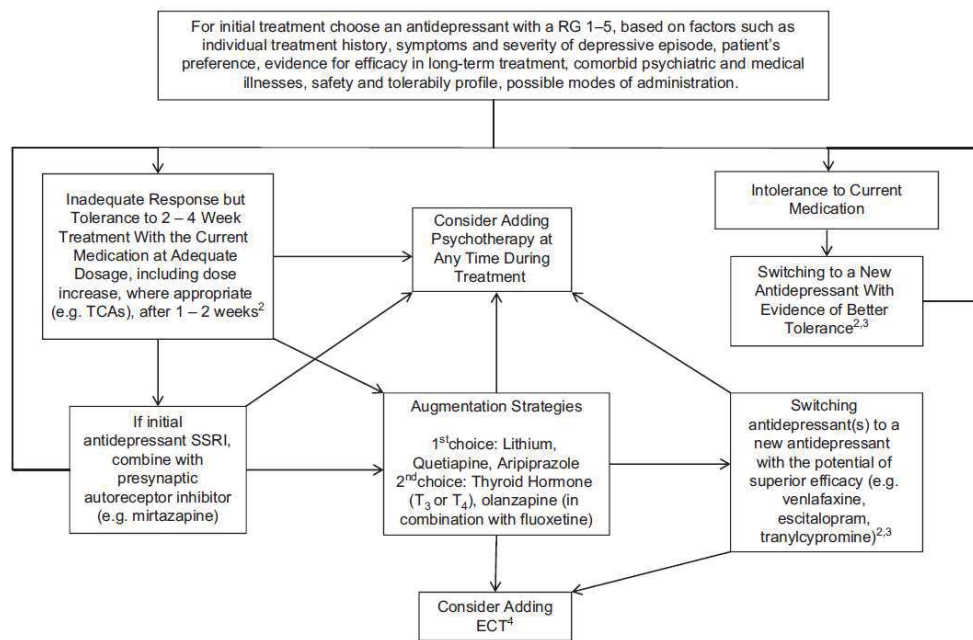


Figure n°1 : Algorithme décisionnel – Options thérapeutiques en cas de non-réponse ou de réponse partielle à un traitement antidépresseur initial dans le trouble dépressif caractérisé - WFSBP(80).

Selon l'AFPBN(96), en cas d'échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par réponse partielle ou par absence de réponse, l'**optimisation posologique du traitement initial** est toujours recommandée en priorité. Ce qui correspond à la 1<sup>ère</sup> option thérapeutique listée par la WFSBP.

Les recommandations de l'AFPBN divergent selon que le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne a pu offrir une réponse partielle ou qu'il n'a provoqué aucune modification de la clinique.

- En cas de réponse partielle au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (après 4 à 6 semaines), la stratégie d'**association avec un antagoniste  $\alpha_2$**  est recommandée quelle que soit la molécule initiale (sauf si le traitement initial était la Miansérine ou la Mirtazapine).
- En cas d'absence de réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (après 2 semaines), les experts recommandent en priorité le **changement de molécule antidépressive**, et en 1<sup>ère</sup> intention, les changements « interclasses », c'est-à-dire le changement de classe pharmacologique. Les stratégies d'association de traitement antidépresseur ne sont, dans le cas d'absence totale de réponse, pas recommandées en 1<sup>ère</sup> intention.

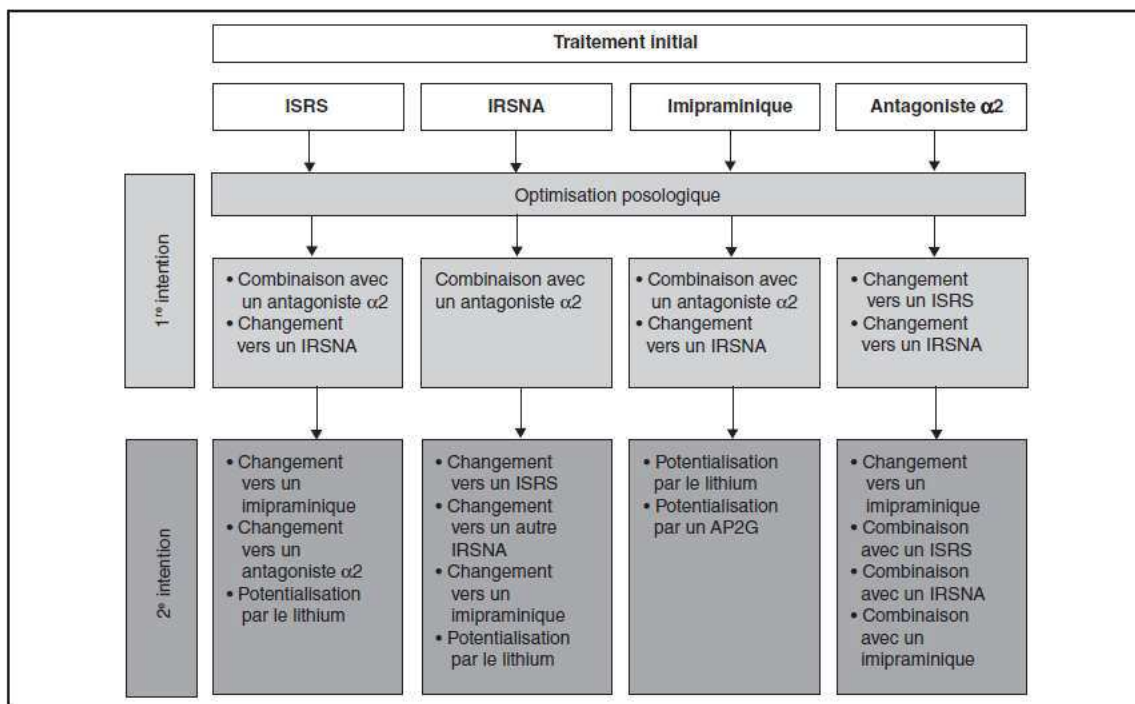


Figure n°2 : Stratégies de 2<sup>ème</sup> ligne en cas de réponse partielle au traitement initial d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

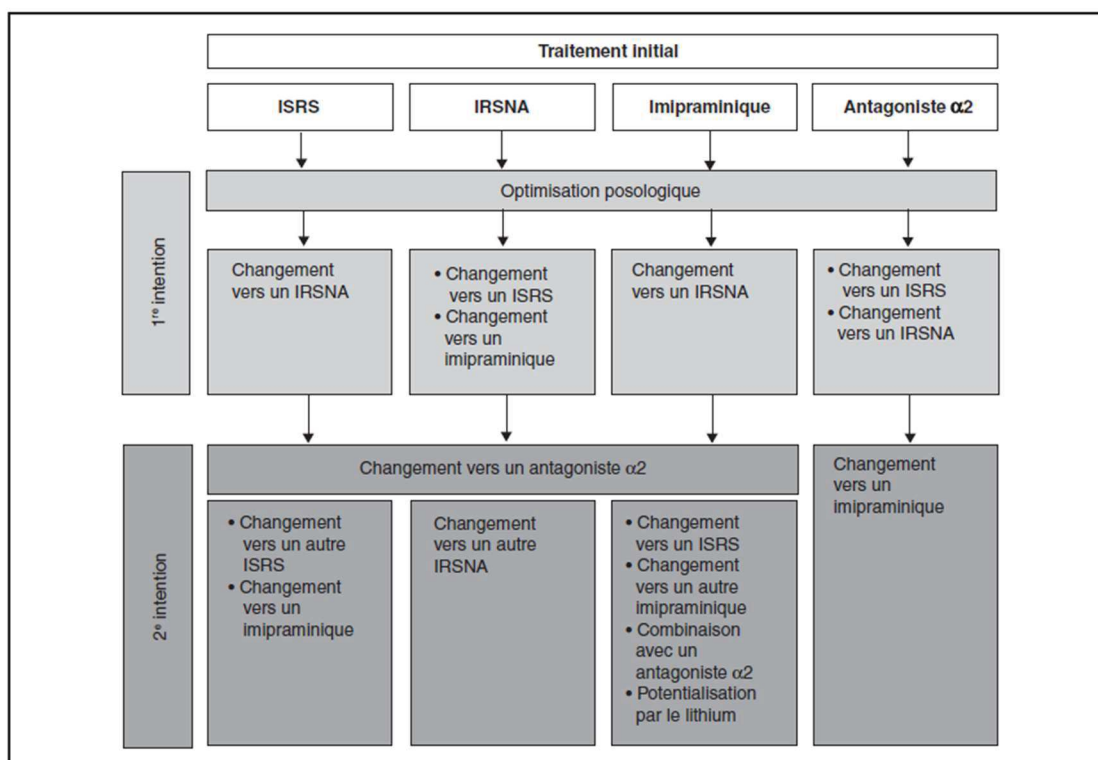


Figure n°3 : Stratégies de 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'absence de réponse au traitement initial d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).



Dans le cas qui nous intéresse, on notera qu'il aura pu y avoir une certaine ambiguïté qui aura pu influencer les attitudes thérapeutiques proposées et donc biaiser les réponses des médecins interrogés. En effet, selon l'interprétation qu'ils auront faite de la phrase « l'état clinique ne s'améliore toujours pas et la thymie reste très basse », ils auront pu considérer pour certains être dans le cas d'une réponse partielle, pour d'autres dans celui d'une absence totale de réponse. Il nous est malheureusement impossible *a posteriori* d'établir sur quelle hypothèse a pu se reposer chaque psychiatre pour proposer sa 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique et ainsi d'évaluer le suivi ou non des recommandations.

Néanmoins, on notera que la grande majorité des médecins répondants (93%) auront fait le choix de réaliser **un changement de molécule antidépressive**, notamment avec pour but recherché de poursuivre dans le cadre d'une monothérapie, dont 91% vers une classe pharmacologique différente comme le recommande prioritairement l'AFPBN. Ils seront d'ailleurs plusieurs, dans le cadre des entretiens individuels, à le préciser, expliquant par exemple se tourner vers la Venlafaxine à la suite d'un ISRS considérant que l'effet sérotoninergique ait été poussé au maximum sans succès.

De façon plus détaillée, la moitié de ces psychiatres (22/43) passeront d'un ISRS à un IRSNa, la Venlafaxine systématiquement. Trois retireront un ISRS à la faveur d'un antidépresseur antagoniste  $\alpha_2$ . Trois remplaceront un antidépresseur antagoniste  $\alpha_2$  par un ISRS. Quatre passeront d'un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs » à un IRSNa, encore une fois la Venlafaxine uniquement. Parmi les médecins ayant proposé en 1<sup>ère</sup> ligne un traitement par Venlafaxine, deux la remplaceront par un antidépresseur tricyclique (l'Amitriptyline dans les deux cas, dont parmi eux, un psychiatre ayant 40 ans d'expérience), quatre choisiront un antidépresseur « autre », dont trois un antagoniste  $\alpha_2$ , et un s'orientera vers un ISRS (la Paroxétine).

Le choix de la molécule de 2<sup>ème</sup> ligne pourra notamment dépendre du profil clinique et donc des subtilités d'effets des molécules, par exemple le choix de passer à la Mirtazapine pour ses effets

sédatifs devant l'importance des troubles du sommeil. Il pourra également être influencé par le profil pharmacobiologique de la nouvelle molécule lui conférant potentiellement une puissance supérieure, par exemple lorsqu'un psychiatre propose de tenter la Paroxétine après la Venlafaxine, en raison de sa moins grande sélectivité (action sur davantage de cibles), de sorte qu'elle se rapproche des tricycliques d'un point de vue pharmacologique (tout en offrant un effet anxiolytique sur les ruminations anxieuses).

Toujours selon l'AFPBN, la stratégie de **changement de molécule antidépressive** est recommandée(96) dans les seules indications suivantes :

- absence totale de réponse au traitement initial, bien conduit sur une durée de 2 semaines
- mauvaise tolérance du traitement initial.

Médicament initial	Médicament de 2 <sup>e</sup> ligne recommandé par les experts	
	En 1 <sup>re</sup> intention	En 2 <sup>e</sup> intention
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duloxétine</li> <li>• Venlafaxine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autre ISRS</li> <li>• Milnacipran</li> <li>• Antagoniste <math>\alpha 2</math></li> <li>• Agomélatine</li> <li>• Clomipramine</li> </ul>
IRSNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escitalopram</li> <li>• Sertraline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram</li> <li>• Fluoxétine</li> <li>• Fluvoxamine</li> <li>• Paroxétine</li> <li>• Autre IRSNA</li> <li>• Agomélatine</li> <li>• Antagoniste <math>\alpha 2</math></li> <li>• Clomipramine</li> <li>• Imipramine</li> </ul>
Imipraminique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escitalopram</li> <li>• Duloxétine</li> <li>• Venlafaxine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram</li> <li>• Fluoxétine</li> <li>• Fluvoxamine</li> <li>• Paroxétine</li> <li>• Sertraline</li> <li>• Milnacipran</li> <li>• Antagoniste <math>\alpha 2</math></li> <li>• Autre imipraminique</li> <li>• Iproniazide</li> </ul>
Antagoniste $\alpha 2$ *	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escitalopram</li> <li>• Fluoxétine</li> <li>• Paroxétine</li> <li>• Sertraline</li> <li>• Duloxétine</li> <li>• Venlafaxine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citalopram</li> <li>• Fluvoxamine</li> <li>• Milnacipran</li> <li>• Agomélatine</li> <li>• Clomipramine</li> </ul>

*\* Le changement vers un autre antagoniste  $\alpha 2$  en cas d'échec à un premier traitement de cette classe pharmacologique n'est pas recommandé.*

**Tableau n°1 : Médicaments recommandés en cas de changement de traitement antidépresseur - AFPBN(96).**

Seulement trois médecins répondeurs (7%) choisiront d'**ajouter une molécule** au traitement initial ; il s'agira dans les trois cas de la **Venlafaxine**.

Les molécules ajoutées pourront alors entrer dans le cadre d'une **association d'antidépresseurs** ou dans celui d'une **potentialisation antidépressive**.

Selon l'AFPBN(96), la stratégie d'**association de médicaments antidépresseurs** est recommandée dans une seule indication : la réponse partielle au traitement initial, bien conduit après une durée de 4 à 6 semaines. Les seules stratégies d'association de médicaments antidépresseurs recommandées en 1<sup>ère</sup> intention sont :

- ISRS + antagoniste  $\alpha_2$  ;
- IRSNa + antagoniste  $\alpha_2$  ;
- imipraminique + antagoniste  $\alpha_2$ .

La posologie cible recommandée est de :

- 30 mg/jour pour la Mirtazapine ;
- 30 à 60 mg/jour pour la Miansérine.

Dans notre étude, le médecin qui aura choisi cette stratégie aura associé un IRSNa, la Venlafaxine, à un antagoniste  $\alpha_2$ , la Miansérine, suivant ainsi une des options recommandées par l'AFPBN.

Concernant la stratégie d'association, la WFSBP(80) affirme de son côté que l'association d'un ISRS avec un inhibiteur des autorécepteurs présynaptiques (ex : Mirtazapine) est un choix basé sur les preuves dans les cas où la monothérapie a échoué. Cependant, elle note que l'association de la Venlafaxine avec la Mirtazapine, aussi connue sous le nom de « California Rocket Fuel », peut s'accompagner d'une aggravation des effets secondaires.

Cette combinaison, également qualifiée d'association « héroïque » par Stephen M. Stahl, a été validée par la célèbre étude STAR\*D (grand essai clinique prospectif avec plus de 4000 patients suivis en “vie réelle”) dans laquelle la 4<sup>ème</sup> ligne de traitement orientait vers une efficacité comparable de cette combinaison avec la Tranylcypromine (un IMAO). Ce résultat a validé l'idée d'une potentielle efficacité de la combinaison Mirtazapine + Venlafaxine (45mg/j + 300 mg/j, respectivement, dans STAR\*D) pour des patients avec un niveau de pharmacorésistance élevé. Néanmoins, le bénéfice de cette stratégie a été plus récemment remis en question(111), même si ces résultats doivent eux-mêmes être interprétés avec précautions en raison des faibles écarts prévisibles (versus placebo) lors de ces combinaisons de traitements en situation de résistance(112).

Enfin, l'AFPBN(96) ne recommande la stratégie de **potentialisation du traitement antidépresseur** dans une seule indication : la réponse partielle au traitement initial, bien conduit après une durée de 4 à 6 semaines. Selon elle, les molécules devant être utilisées en 1<sup>ère</sup> intention à visée potentialisatrice du traitement antidépresseur sont le **Lithium** et la **Quétiapine**. L'utilisation de l'**Aripiprazole** est possible en 2<sup>ème</sup> intention, tout comme l'**hormone thyroïdienne T3**.

Les recommandations de la WFSBP(80) diffèrent légèrement vis-à-vis du degré d'intention de l'Aripiprazole qui est recommandé avec le même grade de recommandation que la Quétiapine et le Lithium ; les hormones thyroïdiennes sont quant à elles recommandées avec un grade inférieur.

Toujours dans le cadre de la potentialisation du traitement antidépresseur, l'utilisation des anticonvulsivants (exception faite de la **Lamotrigine**, possible également en 2<sup>ème</sup> intention), et des autres antipsychotiques de seconde génération (Amisulpride, Clozapine, Olanzapine et Risperidone) n'est pas recommandée par l'AFPBN(96).

La mise en avant des antipsychotiques atypiques par la WFSBP correspond premièrement à un rationnel pharmacologique qui est actuellement fortement supporté par la recherche préclinique et mettant en avant, notamment, les effets agonistes partiels 5HT<sub>1A</sub>, antagoniste 5HT<sub>7</sub>, décrits pour

l’Aripiprazole et la Norquétiapine (métabolite actif de la quétiapine), avec, également pour cette dernière, un potentiel d’inhibiteur de la recapture de la noradrénaline(113). Secondairement, des données de synthèse récentes comparant 11 agents de potentialisation des antidépresseurs (l’Aripiprazole, le Bupropion, la Bupirone, la Lamotrigine, le Lithium, le Méthylphénidate, l’Olanzapine, le Pindolol, la Quétiapine, la Risperidone et les hormones thyroïdiennes) avaient conduit à mettre en avant la Quétiapine et l’Aripiprazole comme les options fondées sur les preuves les plus solides(114). Néanmoins, ces stratégies ont également fait l’objet d’un grand nombre d’essais cliniques sous l’impulsion, notamment, des laboratoires, et ces traitements présentent désormais une évaluation beaucoup plus riche (et structurée dans des essais de plus grande taille) que d’anciennes options s’appuyant sur le Lithium ou les hormones thyroïdiennes. Il convient également d’interpréter ces résultats avec prudence à la lumière des effets secondaires potentiels liés au traitement antipsychotiques(114). Il est par exemple identifié que les symptomatologies motrices graves, comme les dyskinésies tardives, sont potentiellement plus fréquentes avec un diagnostic de trouble de l’humeur et une exposition aux antipsychotiques sur une période de plus de six mois(115), pouvant interpellé sur la maniabilité de ces traitements au long cours dans des indications à visée de thymorégulation.

<b>Molécules potentialisatrices du traitement antidépresseur</b>	<b>Posologie cible</b> (Concentration plasmatique cible dans le cas du lithium)
<b>En 1<sup>re</sup> intention</b>	
• Lithium	0,5 à 0,8 mmol/L*
• Quétiapine	50 à 150 mg/jour**
<b>En 2<sup>e</sup> intention</b>	
• Aripiprazole	2,5 à 10 mg/jour***
• Hormone thyroïdienne T3	25 à 50 µg/jour****
• Lamotrigine	200 à 400 mg/jour
* : Une concentration plasmatique inférieure à 0,4 mmol/L est contre-indiquée dans cette indication.	
** : Une posologie supérieure à 300 mg/jour est contre-indiquée dans cette indication.	
*** : Une posologie supérieure à 15 mg/jour est contre-indiquée dans cette indication.	
**** : Tendances numériques (absence de consensus).	

**Tableau n°2 :** Molécules recommandées par les experts dans l’indication de potentialisation du traitement antidépresseur - AFPBN(96).

Dans notre cas clinique, ils seront deux à avoir choisi la stratégie de potentialisation. L'un proposera de potentialiser la Venlafaxine avec du Lithium, l'autre avec soit de la Quétiapine, soit de l'Aripiprazole, suivant ainsi plus ou moins les recommandations générales.

Dans le cas de la potentialisation par Lithium, le psychiatre expliquera que selon lui, il s'agit d'une stratégie plus efficace que la classique association Venlafaxine + Mirtazapine, et que la situation clinique lui semble davantage en faveur d'un trouble de l'humeur endogène plutôt que réactionnel et pour la prise en charge duquel le choix du Lithium lui paraît ainsi plus adapté.

Il est intéressant de remarquer que la **Venlafaxine** semble correspondre à la **molécule de 2<sup>ème</sup> ligne** par excellence. Considérée par beaucoup comme plus puissante que d'autres antidépresseurs, et notamment la classe des ISRS en général, on aura en effet noté qu'il s'agira de la molécule la plus souvent prescrite en 2<sup>ème</sup> ligne dans le cadre d'un switch médicamenteux (26/46, soit 57%) d'une part, mais qu'elle sera d'autre part, la seule molécule utilisée au sein d'une association ou d'une potentialisation à ce stade. Enfin, ce sera également la seule molécule de la classe des IRSNa sollicitée dans notre questionnaire.

Le choix d'un IRSNa en 2<sup>ème</sup> ligne peut se concevoir en 1<sup>er</sup> lieu par le fait qu'il permet d'éprouver, comme avec la Venlafaxine, l'efficacité d'un nouvel ISRS (jusqu'à 150mg/j environ), en sachant que l'on mentionne classiquement que le taux de réponse à un 2<sup>nd</sup> ISRS après échec d'un premier est de 50% (96). Par ailleurs, ce choix permet en 2<sup>ème</sup> lieu de tester par l'inflation posologique l'apport de l'IRNa. Et enfin, en 3<sup>ème</sup> lieu, il offre la possibilité éventuelle d'envisager directement l'adjonction ultérieure de Mirtazapine en tant que stratégie face à une situation de résistance. Cette optique d'un continuum de prescription peut apparaître séduisante par une relative facilité à expliciter la prise en charge au patient et en évitant de multiples changements dans d'autres classes pharmacothérapeutiques d'antidépresseurs en cas d'échec.

## 6. Attitude thérapeutique devant la persistance de ruminations anxieuses avec troubles du sommeil associés

Les troubles du sommeil ainsi que les symptômes anxieux dont font partie les ruminations anxieuses, sont des plaintes accompagnant fréquemment les syndromes dépressifs et qui peuvent souvent perdurer malgré l'évolution favorable du tableau dépressif.

Ainsi, quand bien même ils remarqueront une amélioration de leur état, il n'est pas rare que nos patients viennent vers nous en demande de prise en charge de ces plaintes sur lesquelles ils auront tendance à se focaliser. « Je vais mieux mais vous ne pouvez pas me prescrire quelque chose pour dormir, Docteur ? »

La prise en charge de ces plaintes est souvent délicate, voire frustrante, à la fois pour le patient et le médecin, et aucune « solution miracle » ne semble exister. Il appartiendra donc à chacun de proposer à son patient la solution qui lui apparaîtra comme la plus adaptée, au vu de la situation clinique, de l'alliance thérapeutique qui aura pu être créée ainsi que de ses propres convictions et expériences thérapeutiques.

Dans notre étude, nous pourrions schématiser trois types d'attitudes thérapeutiques face à cette problématique.

Quarante-trois pourcents des médecins répondeurs se positionneront sur une prise en charge **essentiellement pharmacologique** en proposant une adaptation du traitement déjà en place. Ils pourront alors **ajouter** une nouvelle molécule, **augmenter** un des traitements ou faire le choix de **maintenir** un médicament « symptomatique » qu'ils auraient envisagé d'arrêter plus tôt, mais qu'ils poursuivront le temps que les effets de l'antidépresseur puissent intervenir (notamment si celui-ci présente des propriétés anxiolytiques ou sédatives).

Il pourra s'agir de **benzodiazépines**, dont un des médecins précisera prescrire des doses faibles en journée pour un effet anxiolytique, et majorées au coucher pour un effet hypnotique. Il pourra également s'agir d'un **antipsychotique** (essentiellement Quétiapine et Cyamémazine) ou d'un **hypnotique**, selon les molécules qui auront été introduites en amont. Certains proposeront une **majoration de l'antidépresseur** pour en augmenter l'effet anxiolytique et éviter d'ajouter des molécules hypnotiques ou de benzodiazépines addictogènes ; d'autres envisageront l'**ajout d'un antidépresseur sédatif** type antagoniste  $\alpha_2$  comme la Mirtazapine. Selon un des psychiatres, ses effets sédatifs pourront alors agir sur les troubles du sommeil, améliorant de ce fait les ruminations, l'action sur l'humeur complétant également cet effet. Un autre psychiatre tentera d'éviter cette option en raison du risque de prise de poids chez une femme en pré-ménopause avec ce type de molécules et préférera tabler sur les benzodiazépines. Enfin, un médecin ajoutera qu'en cas d'effet insuffisant, il pourra envisager l'**introduction d'une molécule anxiolytique** type Buspirone.

Dans les cas de symptômes anxieux, l'AFPBN(96) indique que l'utilisation d'un traitement adjuvant, de type Hydroxyzine ou benzodiazépine est recommandée systématiquement. L'utilisation de la Prégabaline, de la Buspirone ou d'un autre antidépresseur de classe pharmacologique différente est possible dans cette indication. L'utilisation d'un autre antidépresseur de même classe pharmacologique n'est, en revanche, pas recommandée par l'AFPBN.

Toujours selon cette instance, en cas de troubles du sommeil, l'utilisation d'un hypnotique de type Zolpidem ou Zopiclone est toujours recommandée. L'Hydroxyzine, une benzodiazépine ou un autre antidépresseur de classe pharmacologique différente sont considérés comme des options possibles.

Une proportion similaire des médecins répondeurs (41%) préféreront proposer à la patiente une prise en charge **non médicamenteuse uniquement**. L'un d'entre eux expliquera d'ailleurs que de façon générale, il souhaite éviter d'avoir recours trop facilement aux médicaments qui surchargent les



ordonnances. Il considère par ailleurs que ces situations offrent l'opportunité de laisser aux patients la possibilité de se prendre en charge et d'être acteur de ses soins.

La plupart proposeront ainsi une prise en charge **psychothérapeutique**, mais tous n'envisageront pas forcément les mêmes sous-types en fonction de leurs orientations professionnelles personnelles. Certains évoqueront une **thérapie cognitivo-comportementale (TCC)**, d'autres se tourneront plutôt vers les thérapies d'**inspiration analytique**, d'autres encore préféreront la **psychothérapie de soutien**. Ces psychiatres pourront également proposer une **éducation aux règles hygiéno-diététiques** dont celles du sommeil, la pratique d'une activité physique, etc. Quelques-uns proposeront d'autres pratiques, telles que la **relaxation** ou la **méditation** (dont la méditation pleine conscience ou *mindfulness*) afin d'offrir un accompagnement autour du psychosomatique.

Enfin, 15% des médecins répondeurs feront le choix d'une position intermédiaire en **associant l'aide pharmacologique au soutien non médicamenteux**.

## **7. Durée de maintien du traitement antidépresseur après rémission de la symptomatologie dépressive**

Lorsqu'on introduit un traitement antidépresseur, et parfois avant même que ses premiers effets aient pu se faire sentir, il est très fréquent, voire systématique, que le patient nous interroge sur la durée envisagée du traitement. « Quand pourrai-je arrêter de prendre l'antidépresseur, Docteur ? »

Il est alors de notre rôle de fournir les informations demandées de la façon la plus honnête. Si la plupart des recommandations officielles s'accordent sur la **durée minimale de 6 mois après rémission** des symptômes, elles vont toutes pondérer cette préconisation en fonction de la situation clinique et peuvent ainsi recommander des durées quelques fois plus longues.

Ainsi, la WFSBP(80) recommande que la phase qu'elle appelle « de continuation » du traitement, ou phase de maintien, qui correspond donc à la période de maintien du traitement après rémission de la symptomatologie aiguë, dure au moins 6 mois, mais que le traitement devrait être prolongé à 9 mois chez les patients avec de nombreux antécédents d'épisodes dépressifs et devrait même être maintenu plus longtemps dans les cas de symptomatologie résiduelle et ce jusqu'à l'amendement de ces mêmes symptômes, ainsi que les cas de dépression psychotique.

De son côté, la HAS(81) considère qu'il est souhaitable que la durée totale du traitement antidépresseur d'un EDC se situe entre 6 mois et 1 an après rémission, dans le but de prévenir les rechutes. Elle insiste aussi sur le fait que l'arrêt du traitement ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement médical.

Dans ses recommandations de 2017, l'AFPBN(96) maintient également que la durée minimale recommandée de traitement antidépresseur est de 6 mois, une fois la rémission clinique obtenue. Elle rajoutera cependant qu'une durée de prescription plus longue est recommandée dans les situations suivantes :

- antécédent d'au moins deux épisodes dépressifs caractérisés antérieurs (rejoignant en cela les recommandations de la WFSBP mais en proposant un seuil précis) ;
- présence de symptômes psychotiques (idem à la WFSBP) ;
- présence d'un risque suicidaire élevé ;
- résistance à au moins une ligne de traitement bien conduite ;
- présence d'un délai long avant rémission ;
- antécédent de rechute après un arrêt de traitement antidépresseur ;
- présence d'une comorbidité psychiatrique.

Dans notre étude, 57% des médecins répondeurs suivront ainsi les recommandations générales en proposant une **durée minimale de 6 mois** de maintien du traitement antidépresseur après rémission des symptômes. Néanmoins, l'un d'eux précisera proposer cette durée car il s'agit du premier EDC dans l'histoire de la patiente. Dans le cas contraire, il aurait pour habitude d'envisager un traitement d'une durée de 2 ans. Un autre répondra proposer une durée minimale de 6 mois mais qu'il cherchera à ajuster au contexte de vie de la patiente. En cela, il suit les recommandations de la HAS(81) qui indique qu'il apparaît préférable de choisir une période de stabilité de la vie sociale et affective du patient afin de mieux apprécier le retentissement et la rechute sans mêler plusieurs variables.

Le tiers des médecins répondeurs proposeront d'emblée une **durée minimale de 12 mois**. L'un d'entre eux, qui aura été interrogé dans le cadre d'un entretien individuel en précisera d'ailleurs la raison en indiquant que la durée minimale qu'il propose habituellement est bien de 6 mois, mais que dans le cas clinique qui nous intéresse, il préférera la durée de 12 mois car la patiente aura présenté une résistance thérapeutique au traitement de 1<sup>ère</sup> intention par monothérapie qu'il avait alors prescrit. Il suit de ce fait les recommandations de l'AFPBN(96) énoncées plus haut, et qui préconisent une durée de traitement allongé dans les cas de « résistance à au moins une ligne de traitement bien conduite ».

Les données controversées sur les antidépresseurs et le risque suicidaire sont anciennes. Depuis environ 20 ans, le risque augmenté d'idées suicidaires avait été objectivé chez les patients jeunes (moins de 25 ans) et recevant des antidépresseurs dans d'autres indications que la dépression(116). Par ailleurs, il était mis en avant, *a contrario*, que l'utilisation d'antidépresseurs pour prévenir les comportements suicidaires est étayée par plusieurs faits. Premièrement par le fait que la plupart des études pharmacoépidémiologiques, qui sont plus représentatives des populations de patients que les essais contrôlés randomisés, montrent un effet protecteur de l'utilisation d'antidépresseurs vis-à-vis

du suicide. Deuxièmement, bien que les études observationnelles suggèrent un risque accru d'idées suicidaires ou de suicide chez les jeunes recevant des antidépresseurs, ces traitements semblent en fait réduire le risque lorsque la confusion par indication est prise en compte. Troisièmement, les études post mortem avec détection toxicologique des antidépresseurs indiquent que les suicides chez les patients déprimés surviennent plus souvent chez ceux qui ne prennent pas de traitements antidépresseurs(116).

Néanmoins, des données très récentes sont venues remettre ce débat sur le devant de la scène(117). Une méta-analyse regroupe les données de 1,45 million de patients avec plus de 75% de toutes les prescriptions intégrant des ISRS ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, comme la Venlafaxine ou la Mirtazapine. L'analyse montre que les ISRS en particulier n'apparaissent pas significativement associés au risque suicidaire ; mais pour l'ensemble des antidépresseurs de nouvelle génération, le risque suicidaire était significativement multiplié par 1,3 pour les patients traités pour dépression par rapport à des patients non exposés à ces médicaments, et multiplié par 1,45 pour l'ensemble des indications.

Il faut également noter que pour toutes ces études, le risque suicidaire apparaissait plus faible dans les études avec liens d'intérêts que dans les études sans lien d'intérêts financiers avec l'industrie pharmaceutique. Avec prise en compte de ce biais, les résultats pour les ISRS étaient comparables à ceux pour l'ensemble des antidépresseurs de nouvelle génération. Cette méta-analyse semble donc mettre en avant qu'il n'existe aucune preuve fiable d'un effet protecteur des antidépresseurs contre le suicide et que les plus récents des antidépresseurs pourraient même augmenter ce risque. Ces données méritent bien sûr d'être réanalysées de manière plus approfondie pour en mesurer toute la portée, mais elles incitent à la prudence quant au bénéfice réellement suicidolytique des antidépresseurs, mais également à réenvisager régulièrement les recommandations thérapeutiques sur la base de données indépendantes de l'industrie pharmaceutique.

## 8. Durée du sevrage du traitement antidépresseur

Si une durée minimale à peu près standardisée avant d'envisager l'arrêt du traitement antidépresseur existe, il n'en est pas de même pour la durée sur laquelle réaliser le sevrage lui-même.

Les recommandations de la WFSBP(80) demeurent très floues sur le sujet. Selon celles-ci, si aucune rechute n'intervient au cours du traitement de maintien, un **retrait progressif** de l'antidépresseur est recommandé dans les cas des premiers épisodes, sans spécifier davantage de quelle manière ce retrait progressif devrait être mis en œuvre. Elles précisent cependant que les patients devraient alors être suivis de façon rapprochée pendant et immédiatement après l'arrêt du traitement pour s'assurer de la stabilité de la rémission. Elles ajoutent également que si l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récurrence des symptômes, l'antidépresseur devrait alors être réinstauré à la dose initiale pour une nouvelle durée minimale de 6 mois avant d'envisager un nouvel arrêt.

La HAS(81) se montre un peu moins évasive en proposant d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur, **sur plusieurs semaines ou mois**, pour prévenir le risque de rechute.

De façon générale, l'ensemble des médecins répondants semblent avoir pour habitude de proposer un **sevrage progressif sur plusieurs semaines**. Un seul répondant réalisera un sevrage plus rapide et aucun ne choisira de faire un arrêt immédiat. On soulignera bien entendu que la durée totale du sevrage dépendra de **la molécule** en question, ainsi que de **la posologie** qui aura été nécessaire pour obtenir la rémission.

Plusieurs médecins ayant été interrogés dans le cadre des entretiens individuels auront pu détailler leur réponse en expliquant notamment leur habitude de réaliser le sevrage médicamenteux **par paliers**, pour la plupart de 2 à 3 semaines, pour d'autres, des paliers plus longs, allant jusqu'à 3 mois au même dosage.

Toujours concernant le sevrage, la HAS(81) rappelle qu'un syndrome de sevrage peut apparaître en cas d'arrêt brutal ou de traitement antidépresseur à demi-vie courte. Dans ce cas, il est souhaitable de rassurer le patient sur le caractère transitoire de ce symptôme, et si nécessaire revenir temporairement à la posologie précédente avant de reprendre un arrêt plus progressif.

### 9. 3<sup>ème</sup> ligne de traitement antidépresseur (= traitement d'une dépression résistante)

Le profil évolutif des troubles dépressifs est caractérisé par un risque élevé de chronicisation avec une fréquence importante de récurrence après rémission. Dans le cas clinique proposé, la patiente revenait quelques années après l'obtention de la rémission qui avait autorisé un temps l'arrêt du traitement, en raison d'une récurrence des symptômes dépressifs. Le traitement qui avait permis la rémission au cours du premier épisode était alors réintroduit, mais sans succès, constituant ainsi un 2<sup>ème</sup> échec thérapeutique.

Selon la définition retenue par l'AFPBN(96), nous nous retrouvons ainsi face à une situation de **dépression résistante**, correspondant à l'échec d'au moins deux traitements pharmacologiques bien conduits.

Vingt-huit pourcents des médecins répondants proposeront en 1<sup>ère</sup> intention devant cette dépression résistante une **association antidépressive**.

La molécule qui sera la plus largement sollicitée au sein de ces associations appartient à la famille des **antagonistes  $\alpha_2$** , il s'agit de la **Mirtazapine**, qui interviendra dans plus des trois quarts des associations. Selon les stratégies qui auront été proposées précédemment, cette option peut entrer dans les recommandations de l'AFPBN concernant la 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (voir tableaux). De façon plus spécifique, l'association antidépressive qui sera la plus fréquemment utilisée est celle de la **Mirtazapine** avec la **Venlafaxine**, la classique **California Rocket Fuel** (voir précédemment).

Un seul psychiatre proposera d'associer un ISRS à la Venlafaxine, ce qui constitue une association moins classique.

Dans le cadre de la 3<sup>ème</sup> ligne antidépressive, près de la moitié des médecins répondeurs (46%) feront le choix d'une **potentialisation antidépressive**. Cette stratégie peut être recommandée dans certaines situations par l'AFPBN mais pas en 1<sup>ère</sup> intention (voir tableaux).

La classe de molécules thymorégulatrices qui sera la plus souvent utilisée est celles des **antipsychotiques atypiques**. Dans ces cas-là, la *Quétiapine* sera la plus largement prescrite, notamment pour sa flexibilité d'usage, mais également pour ses propriétés anxiolytiques et sédatives qui, dans le tableau clinique décrit, présentent un certain avantage (dont la possibilité d'utiliser des prises à faible dose en journée à visée anxiolytique). Quelques médecins choisiront quant à eux l'*Aripiprazole*, antipsychotique également recommandé par certains comités d'experts pour la potentialisation d'un antidépresseur (voir plus haut).

Après la classe des antipsychotiques, ce sera le **Lithium** qui sera le plus prescrit dans le but de potentialiser l'antidépresseur déjà en place.

Enfin, un psychiatre seulement proposera une potentialisation par de la **Lamotrigine**, le seul antiépileptique recommandé à visée potentialisatrice par l'AFPBN(96).

Le cinquième des médecins répondeurs se tourneront quant à eux vers une **monothérapie d'antidépresseur tricyclique** en guise de 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, s'accordant ainsi aux recommandations de l'AFPBN pour de nombreuses situations thérapeutiques (voir tableaux).

La *Clomipramine* sera prescrite par les deux-tiers de ces psychiatres, et l'*Amitriptyline* par le troisième tiers. Néanmoins, ils seront plusieurs choisissant la Clomipramine à préciser qu'ils se seraient décidés pour l'Amitriptyline dans le cas où son effet sédatif avait été particulièrement recherché ; et de la même manière, ceux qui auront d'emblée proposé de l'Amitriptyline l'auront souvent justifié par ses propriétés anxiolytiques et sédatives.

Cette préférence pour la Clomipramine peut d'ailleurs sembler inadaptée si l'on s'en réfère à la dernière méta-analyse d'Andrea Cipriani, évoquée précédemment(98). La Clomipramine apparaît ainsi à la fois moins efficace que les ISRS et que l'Amitriptyline, mais également moins bien tolérée que ces traitements. Doit-on dès lors rejeter la Clomipramine, tricyclique ayant les faveurs de la psychiatrie française ? En réalité aucune étude de comparaison directe entre les deux traitements n'est proposée par Cipriani. Cependant, trois études anciennes ont pu être identifiées – comparant ces deux traitements dans la dépression – et l'une d'entre elle évoque le caractère plus tardif de la réponse à la Clomipramine par rapport à l'Amitriptyline(118–120). Les méta-analyses reposant sur des analyses plus précoces de la clinique, les données de ces études ayant permis une évaluation plus prolongée des effets des traitements, pourraient potentiellement expliquer cette étrange position, dans la méta-analyse, d'un antidépresseur dont l'efficacité est assez unanimement reconnue par les praticiens français(121). Ces résultats repositionnent également les méta-analyses comme des outils contributifs de la réalisation des recommandations, mais non comme des recommandations par elles-mêmes.

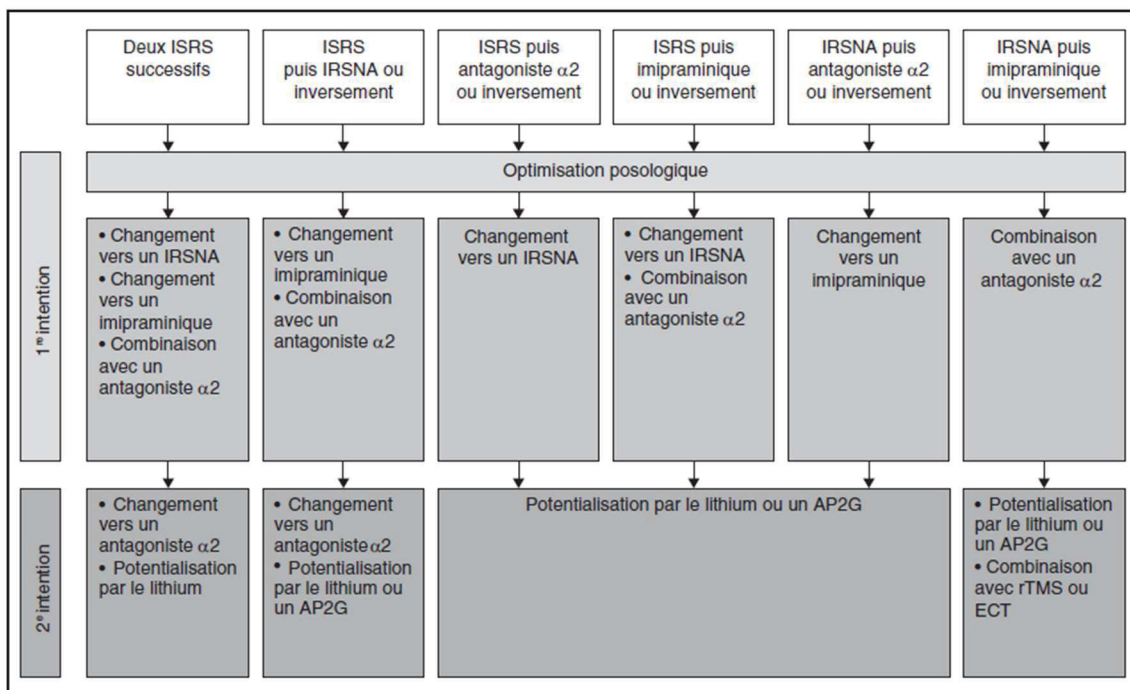


Figure n°4 : Stratégies de 3<sup>ème</sup> ligne en cas de réponse partielle au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).



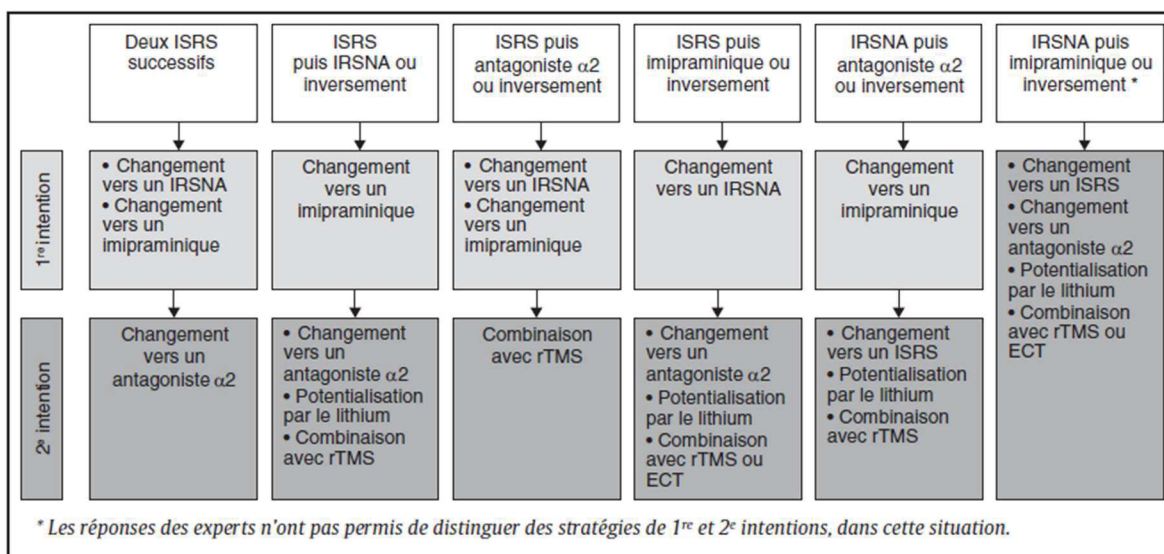


Figure n°5 : Stratégies de 3<sup>ème</sup> ligne en cas d'absence de réponse au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne d'un épisode dépressif caractérisé - AFPBN(96).

Il est intéressant de noter que, si en pratique, la stratégie de potentialisation (quelle que soit la molécule utilisée) semble être sollicitée avant celle de la monothérapie par antidépresseur tricyclique, les recommandations de l'AFPBN proposent en priorité l'antidépresseur imipraminique, la potentialisation antidépressive intervenant en cas d'échec de celui-ci.

Enfin, de façon plus anecdotique, nous relèverons la proposition bien moins classique (et moins décrite) de la potentialisation d'un tricyclique, l'Amitriptyline (qui avait été prescrite en 2<sup>ème</sup> ligne) par un agoniste dopaminergique. Notons que le psychiatre en question a 40 ans de pratique et fait partie d'un Centre Expert de la dépression résistante, ce qui peut expliquer la singularité et la spécificité de sa proposition.

## 10. 4<sup>ème</sup> ligne de traitement antidépresseur pour dépression

Ainsi, au cours de notre cas clinique théorique, les médecins ayant bien voulu participer à l'étude se retrouvaient confrontés à un 3<sup>ème</sup> échec thérapeutique et étaient interrogés sur leur attitude de 4<sup>ème</sup> ligne antidépressive.

Comme on aura pu s'y attendre, la stratégie d'**association antidépressive** sera bien moins souvent choisie qu'en 3<sup>ème</sup> ligne et ne concernera plus que 13% des prescriptions. Néanmoins on notera que la moitié d'entre elles seront composées de **Mirtazapine**, correspondant ainsi à ce que l'AFPBN citera comme une **combinaison avec un antagoniste  $\alpha_2$** .

La stratégie de **potentialisation antidépressive** qui aura été la plus sollicitée en 3<sup>ème</sup> ligne le sera moins en 4<sup>ème</sup> ligne. Elle restera tout de même choisie par le tiers des médecins répondeurs, l'un d'entre eux la justifiant par l'hypothèse d'un trouble unipolaire.

On notera par ailleurs une inversion vis-à-vis du choix de la molécule potentialisatrice. Nombre de médecins semblent de nos jours moins enclins à utiliser trop rapidement le Lithium, essentiellement en raison de sa mauvaise tolérance rénale ; de cette manière, cette molécule apparaît de plus en plus comme un traitement de 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> voire 5<sup>ème</sup> ligne.

C'est ainsi que la 4<sup>ème</sup> ligne thérapeutique verra le **Lithium** plus souvent prescrit que les **antipsychotiques atypiques** (qui resteront principalement la Quétiapine et l'Aripiprazole).

La **Lamotrigine** restera timidement prescrite. Enfin, un seul psychiatre, faisant partie d'un Centre-Expert de la dépression résistante, proposera une option bien moins fréquente, en ajoutant des **hormones thyroïdiennes**.

Dans le cadre de la 4<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, la stratégie de la **monothérapie de tricyclique** sera la plus fréquemment choisie (39% des médecins répondeurs), le plus souvent suite à une potentialisation antidépressive de 3<sup>ème</sup> ligne, voire une association antidépressive, jamais après une monothérapie.

La **Clomipramine** restera prescrite en priorité, devant l'**Amitriptyline**.

Parmi les psychiatres qui avaient fait le choix d'une monothérapie de tricyclique dès la 3<sup>ème</sup> ligne, le tiers décideront pour la 4<sup>ème</sup> ligne de le potentialiser par du Lithium alors que certains préféreront le retirer pour le remplacer soit par une association d'antidépresseurs composée d'un antagoniste  $\alpha_2$  soit par une potentialisation ISRS + Lithium. Un médecin choisira d'aller un cran plus loin dans la stratégie de diminution de la sélectivité des molécules en se tournant vers une monothérapie d'IMAO. L'ensemble de ces stratégies thérapeutiques font partie des possibilités recommandées par l'AFPBN en 4<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (voir tableau)(96).

L'un de ces médecins proposera une option moins fréquente en ajoutant au tricyclique un antidépresseur de la classe des ISRS. Enfin, un psychiatre qui aura fait toute sa carrière à l'hôpital mettra en avant la sollicitation d'un avis à *Pharmacopsy Alsace*, auprès du pharmacien spécialiste de son hôpital.

Seuls deux médecins proposeront après trois échecs thérapeutiques de passer à un **IMAO non sélectif en monothérapie**, option compatible avec les recommandations de l'AFPBN (voir tableau). Il s'agira dans les deux cas de la **Tranlycypromine**, pour l'un après une monothérapie de tricyclique, et pour l'autre après une association antidépressive incluant un antagoniste  $\alpha_2$ . Ce médicament relevant d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), son usage n'est envisageable que par des praticiens hospitaliers. Du fait de l'indisponibilité de très longue durée de l'Iproniazide (Mardilid®), les IMAO non sélectifs sont à l'heure actuelle disponibles exclusivement par le secteur hospitalier, via les ATU.

Enfin, on remarquera qu'un seul psychiatre proposera d'emblée de tenter en 4<sup>ème</sup> ligne un **traitement par électroconvulsivothérapie (ECT)**. Un autre évoquera l'ECT comme alternative possible à une monothérapie d'antidépresseur tricyclique.

Il semble important de noter que les deux psychiatres en question travaillent tous deux dans des services de psychiatrie disposant du plateau technique nécessaire à la réalisation de cette thérapie. On soulignera ainsi l'influence de la disponibilité d'une technique sur nos pratiques prescriptives.

Selon l'AFPBN(96), l'ECT est considérée comme un traitement efficace en monothérapie ou en combinaison dans la prévention de la récurrence dépressive, alors que la rTMS n'est pas jugée efficace. Toujours selon ses dernières recommandations datant de 2017, l'ECT n'est jamais indiquée en 1<sup>ère</sup> intention comme traitement de fond d'un premier épisode dépressif caractérisé, quelles que soient son intensité ou ses caractéristiques cliniques, tout comme la rTMS. Les techniques de neurostimulation sont réservées à des situations de résistance avancées et ne sont recommandées en 1<sup>ère</sup> intention qu'à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne de traitement (soit après échec à 3 traitements antidépresseurs bien conduits), comme c'est le cas dans la situation qui nous intéresse.

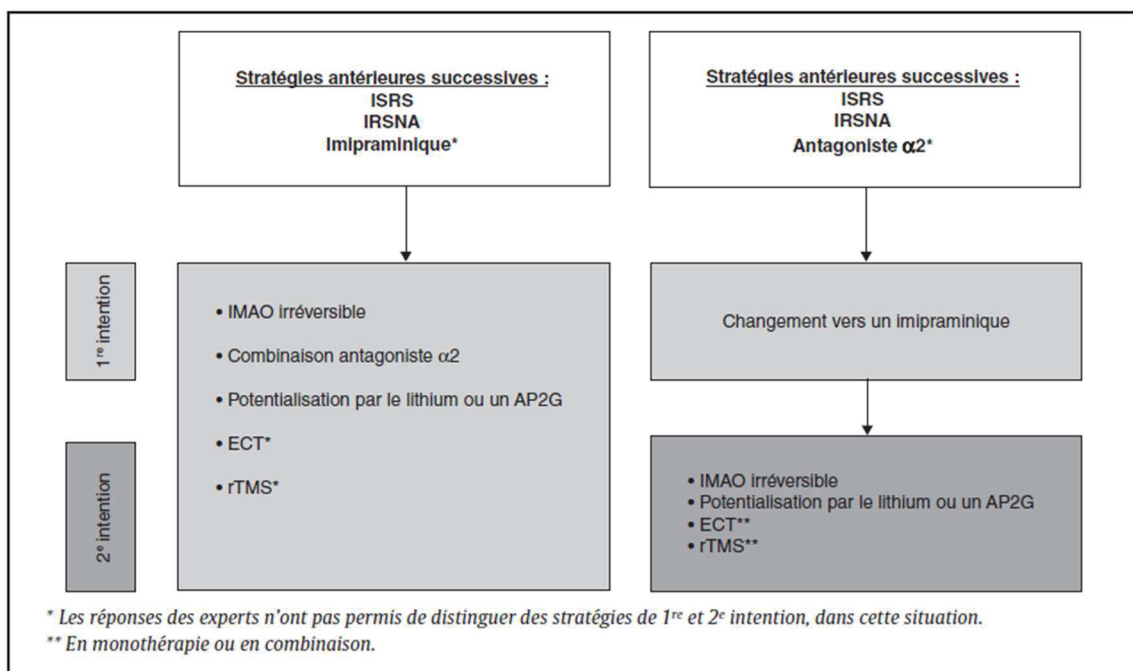


Figure n°6 : Stratégies de 4<sup>ème</sup> ligne du traitement d'un épisode dépressif caractérisé proposées par les experts - AFPBN(96).

#### D. CAS CLINIQUE 3

Dans un souci de faisabilité de l'étude, et afin que les questionnaires soumis aux psychiatres alsaciens ne soient pas trop longs, le 3<sup>ème</sup> cas clinique n'a été présenté qu'aux psychiatres ayant répondu à l'ensemble du questionnaire dans le cadre d'entretiens individuels.

Il s'agit d'une situation clinique particulière correspondant à une schizophrénie qui, à l'inverse de celle présentée dans le cas 1, très bruyante, aura plutôt tendance à évoluer à bas bruit, avec des symptômes délirants peu visibles mais un syndrome négatif au premier plan à l'origine d'une évolution déficitaire d'aggravation progressive.

L'intérêt de ce cas clinique était d'interroger les psychiatres sur les molécules et autres attitudes thérapeutiques qu'ils proposeront préférentiellement face à ces tableaux pour lesquels les traitements antipsychotiques sont souvent peu efficaces, voire pourvoyeurs d'effets secondaires.

Du fait du faible nombre de médecins répondants, les résultats rapportés ne sauraient être représentatifs. Néanmoins, il est intéressant d'observer certaines tendances qui pourraient être éprouvées dans le cadre d'une étude à plus grande échelle sur les pratiques de prescription dans ce domaine.

La HAS(34) définit les symptômes négatifs primaires comme des manifestations telles que l'apathie, le retrait, la perte de l'élan vital, etc. Elle fait la distinction avec les symptômes négatifs secondaires (dépression, imprégnation neuroleptique, institutionnalisation et défaut de stimulations) qu'il est important de rechercher et de traiter. Comme cela a déjà été souligné plus haut, la HAS confirme que les symptômes négatifs primaires sont moins accessibles à la thérapeutique.

Selon la WFSBP(35), la supériorité globale des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération comparativement à ceux de 1<sup>ère</sup> génération pour les symptômes négatifs secondaires ne peut pas être affirmée ;

néanmoins les AP2G (Antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> Génération) sont plus efficaces dans le traitement des symptômes négatifs primaires. Par ailleurs, les antipsychotiques typiques devraient être évités dans la prise en charge des patients schizophrènes souffrant de tels symptômes, car les études adéquates concernant ce groupe particulier de patients ne sont pas disponibles(35).

## 1. Analyse détaillée

### 1. **Traitement antipsychotique de 1<sup>ère</sup> intention devant un tableau délirant à bas bruit avec syndrome déficitaire**

La première question de ce cas cherchait à définir le type de molécule choisi en priorité pour la prise en charge d'un tableau délirant peu bruyant mais présent, associé à un syndrome déficitaire.

Devant un tel tableau, près de la moitié des psychiatres interrogés choisiront en 1<sup>ère</sup> intention de prescrire de l'**Aripiprazole** pour sa **bonne tolérance** générale ainsi que pour son **effet activateur** qu'ils considéreront efficace sur les syndromes déficitaires.

Ils seront d'ailleurs deux à préciser privilégier la tolérance, « notamment chez un patient dont les troubles évoluent depuis déjà un certain temps », soulignera l'un d'entre eux, afin de favoriser l'alliance thérapeutique nécessaire à une bonne observance. Le deuxième rajoutera qu'il n'a pas pour habitude de chercher à « surtraiter » les patients dès le départ avec des traitements excessivement sédatifs, car le but selon lui est également d'offrir au patient l'opportunité de partager son « expérience psychotique », d'exprimer son délire et le vécu qui y est rattaché.

Le quart des psychiatres interrogés préféreront l'**Amisulpride**, molécule moins souvent utilisée en 1<sup>ère</sup> intention dans les épisodes plus « classiques » et plus bruyants, spécifiquement pour son **effet antidéficitaire** intéressant sur les tableaux avec syndrome négatif au premier plan. Ce qui semblera

également séduire dans l'usage de cette molécule est sa **modulabilité** offrant un effet activateur à petites doses, et un effet plus anti-productif si nécessaire à doses plus élevées.

Par ailleurs, l'Amisulpride semble être considéré comme étant globalement bien toléré et un des psychiatres lui attribuera également une efficacité particulière sur les délires à thématique mystique et rejoignant la composante productive.

Enfin, le dernier quart de ces psychiatres considèreront ce tableau comme tout premier épisode psychotique sans présupposer de l'aspect déficitaire au premier plan et se tourneront ainsi vers la molécule qui avait alors été la plus fréquemment prescrite en 1<sup>ère</sup> intention dans le cas clinique 1, la **Rispéridone**. Le raisonnement clinique de ces médecins sera donc le même que dans le premier cas clinique face à un premier épisode psychotique : choix prioritaire de la Rispéridone car considérée **plus efficace** que l'Aripiprazole, tout de même **bien tolérée** et offrant en plus de cela la possibilité d'un passage à une **forme injectable** dans le cas où le patient, qu'on ne connaît pas encore à ce stade, s'avèrait finalement peu compliant.

Il est intéressant de noter d'emblée que la totalité d'entre eux choisiront par la suite de remplacer la Rispéridone par de l'Aripiprazole, justement en argumentant de sa meilleure efficacité activatrice devant le syndrome déficitaire qui sera alors prédominant.

Selon la WFSBP(35), les méta-analyses n'ont pas prouvé la supériorité de l'Aripiprazole comparativement aux autres AP2G et aux antipsychotiques typiques, dans la réduction des symptômes négatifs(122,123). La potentialisation par l'Aripiprazole parmi un échantillon de patients avec schizophrénie résistante traités par Clozapine était plus efficace dans la réduction des symptômes négatifs en comparaison au placebo(124). La WFSBP conclut en affirmant que l'Aripiprazole est efficace pour le traitement des symptômes négatifs *secondaires*, mais qu'il y a peu de preuves par l'expérience clinique de son efficacité pour le traitement des symptômes principalement négatifs.

Elle ne tient pas le même discours vis-à-vis de l'Amisulpride, pour lequel elle affirme que l'efficacité dans le traitement des symptômes négatifs primaires a été établie. Elle ajoute que la fourchette de dosages efficaces dans l'amélioration des symptômes négatifs *primaires* et *secondaires* a été déterminée par plusieurs études, dont une en partie strasbourgeoise, entre 50 et 300 mg(125–131). On notera par ailleurs, que les indications officielles de l'Amisulpride selon la HAS(34) comprennent notamment le « traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques caractérisés par des symptômes positifs et/ou des symptômes négatifs, y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants ».

Ces données peuvent être remises en perspectives avec celles proposées récemment sous l'impulsion de Stefan Leucht avec une méta-analyse prenant la suite de celle de 2013 et proposant cette fois des comparaisons d'antipsychotiques en termes d'efficacité et publiées toujours dans le *Lancet*(38,132). Il apparaît dans ces données, que l'efficacité de l'Aripiprazole sur les symptômes négatifs de la schizophrénie n'est pas supérieure à la Risperidone ni à l'Olanzapine, par exemple, et que l'Amisulpride peut apparaître, à juste titre, comme une stratégie de première intention face à la prédominance de ces symptômes. La notion de profil « activateur » de l'Aripiprazole peut provenir d'une double confusion issue d'un profil d'une part moins sédatif que les autres atypiques que sont l'Olanzapine, la Risperidone et la Quétiapine (ainsi que la majorité des neuroleptiques classiques)(38), et d'autre part en raison de son statut reconnu de traitement d'adjonction potentiellement bénéfique dans la dépression (voir le cas clinique 2). Cette dernière indication n'ayant pas *a priori* de transposition clinique claire en tant que stratégie de lutte contre les symptômes négatifs *primaires* dans la schizophrénie<sup>15</sup>. Il convient par ailleurs de noter que l'Aripiprazole n'apparaît pas davantage comme une panacée face à la symptomatologie dépressive dans la schizophrénie, en comparaison par exemple à l'Olanzapine, à l'Amisulpride et plus encore au Sulpiride.

---

<sup>15</sup> Les anciennes théorisations à ce sujet n'ayant pas fait l'objet de concrétisations cliniques clairement objectivables(133,134).



Concernant la remarque de la WFSBP sur le fait que les AP2G sont plus efficaces dans le traitement des symptômes négatifs primaires comparativement aux AP1G, il convient de préciser également que les AP1G pourraient être simplement plus délétères que leurs successeurs sur cette symptomatologie. Comme l'avait explicité Juckel en 2016 sur la base de données d'imagerie, l'activation du striatum ventral est faible chez les patients atteints de schizophrénie, et cette faible activation est liée aux symptômes négatifs primaires et également à un effet secondaire lié aux neuroleptiques(135). Le passage des AP1G aux AP2G a tendance à augmenter l'activation du striatum ventral en raison d'un blocage moindre des récepteurs D<sub>2</sub> faisant des AP2G des agents moins iatrogènes sur la symptomatologie négative, sans en faire des agents authentiquement « plus efficaces » sur celle-ci.

## **2. Traitement antipsychotique devant un tableau psychotique avec syndrome déficitaire majeur**

La deuxième et dernière question de ce cas intervenait plus tard dans l'histoire clinique du patient qui, bien que s'étant toujours montré compliant à la prise en charge et au traitement, qu'il n'avait donc pas interrompu, présentait toujours des idées délirantes peu critiquées mais évoluant à très bas bruit et ainsi peu envahissantes. Cependant, le tableau clinique se caractérisait par une aggravation de la symptomatologie déficitaire à l'origine d'une désinsertion sociale totale qui aura alors motivé le projet d'une modification thérapeutique. Les psychiatres étaient ainsi interrogés sur l'attitude thérapeutique préférentielle qu'ils auraient tendance à proposer dans une telle situation.

On aura déjà relevé le fait que la totalité des psychiatres qui avaient d'abord considéré le tableau comme tout premier épisode psychotique, et qui avaient donc choisi de le traiter par Risperidone en 1<sup>ère</sup> intention, se tourneront alors en 2<sup>ème</sup> intention vers l'**Aripiprazole** (représentant le tiers des

prescriptions à la question 2). Les arguments resteront les mêmes qu'à la question 1, à savoir sa **bonne tolérance** et son **effet activateur**.

On se permettra ainsi une remarque au vu des conclusions des recommandations de la WFSBP(35). L'attribution d'une efficacité désinhibitrice de l'Aripiprazole sur les symptômes négatifs *primaires* peut donc apparaître, au moins en partie et au vu des données actuelles de la science, comme une croyance erronée(38). Le caractère potentiellement moins apragmatisant de cette molécule par rapport à d'autres antipsychotiques de la même classe, comme par exemple la Risperidone, pourrait être notamment expliqué par son profil d'agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub> et en lien avec les conceptualisations pré-exposées de Juckel(135). L'Aripiprazole serait dès lors un traitement moins pourvoyeur de symptômes négatifs *secondaires* (iatrogènes) sans pour autant s'avérer spécifiquement efficace sur cette composante (symptômes négatifs *primaires*), en dehors de son activité globale d'antipsychotique. Une telle conception des choses pourrait orienter des recherches ultérieures de comparaison entre antipsychotiques de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération<sup>16</sup>, afin d'objectiver, au-delà d'un effet de correction des symptômes négatifs, actuellement peu évidents à caractériser, une moindre détérioration iatrogène de ces mêmes symptômes lors de switch vers les AP3G (antipsychotiques de 3<sup>ème</sup> génération).

Face à un tableau clinique où la symptomatologie déficitaire sera prédominante et accompagnée de symptômes délirants ayant toujours résisté à bas bruit, les psychiatres (le quart d'entre eux) sembleront envisager bien plus rapidement un traitement par **Clozapine**.

Cette molécule habituellement désignée pour les cas de schizophrénie résistante, donc par définition, après deux échecs thérapeutiques, sera ici proposée dès la 2<sup>ème</sup> ligne. En effet, bien qu'il ne s'agisse

---

<sup>16</sup> Aripiprazole, Brexpiprazole et Cariprazine : caractérisés par des profils d'agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>1A</sub>.

que de la 2<sup>ème</sup> molécule proposée à ce patient, la longue évolution clinique n'ayant jamais montré de réponse totale au traitement fera considérer le tableau par certains comme un cas de ***résistance thérapeutique*** qui incitera alors ces médecins à prescrire la molécule de référence dans ces situations. Contrairement à d'autres psychiatres préférant comme nous l'aurons vu plus haut, proposer des thérapeutiques plus douces et progressives, un autre affirmera avoir plutôt tendance à considérer que « chaque épisode psychotique est toxique », nécessitant ainsi d'être particulièrement incisif et ce, dès le départ, afin de favoriser une meilleure évolution.

Un argument supplémentaire de la décision d'introduire de la Clozapine sera la ***bonne compliance*** présentée par le patient, élément indispensable et souvent limitant de l'instauration de la molécule ayant montré une des meilleures efficacités mais n'existant pas sous forme retard.

Enfin, on ajoutera une dernière subtilité apportée par l'un des psychiatres s'étant positionné pour la Clozapine. Selon son expérience clinique personnelle, cette molécule aurait pour particularité d'***améliorer l'insight*** des patients, et ce même lorsque le délire reste présent, la rendant ainsi une nouvelle fois intéressante et pertinente dans ces cas répondant peu au traitement.

Ce recours potentiellement plus précoce à la Clozapine semble pouvoir trouver sa justification au regard des données de la méta-analyse de Huhn(38).

Une petite proportion de ces psychiatres (15%) choisiront de tenter un traitement par **Olanzapine**, systématiquement après une 1<sup>ère</sup> ligne par Aripiprazole.

Pour la rédaction de ses dernières recommandations(35), la WFSBP a choisi de rapporter les résultats de plusieurs études publiées après la version précédente de ses guidelines, et portant sur des patients souffrant principalement de symptômes négatifs. Elle citera par exemple l'étude multicentrique et en double-aveugle de Lecubrier et al.(136) comparant de l'Olanzapine à 5mg/jour, de l'Olanzapine à 20mg/jour et de l'Amisulpride à 150mg/jour et qui montrait une supériorité de l'Olanzapine à 5mg/jour

par rapport au placebo dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, alors qu'elle ne retrouvait pas de différence significative entre l'Olanzapine à 20mg/jour ou l'Amisulpride à 150mg/jour et le placebo. L'essai de l'équipe d'Alvarez avait également montré la supériorité de l'Olanzapine comparativement à la Risperidone dans l'amélioration des symptômes négatifs(137). Celui de Lindenmayer et al. avait, quant à lui, révélé un effet significatif de l'Olanzapine dans la prise en charge des symptômes négatifs primaires par rapport à l'Halopéridol(138). A la lecture de ces différents résultats, la WFSBP a conclu à l'efficacité de l'Olanzapine dans le traitement des symptômes négatifs *primaires* et *secondaires* de la schizophrénie.

On prendra ici le temps de souligner qu'aucun des médecins qui auront proposé l'Olanzapine ne l'aura fait en l'argumentant par un quelconque effet désinhibiteur de celle-ci mais plutôt car ils la considéreront comme **plus incisive** que l'Aripiprazole et donc plus adaptée pour une 2<sup>ème</sup> ligne. Ils apprécieront également, au vu du tableau, sa bonne **tolérance sur le plan neurocognitif**. Finalement, cet antipsychotique ne semble pas faire partie des molécules pouvant avoir un effet sur les symptômes négatifs dans ce qu'on appellera « l'inconscient médical collectif ». Cela tient possiblement du fait que l'Olanzapine peut présenter des propriétés sédatives, pour lesquelles elle est d'ailleurs fréquemment prescrite au coucher. Or, si l'on en croit les recommandations officielles citées plus haut, cet antipsychotique, contrairement à l'Aripiprazole auquel on prête ces mêmes propriétés, aurait prouvé son efficacité dans la prise en charge des symptômes négatifs *primaires*.

Sur le plan pharmacologique, l'allégation de la bonne tolérance neurocognitive de l'Olanzapine a de quoi surprendre de prime abord. Cette substance étant à la fois plus antihistaminique H<sub>1</sub> (et donc potentiellement plus sédative) et plus anticholinergique M<sub>1</sub> (et donc potentiellement plus confusogène) que la Risperidone et l'Aripiprazole. Néanmoins, cette impression du clinicien rejoint une conception hautement intéressante dans la perception de l'amélioration des symptômes négatifs. La justification de l'usage de l'Aripiprazole, comme nous l'avons vu, semble guidée par la recherche d'un effet décrit comme activateur, correspondant dans la réalité des faits, à un impact moins sédatif

et globalement moins iatrogène. Cette conception semble avoir pour corollaire que la symptomatologie négative, dans sa présentation, incite primitivement à un usage de substances perçues comme moins incisives. La limite de ce concept est donc justement le recours à l'Olanzapine. Les cliniciens à travers ce choix semblent réaliser que les symptômes négatifs ne sont pas, par eux-mêmes, une justification au recours à des molécules moins incisives ; ce que les données de synthèse de la littérature confirment avec la mise en avant de l'Olanzapine, l'Amisulpride et la Clozapine, notamment, comme les plus efficaces sur ces symptômes. Notons également que l'Olanzapine apparaît potentiellement plus efficace sur le fonctionnement social, particulièrement impacté dans les formes hébéphréniques, que l'Aripiprazole et la Risperidone(38). Ainsi, la bonne tolérance neurocognitive décrite pour l'Olanzapine pourrait être le témoignage davantage de son caractère « incisif » et de sa capacité à induire une certaine rémission fonctionnelle chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants. L'impression clinique globale de l'amélioration cognitive pouvant être particulièrement importante à objectiver en termes de qualité de vie. Certaines données ayant déjà objectivé que la déficience cognitive s'avère plus préjudiciable sur le plan fonctionnel que la présence et la gravité des symptômes positifs ou négatifs(36,37).

La même proportion (15%) proposeront un traitement par **Quétiapine** notamment pour sa **modulabilité** et son **effet antidépresseur** qui pourrait potentiellement avoir un impact sur le tableau déficitaire qui peut s'apparenter à certains symptômes dépressifs.

Or, toujours selon la WFSBP(35), la Quétiapine aurait montré quelques preuves d'efficacité dans le traitement des patients avec schizophrénie souffrant de symptômes principalement négatifs, mais avec un niveau de preuve moins élevé que l'Amisulpride ou l'Olanzapine. Les données méta-analytiques actuellement disponibles ne permettent de cautionner que modérément cet usage pour les symptomatologies négatives prédominantes(38). L'efficacité de la Quétiapine pour les symptômes

dépressifs de la schizophrénie ne la place pas davantage comme une stratégie prioritaire ou même de seconde ligne parmi les antipsychotiques(38).

Par ailleurs, on notera que, bien que ne présentant pas un niveau de preuves très élevé, l'association des antipsychotiques avec des antidépresseurs pourrait également être envisagée, et que tout particulièrement, la Mirtazapine devrait être favorisée(35).

Dans cette optique, la Mirtazapine, tout comme la Miansérine, présentent des efficacités relativement constantes dans les essais sur les symptômes négatifs avec potentiellement une amélioration neurocognitive dans certaines études(76). La limite identifiée à l'usage de ces traitements est le risque de prise de poids (effets anti-H<sub>1</sub>), pouvant venir se surajouter à l'impact d'un antipsychotique déjà obésogène (par ex. Olanzapine/Clozapine). Rappelons qu'il n'existe à ce jour pas de preuve claire permettant de soutenir l'efficacité des ISRS dans quelque domaine clinique que ce soit de la schizophrénie, mais qu'ils ne semblent pas sources d'aggravation des symptômes psychotiques en traitement d'adjonction(76). Leur bonne tolérance globale les rendant sans doute malheureusement victimes de ce succès dans une indication où leur rapport bénéfice/risque est très mal objectivé. Les informations sur le risque suicidaire présentées dans le cas clinique 2, mises en perspective avec le risque suicidaire dans la schizophrénie, doit néanmoins interpeller.

Enfin, un des psychiatres interrogés dans le cadre de ces entretiens individuels proposera une autre alternative devant ce tableau clinique particulier. Au vu des éléments délirants peu bruyants et ne répondant de toute façon que très peu au traitement, ce psychiatre fera le choix de **retirer l'antipsychotique en place et de ne pas le remplacer** afin d'observer si le syndrome déficitaire, ou en tout cas son aggravation, n'est pas d'**origine iatrogène**. Il mettra cependant l'accent sur la prise en

charge en **Hôpital de Jour** pour tenter de stimuler le patient et pour lui proposer un accompagnement comprenant notamment de la réhabilitation psychosociale.

Cette réflexion pouvant utilement rejoindre le débat évoqué précédemment.

Nous prendrons le temps de conclure en exposant le raisonnement d'un médecin. Son approche divergera en fonction de l'évolution et du ressenti clinique qu'il pourrait avoir face à ce patient présentant un délire à thématique messianique avec conviction délirante persistante, malgré une bonne observance au traitement.

Si ce médecin considérait se trouver face à une catatonie périodique (selon la classification WKL) avec des idées délirantes, même si moins présentes, devenant inquiétantes, voire dangereuses (devant la montée des extrémismes religieux), il maintiendrait sa prescription initiale par **Rispéridone** (plus *apathisante* que l'Aripiprazole), ou pourrait également proposer de l'Olanzapine. Par la suite, il n'hésiterait pas à passer rapidement à la **Clozapine**, afin d'obtenir l'effet le plus incisif possible sur les idées délirantes et éviter ainsi la mise en acte.

Notons ici que l'allégation d'une induction d'une apathie par la Rispéridone revient à utiliser à des fins thérapeutiques ce qui est classiquement identifié comme un effet indésirable lié aux antipsychotiques. Ce type de stratégie vise donc à rechercher ce qui est parfois qualifié de « syndrome de déficit induit par les neuroleptiques »<sup>17</sup> qui se développe chez certains patients recevant généralement des doses élevées d'un neuroleptique classique, de haute puissance (« *high-potency antipsychotic* », par ex l'Halopéridol) et pendant une période prolongée. Cet effet peut également s'observer avec des antipsychotiques atypiques à doses élevées et particulièrement chez ceux ayant une affinité plus élevée pour les récepteurs D<sub>2</sub> et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (comme l'Amisulpride).

---

<sup>17</sup> Terminologie issue quasi exclusivement de la littérature anglo-saxonne : *Neuroleptic-induced deficit syndrome* ou NIDS.

La Rispéridone qui présente des affinités importantes pour les récepteurs D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> ne serait donc pas l'antipsychotique le plus inducteur de cet effet, mais peut théoriquement y contribuer(139,140).

Si finalement, l'apragmatisme se montrait au premier plan et que les idées délirantes s'apaisaient et donc que le risque de mise en acte apparaissait moindre, ce médecin préférerait alors l'**Aripiprazole** ou l'**Amisulpride** pour les *effets activateurs* qu'il leur attribue.

## 2. Grandes tendances

Comme cela a déjà été souligné plus haut, la très petite taille de l'échantillon de psychiatres interrogés ne permet de révéler que certaines tendances de pratique. Néanmoins, il est intéressant de remarquer que même parmi ces réponses, des patterns singuliers/notables de prescription peuvent se dessiner et dont certains sembleront même, sinon spécifiques, au moins observables dans un établissement alsacien particulier.

En effet, certaines « philosophies de prescription » auront été partagées par plusieurs médecins sans concertation, probablement par une formation initiale comparable et/ou de réelles habitudes locales de prescription.

On observera par exemple que les deux psychiatres de Mulhouse auront tous les deux en premier lieu proposé une **molécule qualifiée d'activatrice** face à ce tableau principalement déficitaire. Par la suite, ils considéreront tous deux la situation comme une résistance au traitement et choisiront alors de tenter une molécule **plus incisive**, dans les deux cas de la *Clozapine*. Ainsi, chez les médecins de cet établissement, le **focus** sera mis sur le **délire**.

A l'hôpital de Rouffach, deux des trois psychiatres s'étant prêtés aux entretiens estimeront d'abord la situation clinique **comme tout premier épisode psychotique**, sans préjuger d'un versant déficitaire



prépondérant, et prescriront donc en 1<sup>ère</sup> ligne de la *Rispéridone*. Plus tard, malgré la persistance du délire, ils choisiront de se concentrer davantage sur l'aspect déficitaire du tableau, et se tourneront vers une **molécule qualifiée d'activatrice**, dans les deux cas l'*Aripiprazole*.

Parmi les psychiatres de l'établissement de Brumath, l'un proposera une attitude thérapeutique similaire à celle choisie par les médecins de **Mulhouse** en prescrivant d'abord une molécule qu'il jugera activatrice, dans son cas de l'*Aripiprazole*, avant de préférer une molécule qu'il qualifiera de plus incisive, l'*Olanzapine*. L'autre psychiatre proposera un schéma proche de celui des médecins de **Rouffach** en considérant d'abord le tableau comme un épisode psychotique classique, avant de se tourner spécifiquement vers une molécule désinhibitrice, dans son cas l'*Amisulpride*.

Chez les deux médecins interrogés travaillant à l'hôpital d'Erstein, l'**accent** sera systématiquement mis sur le **versant déficitaire**. Ils introduiront tous deux une molécule **activatrice** ou **désinhibitrice** en 1<sup>ère</sup> ligne, que l'un d'entre eux remplacera par la suite par une **autre molécule désinhibitrice**. Le second psychiatre choisira quant à lui de retirer totalement cette molécule sans la remplacer afin de ne pas aggraver iatrogéniquement le syndrome négatif. Il proposera alors une prise en charge uniquement **psychosociale**, qui sera elle-même axée sur le versant déficitaire.

On n'identifiera **pas de stratégie thérapeutique spécifique** au sein des réponses des psychiatres de l'hôpital de Colmar, ni parmi celles des psychiatres du CHU. On notera cependant que parmi ces derniers, l'un d'entre eux exposera un raisonnement plus complexe, reposant sur des éléments cliniques très détaillés. Ce raisonnement particulier sera très influencé par la présence sur site d'un Centre-Expert Schizophrénie.

#### E. CAS CLINIQUE 4

Le 4<sup>ème</sup> cas clinique semble débiter comme un cas de trouble dépressif. Rapidement, la patiente présentera en fait un virage maniaque sous antidépresseur, révélant ainsi un trouble bipolaire dont la prise en charge se poursuivra tout au long des questions. Si ce cas ne cherchait pas à analyser les attitudes thérapeutiques ligne par ligne dans le cadre d'un trouble résistant comme cela avait été le cas pour les vignettes cliniques 1 et 2, le but était plutôt d'explorer différents aspects du trouble. Il offrait donc l'occasion d'interroger les médecins sur leur prise en charge de l'état d'agitation aiguë d'origine maniaque, ainsi que sur les traitements de fond qu'ils auront l'habitude de proposer selon les différentes formes cliniques par lesquelles peut s'exprimer ce trouble, avant de les questionner sur un cas particulier d'adaptation thérapeutique.

##### **1. Traitement symptomatique d'un syndrome dépressif avec perturbation des fonctions instinctuelles**

La 1<sup>ère</sup> question du cas peut s'apparenter à la 1<sup>ère</sup> question du cas clinique 2. Néanmoins, on notera que dans la situation clinique décrite, la patiente ne présente pas de syndrome anxieux et bénéficie déjà d'un traitement psychotrope par Venlafaxine. L'objectif était donc d'observer si les psychiatres considéraient malgré tout qu'un traitement symptomatique puisse être pertinent dans cette situation. En effet, la patiente se plaint tout de même de troubles du sommeil et l'admission dans un service de psychiatrie dans les suites d'un passage à l'acte suicidaire interroge souvent sur la nécessité et la nature des « prescriptions d'admission ».

La plupart des médecins répondants (85%) proposeront tout de même **l'introduction d'un traitement** dont il s'agira majoritairement d'une **benzodiazépine (48%)**. Au sein de cette classe, la plus prescrite à visée symptomatique dans les troubles de l'humeur, les deux molécules qui seront massivement prescrites seront le **Lorazépam** et l'**Alprazolam**. Ces deux benzodiazépines se justifient notamment

par le profil dit de « haut potentiel » de ces substances (voir cas clinique 2) présentant des effets thérapeutiques plus soutenus comparativement à d'autres benzodiazépines (activation gabaergique supérieure) et une action plus rapide(77,78). On notera par ailleurs que l'un des médecins faisant le choix d'ajouter une benzodiazépine proposera également d'augmenter la Venlafaxine déjà en place.

Treize pourcents des médecins préféreront introduire un **antipsychotique**, essentiellement de la **Cyamémazine**. L'un d'entre eux considérera que la Venlafaxine aura été bien menée mais se sera montrée inefficace. Il anticipera ainsi un autre traitement de fond en prescrivant une molécule thymorégulatrice devant ce tableau dont il soupçonnera une origine endogène. Il proposera donc de l'**Aripiprazole**, d'abord introduite à petites doses à visée symptomatique, avant de l'augmenter par la suite.

Près de 10% se tourneront vers un **antihistaminique**, dont il s'agira systématiquement de l'**Hydroxyzine**, et quatre pourcents prescriront un **hypnotique**, dans tous les cas du **Zopiclone**.

Enfin, le dixième des psychiatres se décideront pour une **association médicamenteuse** constituée d'une **benzodiazépine et d'un hypnotique**, plus ou moins associée à un **antipsychotique**.

Ils seront ainsi 15% parmi les médecins répondeurs à préférer ne **pas introduire de traitement supplémentaire** en raison de l'**absence de syndrome anxieux** chez cette patiente. La moitié des ces psychiatres préciseront cependant **augmenter la Venlafaxine**.

L'un des médecins qui aura répondu ne pas ajouter de traitement expliquera profiter du temps d'observation clinique qu'offre le service avant de prescrire un éventuel traitement symptomatique. Il recherchera notamment la présence d'une potentielle tachypsychie ou tout autre symptôme pouvant évoquer une levée d'inhibition qui aurait pu être à l'origine du passage à l'acte.

## 2. Traitement per os de l'agitation aiguë d'origine maniaque

La patiente qui présentait jusque là un tableau dépressif va soudain montrer un épisode d'agitation aiguë avec symptômes maniaques associés à des éléments psychotiques. La situation clinique de l'agitation aiguë n'est pas rare en psychiatrie, même si les étiologies peuvent varier, et nécessite une prise en charge rapide afin de sécuriser dans les plus brefs délais à la fois le patient, mais également les autres patients ainsi que le personnel soignant.

Plusieurs possibilités thérapeutiques existent et dans certains cas, la désescalade verbale avec réassurance du patient peut suffire. Elle peut parfois être associée, lorsque le plateau technique le permet, à une prise en charge en chambre dite d'apaisement, offrant au patient un espace calme, à l'écart, afin de l'aider à diminuer la tension interne qu'il ressent alors. Néanmoins, il arrive que ces approches comportementales ne soient pas suffisantes et que la situation clinique impose la prescription d'un traitement dit sédatif.

Selon les dernières recommandations de la prise en charge du trouble bipolaire de l'AFPBN(141) datant de 2015, en cas d'agressivité ou d'agitation au cours d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, la voie per os est à préférer à la voie injectable, elle sera ainsi proposée en 1<sup>ère</sup> intention dans notre cas clinique. Les psychiatres étaient ainsi interrogés sur les molécules qu'ils auront tendance à prescrire en priorité dans une telle situation.

L'AFPBN(141) recommande d'envisager en association au traitement anti-maniaque de fond un AP2G, un AP1G sédatif ou une benzodiazépine.

La classe médicamenteuse qui sera la plus massivement utilisée est celle des **antipsychotiques**, prescrite par 44 des 46 médecins répondants, soit 96%, si on compte les *associations*, dont 38 cas en *monothérapie*.

Au sein de cette classe, la **Loxapine** s'imposera comme la plus sollicitée, constituant les trois-quarts des monothérapies d'antipsychotique, principalement pour la **rapidité** de son **effet sédatif** ainsi que ses **propriétés anti-productives** intéressantes devant ce tableau avec vécu persécutif. On notera néanmoins le doute de certains praticiens sur la réelle efficacité anti-productive de cette molécule aux doses habituellement prescrites dans cette indication (en moyenne entre 50 et 150 mg). Plusieurs modéreront leurs propos en expliquant choisir un antipsychotique face à une clinique avec organisation délirante (sans utiliser le terme « anti-productif »).

On ajoutera l'argument de la **bonne tolérance cardiaque** de cette molécule ainsi que celui de ses **galéniques** particulièrement **adaptées** à cette situation clinique : la forme buvable qui facilite et sécurise la prise per os, mais également la possibilité de la convertir en forme injectable.

Certains iront jusqu'à qualifier la Loxapine comme « **la molécule de choix** pour le traitement de l'agitation aiguë », et ce quelle qu'en soit l'étiologie.

La mise en disposition de la Loxapine sous forme inhalée (Adasuve®, qui a été transitoirement disponible en France) avait remis en avant la pertinence de son usage dans les situations d'agitation aiguës liée à la schizophrénie et au trouble bipolaire(142,143). Sa courte demi-vie (environ 7 heures), comparativement aux autres traitements antipsychotiques, et son absence de risque sur le QT, construisent sa légitimité pharmacoclinique pour son usage de première intention dans l'agitation aiguë des troubles précités.

Quelques médecins (11%) proposeront une monothérapie de **Cyamémazine**, essentiellement pour ses effets **sédatifs** et **anxiolytiques**.

Cet usage très français de la Cyamémazine (commercialisée uniquement en France et au Portugal) correspond plus généralement à l'usage des phénothiazines dans l'agitation aiguë et trouve son équivalent à l'échelle internationale dans le recours à la Chlorpromazine (Largactil®), et dans une moindre mesure à la Lévomépromazine (Nozinan® ; également retrouvée sous le nom de DCI Méthotriméprazine). La Cyamémazine, qui est donc très largement employée en France, présente une

demi-vie d'environ 11 h, mais ses deux métabolites principaux : la Monodesméthyl Cyamémazine<sup>18</sup> et le Sulfoxyde de Cyamémazine, sont tous deux éliminés par excrétion urinaire sur 72 h. Cette élimination représente un temps de présence et d'activité dans l'organisme potentiellement plus long que la Loxapine et ses métabolites. Par ailleurs, son risque bien identifié sur le QT, à l'image de toutes les phénothiazines, conduit à préférer potentiellement la Loxapine en première intention, notamment chez les sujets à risque sur ce paramètre (femmes, perturbations hydroélectrolytiques : dont anorexie, déshydratation et sujets âgés).

Notons enfin que l'hôpital Sainte-Anne (Groupe Hospitalier Universitaire de Paris Psychiatrie & Neurosciences) reste une exception dans les habitudes de prescription des phénothiazines pour des raisons, au moins en apparence, historiques. A titre de comparaison, dans les hôpitaux psychiatriques alsaciens et les autres établissements français, dont ceux de la région parisienne et d'autres établissements psychiatriques de Paris intramuros, la prescription de Cyamémazine est 10 fois plus fréquente que celle de Chlorpromazine, tandis qu'à Sainte-Anne les deux molécules sont prescrites de manière comparable. Au sein du C.P.O.A (Centre Psychiatrique d'Orientation et d'Accueil) – Centre Georges DAUMEZON – de Sainte-Anne, la Chlorpromazine est prescrite de manière quasi systématique dans l'agitation aiguë. Une nette préférence pour cette molécule comparativement à la Loxapine (où la Cyamémazine est très peu prescrite) est notamment expliquée par la volonté d'éviter la levée de sédation trop brutale décrite avec la Loxapine.

D'autres psychiatres en proportion similaire (11% également) se tourneront vers des molécules antipsychotiques moins classiquement utilisées pour le traitement de l'agitation aiguë, comme l'**Olanzapine** ou la **Quétiapine**. Ceux-ci mettront en avant qu'en plus de posséder des **propriétés sédatives**, à l'instar de la classique Loxapine, ces molécules sont également **thymorégulatrices**, donc **anti-maniaques**. Ainsi, il s'agira souvent de l'anticipation d'emblée d'un traitement de fond qui sera laissé en place plus tard pour la prise en charge du trouble bipolaire dont l'étiologie se dessine face à

---

<sup>18</sup> Qui possède un profil réceptologique similaire à celui de son composé d'origine.

ce virage maniaque. En plus de l'argument de l'anticipation d'un futur traitement de fond, l'un d'entre eux précisera que l'Olanzapine est une **molécule recommandée** par le guide de prescription Maudsley(144) pour le traitement de l'état d'agitation aiguë. Enfin, un autre argument avancé pour le choix de ces molécules et notamment de l'Olanzapine est la **meilleure tolérance**. En effet, l'Olanzapine, en tant qu'AP2G, provoque moins de symptômes extra-pyramidaux que les phénothiazines. Elle possède également **une action plus prolongée** du fait de sa demi-vie de 33,8 heures en moyenne (36,7 vs 32,3 heures, pour femmes versus hommes), avec chez le sujet sain âgé (65 ans et plus) une augmentation moyenne de la demi-vie à 51,8 heures.

Treize pourcents des médecins répondeurs choisiront, quant à eux, **une association composée d'un antipsychotique** (la *Loxapine* systématiquement) **et d'une benzodiazépine** (le *Diazépam* dans 5 cas sur 6). En plus des **effets sédatifs et anxiolytiques** ainsi que de la **bonne tolérance** (notamment **cardiaque**) de cette association, les médecins ayant fait ce choix l'expliqueront également par l'avantage de l'**effet synergique**, potentialisateur de cette association, permettant à la fois une bonne efficacité clinique, et la diminution des doses individuelles des deux molécules, améliorant encore une fois la tolérance. Un dernier argument avancé par l'un de ces psychiatres pour justifier le choix de l'association du Diazépam à la Loxapine est l'**effet amnésiant antérograde** des benzodiazépines. En effet, les états d'agitation aiguë eux-mêmes, mais aussi et surtout leur prise en charge, sont très souvent vécus comme traumatisants par les patients. La plupart du temps anosognosiques de leur état et de sa sévérité, la prise en charge parfois « musclée » qui s'avère malheureusement souvent adaptée dans ces situations afin de sécuriser rapidement le patient sera elle-même vécue comme une agression par celui-ci, même s'il s'agit en pratique d'un acte de soins potentiellement nécessaire. Ainsi, l'effet amnésiant des benzodiazépines peut éventuellement prévenir ce vécu traumatique futur, qui risque d'avoir un impact négatif sur l'alliance thérapeutique.

Par ailleurs, très peu des médecins répondeurs (4%) choisiront de prescrire une **benzodiazépine en monothérapie**. Il s'agira néanmoins systématiquement du **Diazépam**.

Globalement, les données de la littérature mettent souvent en avant la pertinence du recours aux benzodiazépines en situation d'agitation maniaque en complément du traitement à visée thymorégulatrice (qu'il s'agisse d'un authentique thymorégulateur ou d'un antipsychotique atypique), avec, parmi les molécules proposées, régulièrement le Clonazépam et le Lorazépam(145,146). En France, les anciennes habitudes de prescriptions antérieures à la réévaluation réglementaire de 2011 par l'AFSSAPS, faisaient régulièrement préférer le Clonazépam, avec un potentiel rationnel pharmacoclinique en matière d'efficacité(145).

L'ensemble de ces attitudes thérapeutiques se montre relativement en accord avec les dernières recommandations de l'association canadienne pour les traitements des troubles de l'humeur et de l'anxiété(147), la CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*), qui indiquent que dans la gestion de l'agitation maniaque, une dose de charge d'Acide Valproïque, les formes orales d'antipsychotiques atypiques, d'antipsychotiques typiques comme l'Halopéridol ou la Loxapine, et/ou des benzodiazépines comme le Lorazépam peuvent être appropriées.

On remarquera cependant que l'Acide Valproïque ne semble pas faire partie des molécules habituellement sollicitées en prise en charge d'urgence par les psychiatres alsaciens. Les données de synthèse d'Andrea Cipriani de 2011 établissaient que les médicaments antipsychotiques étaient significativement plus efficaces que les stabilisateurs de l'humeur pour le traitement des épisodes maniaques(148). La Risperidone, l'Olanzapine et l'Halopéridol apparaissaient comme devant être considérées comme les meilleures options disponibles. Ces données comparaient notamment, pour les médicaments disponibles en France, les traitements suivants : l'Aripiprazole, la Carbamazépine, le Valproate, la Gabapentine, l'Halopéridol, la Lamotrigine, le Lithium, l'Olanzapine, la Quétiapine, la Risperidone et le Topiramate.



### 3. Traitement IM de l'agitation aiguë d'origine maniaque

Comme cela a déjà été soulevé plus haut, il existe plusieurs possibilités thérapeutiques pour le traitement des épisodes d'agitation aiguë. Néanmoins, dans certains cas, lorsque toutes les attitudes thérapeutiques conseillées en 1<sup>ère</sup> intention ont échoué (entretiens, désescalade verbale, temps calme, proposition d'un traitement médicamenteux *per os*, ...), ou lorsque celles-ci ne sont pas envisageables en raison de l'intensité majeure de l'état d'agitation que peut présenter le patient, une prise en charge médicamenteuse par voie injectable peut s'avérer nécessaire.

Les recommandations de la CANMAT(147) confirment cette attitude thérapeutique en expliquant que si les formulations orales se montrent inefficaces ou dans les cas d'agitation sévère où le patient refuse la prise d'un traitement *per os*, ou encore lorsque la forme orale ne peut pas être administrée de façon fiable et sécurisée, alors les formulations par voie intra-musculaire (IM) doivent être envisagées.

Les molécules alors proposées vont donc bien entendu dépendre de la disponibilité des formes injectables. En effet, tout traitement psychotrope n'existe pas systématiquement sous une galénique adaptée à la voie intra-musculaire.

Dans notre cas clinique, les trois-quarts des médecins répondants **maintiendront ainsi leur choix sur la molécule ou l'association qu'ils avaient déjà proposée par voie orale**, en donnant alors naturellement les mêmes justifications cliniques qu'à la question précédente.

Certains auront même déjà anticipé l'éventualité de la nécessité d'un passage sous forme injectable et avaient alors d'ores et déjà justifié leur choix *per os* par la **disponibilité de la galénique intra-musculaire**. L'un d'entre eux insistera d'ailleurs sur l'intérêt de prescriptions PO et IM identiques pour la même indication. En effet, cela a pour avantage majeur de **simplifier la prescription et ainsi l'application de celle-ci** par les infirmiers et ce, tout particulièrement au cours d'une situation clinique d'urgence parfois dangereuse nécessitant une prise en charge rapide et efficace.

Dans le cas d'un traitement injectable, le choix se portera encore plus facilement sur la **Loxapine**. En effet, que ce soit seule ou en association, elle sera présente dans 39 prescriptions sur 46, soit 85% des cas. En plus des arguments déjà évoqués de l'ordre des **propriétés pharmacologiques** de la molécule d'une part (cf. question précédente), et de la **simplification de la prescription** par le choix d'une molécule identique par voie orale puis intra-musculaire d'autre part, un des médecins évoquera **l'aspect « pratique »** de cette molécule dans la gestion du quotidien. Dans ces situations d'urgence qui exigent une prise en charge efficace qui relève souvent davantage du « réflexe » de prescription que de la « réflexion » approfondie, l'avantage de la Loxapine correspond aussi, dès lors, à la certitude pour le médecin de sa disponibilité immédiate dans le service.

Sur les trois psychiatres qui auront préféré l'**Olanzapine** pour la formulation *per os*, deux choisiront à nouveau cette molécule pour le traitement IM. L'un d'entre eux précisera d'ailleurs qu'elle est disponible sous forme de solution injectable ayant l'AMM dans cette indication spécifique. Selon la monographie officielle de l'ANSM, cette formulation est effectivement indiquée pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. La limite de cette forme est que la monographie nous précise qu'elle est « destinée seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum »(149), alors qu'aucune précision de durée n'est par exemple mentionnée pour les monographies des formes injectables de la Loxapine et de l'Halopéridol (d'action immédiate).

Le troisième psychiatre ayant prescrit de l'Olanzapine *per os* se tournera, quant à lui, vers la **Loxapine** pour le traitement injectable. On notera qu'un autre psychiatre proposera le schéma inverse, à savoir de la Loxapine PO, suivie d'une prescription d'Olanzapine IM.

Enfin, ils ne seront que deux à faire le choix d'un traitement par **Cyamémazine** injectable.

Le quart des médecins répondeurs prescriront comme traitement injectable **une association d'antipsychotique et de benzodiazépine**, dont la plus fréquente sera très largement l'association **Loxapine + Diazépam**. Les raisons avancées seront les mêmes que pour la forme orale.

Un seul médecin proposera une association **Cyamémazine + Diazépam**.

Dans le cadre de ces associations, l'anxiolytique choisi sera systématiquement et sans surprise le **Diazépam**. En France, peu de benzodiazépines sont disponibles sous formes injectables avec des indications en santé mentale (hors ATU). On dispose ainsi, pour les indications de crise d'angoisse paroxystique et de crise d'agitation, du Diazépam et du Clorazépate (Tranxène®) ; ce dernier étant désormais très peu prescrit, y compris *per os*.

Un psychiatre qui aura préféré une monothérapie de Loxapine pour la prescription par voie intramusculaire l'expliquera par sa méfiance vis-à-vis des benzodiazépines sous forme injectable. Selon lui, le Diazépam injectable est une substance fileuse pour laquelle il est difficile de connaître le réel délai de libération, ce qui n'en fait ainsi pas une molécule idéale pour l'aigu. En pratique, cette affirmation correspond à la demi-vie longue de cette benzodiazépine (tout comme pour le Clorazépate). Pour ce psychiatre, la benzodiazépine qui serait la plus adaptée à la forme IM est le Lorazépam, mais la forme injectable de cette molécule n'est disponible en France que dans le cadre d'ATU, la rendant par définition inutilisable dans le cadre de l'urgence thérapeutique immédiate. La France ne bénéficie effectivement pas de benzodiazépine de demi-vie intermédiaire pour la gestion de l'aiguë.

Enfin, on notera qu'un seul psychiatre choisira de traiter cet épisode d'agitation aiguë par une monothérapie de **Diazépam IM**.

Il est intéressant de remarquer que les pratiques médicamenteuses de la prise en charge de l'agitation aiguë qui semblent avoir cours chez les psychiatres alsaciens sont au final, très communes et que les schémas thérapeutiques diffèrent très peu. La molécule de référence de l'épisode d'agitation aiguë, que ce soit sous forme orale ou intra-musculaire est sans équivoque la Loxapine. Cette observation est d'autant plus intéressante que par ailleurs, elle dévie fortement des recommandations officielles internationales.

En effet, selon la CANMAT(147), les molécules les plus indiquées en 1<sup>ère</sup> intention, car ayant montré le plus haut niveau de preuves, pour le traitement de l'agitation (d'origine maniaque) sont l'Aripiprazole IM, le Lorazépam IM, l'Olanzapine IM et la Loxapine *inhalée*. L'Halopéridol IM arrive en 2<sup>ème</sup> intention avec un niveau de preuve intermédiaire, et la Loxapine IM, la plus sollicitée dans notre cas, n'est jugée qu'en traitement de 3<sup>ème</sup> intention par ce comité, au même titre que l'Halopéridol PO, la Quétiapine PO et la Rispéridone PO. A cette remarque, il faudra bien entendu opposer la réalité pratique déjà évoquée plus haut, de la disponibilité de ces formes médicamenteuses en France, qui n'est pas la même qu'au Canada par exemple.

Du côté des instances françaises, les recommandations de la HAS sur la prise en charge du trouble bipolaire(150) font très peu état de la situation clinique de l'agitation aiguë d'origine maniaque. Dans la liste des traitements pharmacologiques possibles du trouble bipolaire, elle proposera uniquement les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération comme « traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des épisodes psychotiques aigus et chroniques (délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ».

Les molécules citées seront alors les benzamides (Amisulpride, Sulpiride, Tiapride,...), les butyrophénones (Halopéridol, Pipampérone ,...), les phénothiazines (Cyamémazine, Chlorpromazine, Lévomépromazine,...), les thioxanthènes (Flupentixol, Zuclopenthixol,...), ainsi que la Loxapine (dibenzo-oxazépines).

#### **4. Attitude face au maintien ou au retrait d'un traitement antidépresseur dans le cas d'un virage maniaque**

L'épisode d'agitation aiguë présentée soudainement chez cette patiente traitée depuis peu par Venlafaxine fait poser le diagnostic de virage maniaque sous antidépresseur qui fait ainsi naître l'hypothèse d'un très probable trouble bipolaire. L'approche du psychiatre arméno-américain, Hagop Souren Akiskal, a mis l'accent sur les sous-typages du trouble bipolaire, dont le type II avait été officiellement accepté dans le DSM-IV en 1994 (151). Akiskal a également proposé d'ajouter le type III, l'hypomanie induite par les antidépresseurs, qui correspond précisément à la situation que nous rapportons.

Dans le cadre de ces virages maniaques iatrogènes, la question du retrait ou non de l'antidépresseur, et en cas de retrait, la vitesse de réalisation de celui-ci se pose rapidement en pratique clinique.

Les recommandations officielles sur cette problématique sont très rares, et souvent très allusives, ne proposant pas de protocole de retrait bien déterminé.

L'AFPN(141) y fait à peine allusion dans sa mise à jour de 2014, proposant devant un premier épisode maniaque ou hypomaniaque l'introduction d'un stabilisateur de l'humeur « après l'arrêt d'un éventuel traitement antidépresseur en cours ». Aucune indications supplémentaires sur la mise en pratique de cet arrêt ne sont développées.

Dans ce contexte, les médecins sont donc fréquemment amenés à « composer » en fonction de leurs connaissances pharmacologiques, de leur propre expérience, voire de leur intuition.

Les deux-tiers des médecins répondants réaliseront un **retrait immédiat de la Venlafaxine**. L'un d'entre eux précisera cependant laisser en place une couverture par Diazépam pour accompagner ce retrait soudain.

Le quart des médecins répondeurs préféreront le réaliser de **façon plus progressive**. Un de ces psychiatres justifiera notamment cette prudence par la nécessité de prendre en compte un éventuel **sevrage sérotoninergique** en cas de retrait trop brutal<sup>19</sup>. Un autre expliquera adapter la vitesse du retrait à **la dose de Venlafaxine** et proposera un retrait immédiat si un seul comprimé était alors prescrit, une diminution plus progressive en cas de dosage plus important ; mais il confirmera réaliser un arrêt **plus rapide qu'à l'ordinaire** dans cette situation. Il sera en cela rejoint par un troisième psychiatre.

Trois médecins proposeront dans cette situation de réaliser un **switch d'antidépresseur**, souvent vers des molécules moins activatrices que la Venlafaxine, systématiquement des ISRS, comme la Sertraline ou la Fluvoxamine. On notera cependant que dans le cas qui nous intéresse, la Venlafaxine n'était *a priori* pas encore prescrite à doses noradrénergiques auxquelles on a tendance à prêter l'effet stimulant de la molécule<sup>20</sup>.

Enfin, un psychiatre ne s'avancera pas directement et précisera **consulter « le Stahl »**, faisant ainsi référence au livre de Stephen M. Stahl sur la psychopharmacologie essentielle(152) ou encore à son guide pour le prescripteur(153). Selon celui-ci, « l'excitation et l'agitation peuvent annoncer l'induction d'un état bipolaire [...] et nécessiter l'ajout de Lithium, d'un thymorégulateur ou d'un antipsychotique atypique *et/ou l'arrêt de la Venlafaxine* ».

Si comme nous l'avons évoqué précédemment, les recommandations officielles ne détaillent pas nécessairement de manière exhaustive la stratégie à adopter face à un trouble bipolaire de type III émergent, certaines publications éparses de la littérature permettent de cerner quelques éléments clés associés à ces situations.

---

<sup>19</sup> Cette conception rejoint la notion officielle de syndrome d'arrêt évoquée précédemment (voir cas clinique 2).

<sup>20</sup> Voir le cas clinique 2 et l'émergence de l'effet IRNa franc à partir de 225mg/j de Venlafaxine.

Environ un quart à un tiers des patients bipolaires peuvent être intrinsèquement sensibles aux manies induites par les antidépresseurs(154). Cela est rapporté avec toutes les principales classes d'antidépresseurs(154). On constate par ailleurs un risque élevé chez les patients présentant des manies antérieures induites par des antidépresseurs, des antécédents familiaux de bipolarité ou une exposition à de multiples essais d'antidépresseurs(154). Les données de la littérature confirment également que le virage maniaque sous antidépresseur signe bien une bipolarité dont il faut tenir compte pour la suite de la prise en charge thérapeutique(155).

Bien que certains experts recommandent d'éviter les antidépresseurs en monothérapie après une induction d'épisode maniaque sous antidépresseur, il n'existe pas beaucoup d'éléments dans la littérature pour éclairer les décisions relatives à la sécurité ou à l'efficacité quant à la réalisation d'un nouvel essai avec un antidépresseur chez ces patients. Un jugement raisonnable comprend probablement plusieurs considérations (voir notamment Goldberg et Ernst, 2016 (156)) :

- la réexposition au même antidépresseur associé à une induction maniaque est probablement plus risquée que le choix d'un antidépresseur différent ; en général, les antidépresseurs purement sérotoninergiques (ou le Bupropion, non disponible comme antidépresseur en France) sont considérés comme présentant moins de risques de déstabilisation de l'humeur que les IRSNa et les tricycliques,
- après un épisode maniaque, un essai ultérieur d'antidépresseur ne doit généralement pas être tenté sans traitement thymorégulateur concomitant,
- l'introduction d'un antidépresseur est probablement déconseillée au cours des récentes manifestations (environ 2 mois) de symptômes maniaques / hypomaniaques aigus,
- les patients et leurs proches doivent être informés du risque d'apparition de symptômes de manie ou d'hypomanie, ou de caractéristiques mixtes, et doivent être familiarisés avec les principaux symptômes cibles à surveiller. Une cartographie prospective de l'humeur (tenue d'un « journal de l'humeur » par le patient) peut être utile,

- les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une exacerbation de la dépression et une récurrence des symptômes de manie / hypomanie,
- tout antidépresseur doit être arrêté rapidement aux premiers signes d'accélération psychomotrice ou à l'apparition de caractéristiques mixtes, telles que définies par le DSM-5.

#### **5. Traitement de fond de 1ère intention face à un premier épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire non diagnostiqué auparavant**

La clinique ainsi décrite est donc fortement évocatrice d'un trouble bipolaire avec un état maniaque se maintenant même après l'état d'agitation aiguë. Après s'être positionnés sur la gestion du traitement antidépresseur qui était alors en place, les médecins étaient interrogés sur le traitement thymorégulateur qu'ils auront tendance à sélectionner en priorité pour prendre en charge un trouble bipolaire au cours d'un premier épisode maniaque.

Plus de la moitié des médecins répondants (59%) choisiront comme thymorégulateur de 1<sup>ère</sup> intention un **antipsychotique atypique**.

L'argument qui sera principalement avancé par ces psychiatres est celui de la **tolérance** et ce, sur plusieurs plans. La patiente étant assez jeune et donc le traitement très probablement prolongé, ils préféreront la classe des antipsychotiques au Lithium, en raison d'une meilleure tolérance **rénale** et **thyroïdienne** au long cours. En plus de cela, la patiente étant une femme en âge de procréer, ils favoriseront également les antipsychotiques par rapport au Lithium d'une part, et aux antiépileptiques d'autre part, et tout particulièrement à l'Acide Valproïque, en raison de leurs effets **tératogènes** et/ou de leur impact neuro-développemental.

Par ailleurs, la **note persécutive** observée au courant de l'épisode d'agitation aiguë aura très certainement incité de nombreux médecins à se tourner préférentiellement vers la classe des antipsychotiques afin d'avoir un impact direct sur les idées délirantes.



Enfin, un de ces psychiatres justifiera son choix en expliquant avoir pour habitude de « **traiter la manie comme un épisode psychotique** ». Son but sera donc le traitement de l'épisode lui-même et non pas forcément la mise en place d'un traitement préventif ; il proposera ainsi d'utiliser de l'Olanzapine, de la Risperidone voire même la Loxapine qui aura été prescrite pour la prise en charge de l'épisode d'agitation, le traitement, chez un patient n'ayant présenté qu'un seul épisode maniaque, ayant pour ce médecin vocation à être arrêté rapidement.

Parmi les médecins faisant le choix d'un antipsychotique, plus du tiers prescrira de l'**Aripiprazole**, pour les raisons déjà détaillées plus haut, en plus de son **efficacité thymorégulatrice** et de sa bonne **tolérance globale**.

Le tiers préférera introduire de la **Quétiapine**.

La grande majorité de ces médecins mettront essentiellement en avant la **rapidité de son effet thymorégulateur**, quitte pour certains à choisir cette molécule dans un premier temps, avant de réaliser un switch médicamenteux une fois la patiente stabilisée sur le plan de l'humeur.

Les psychiatres choisiront également la Quétiapine pour sa grande **modulabilité** et la **polyvalence de ses effets**, à la fois sédatrice, anxiolytique et anti-productive ; elle offre aussi la possibilité de prévenir le retour en phase dépressive en adaptant les dosages après obtention de l'euthymie, et cela, le temps de cerner le profil évolutif du trouble.

Enfin, sa bonne **tolérance** sera également citée et ce surtout sur le plan **neurologique** comparativement à d'autres antipsychotiques face à une patiente très jeune.

Un peu moins du quart de ces psychiatres choisiront quant à eux l'**Olanzapine** comme traitement thymorégulateur.

Sa **rapidité d'action** sera un argument de prescription et l'un de ces médecins avancera également que l'Olanzapine présente une **efficacité supérieure sur la phase maniaque** comparativement à d'autres molécules thymorégulatrices, telles que les antiépileptiques.

Enfin, un psychiatre indiquera qu'il aurait pu choisir la Risperidone si les éléments délirants avaient été plus marqués.

Ces éléments de mise en avant des antipsychotiques rejoignent les information méta-analytiques présentés précédemment(148).

Bien que cette molécule soit souvent critiquée pour sa mauvaise tolérance rénale et thyroïdienne, un tiers des médecins interrogés proposeront le **Lithium** en 1<sup>ère</sup> intention.

L'argument de son **efficacité thymorégulatrice** sera clairement le premier avancé. Plusieurs rappelleront qu'il s'agit de **la molécule de référence** dans le traitement du trouble bipolaire et insisteront sur le fait que c'est le thymorégulateur le plus efficace. Trois affirmeront que le Lithium est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention **recommandé** dans le trouble bipolaire. Effectivement recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne à la fois par l'AFPN(141) et la CANMAT(147), il ne s'agit cependant pas du seul. Nous y reviendrons un peu plus loin.

Etonnamment, le deuxième argument proposé concernant le choix du Lithium sera celui de **sa tolérance**. Certains psychiatres justifieront notamment ce choix par le fait qu'il s'agisse d'une *femme jeune*. Nous pouvons alors supposer que ces médecins craignent davantage le risque tératogène/neurodéveloppemental du Valproate par rapport à celui du Lithium (cette question sera plus approfondie dans une autre partie). D'autres argueront d'une meilleure tolérance par rapport aux antipsychotiques, sous-entendant certainement les effets indésirables **neurologiques et métaboliques**.

Enfin, deux psychiatres évoqueront la **diminution de la suicidalité**, chez une patiente, rappelons-le, ayant été hospitalisée à la suite d'une tentative de suicide ; le Lithium étant la seule molécule thymorégulatrice ayant pu prouver son efficacité anti-suicidaire(157–159).

Certains des psychiatres interrogés dans le cadre des entretiens individuels auront pu approfondir leurs explications et fournir des arguments supplémentaires pour avoir préféré le Lithium à d'autres molécules, dont les antiépileptiques. L'un d'eux précisera qu'un traitement par Carbamazépine ne s'impose pas dans cette situation clinique, en raison de l'absence de cycles rapides, profil évolutif sur lequel cette molécule se montrerait particulièrement efficace. Un autre rappellera que la Lamotrigine n'est pas efficace sur les « phases up », pour la prise en charge desquelles elle n'a effectivement pas l'AMM. Ce dernier avancera également le fait que l'Oxcarbazépine est moins recommandée (voir plus bas).

L'allégation sur l'efficacité de la Carbamazépine pour les situations de cycles rapides apparaît peu soutenue par la littérature et semble essentiellement prospérer sur le constat, avéré, de la moindre efficacité du Lithium en monothérapie dans ces circonstances, avec l'interrogation sur la place du Valproate, de la Carbamazépine, voire de leurs combinaisons avec le Lithium à des fins de potentialisation(147,160–162).

Deux psychiatres interrogés lors d'entretiens individuels mettront en avant le poids des antécédents personnels et familiaux dans cette situation. En cas d'antécédents familiaux de trouble bipolaire, le choix se tourne rapidement vers le Lithium, si l'histoire familiale évoquait plutôt des tableaux psychotiques ou la présence de symptômes moteurs (évocateurs d'une catatonie périodique selon la classification WKL), une possibilité serait l'association de Lithium et d'un antipsychotique. Du côté des antécédents personnels, si l'histoire clinique du patient contenait des éléments évocateurs d'épisodes anciens de manie, la molécule finale serait encore une fois le Lithium. A l'inverse, si les éléments

cliniques allaient plutôt dans le sens d'épisodes dépressifs, la Lamotrigine pourrait être envisagée comme traitement prophylactique, une fois l'épisode aigu actuel stabilisé.

Seuls quatre psychiatres proposeront en 1<sup>ère</sup> intention un **antiépileptique** devant ce tableau de manie pure, dont l'**Oxcarbazépine** dans la moitié des cas, en raison de son **efficacité anti-impulsive** ainsi que de son **effet inducteur enzymatique moins marqué** que dans le cas de la **Carbamazépine** qui elle, sera utilisée en raison de sa **bonne efficacité sur les états maniaques**.

A la vue de ces différents arguments, l'Oxcarbazépine semble en théorie être la « molécule idéale » pour le traitement du trouble bipolaire chez la femme jeune. Mieux tolérée sur les plans métabolique, neurologique et sexuel que les antipsychotiques, ne présentant pas d'effets secondaires rénaux et thyroïdiens au long cours comme le Lithium, pas d'effet tératogène comme le Valproate selon le site du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) (163) et bien qu'étant inducteur enzymatique comme sa cousine la Carbamazépine, son effet serait bien moins grand.

Nous sommes ainsi amenés à nous demander pour quelles raisons cette molécule n'est pas davantage prescrite dans cette indication. Manque d'habitude ? Efficacité moindre ?

Si nous nous tournons du côté des recommandations officielles concernant la prise en charge du trouble bipolaire, nous pouvons noter que l'Oxcarbazépine n'est recommandée qu'en 2<sup>ème</sup> ligne pour le traitement de la manie par l'AFPBN(141), et qu'elle n'est recommandée ni en 1<sup>ère</sup> ni en 2<sup>ème</sup> ligne par la CANMAT(147) dans cette indication. Ces instances se basant essentiellement sur les niveaux de preuves pondérés par le risque de chaque molécule afin de proposer des niveaux de recommandations, nous pouvons alors supposer que l'Oxcarbazépine n'a pas pu montrer une efficacité satisfaisante dans le traitement de la manie.

Selon les dernières recommandations de la WFSBP sur le traitement de la manie aiguë(164), les preuves des propriétés anti-maniaques de l'Oxcarbazépine ne sont pas convaincantes(162). Elles citent par ailleurs la revue de Popova et al. qui conclurait que l'Oxcarbazépine pourrait être utile dans le traitement des symptômes maniaques(165). Cependant, la WFSBP souligne que cette étude porte sur plusieurs essais de petite taille, manquant de puissance et non contrôlés par placebo, raison pour laquelle elle précise que des preuves plus concluantes sont manquantes.

Récemment, le réseau *Pharmacopsy Alsace* par l'une de ses lettres mensuelles avait mis en avant la pertinence du recours à l'Oxcarbazépine comparativement à la Carbamazépine en rappelant que l'Oxcarbazépine tend à s'imposer comme une alternative à la Carbamazépine dans le traitement de la manie aiguë et dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire, y compris dans le trouble schizo-affectif(166). Si la tolérance de l'Oxcarbazépine apparaît plus grande, il convient néanmoins de clarifier l'impact thymique éventuellement iatrogène de ces substances. Alors que la Carbamazépine n'apparaît que rarement associée à des troubles centraux (agitation, confusion), l'Oxcarbazépine est décrite comme induisant fréquemment (1 cas sur 100 expositions) des symptômes thymiques à type d'instabilité émotionnelle, de dépression ou d'apathie (monographies ANSM).

Notons enfin que dans la méta-analyse de Cipriani et al. (148), l'Oxcarbazépine n'est pas intégrée à l'évaluation, mais la Carbamazépine apparaît comme le premier des thymorégulateurs en termes d'acceptabilité/efficacité derrière trois antipsychotiques : la Risperidone, l'Olanzapine et l'Halopéridol.

### ➔ **Comparaison à la revue de la littérature**

Si nous prenons le temps de revenir sur les chiffres de l'étude observationnelle de l'équipe de Samalin sur les pratiques de prescription dans le trouble bipolaire(33), nous pouvons retrouver certaines similarités avec les résultats de notre étude, mais également de grandes différences.

En effet, dans les tableaux cliniques avec composante psychotique associée, comme cela était le cas dans notre questionnaire, une proportion quasi égale de psychiatres auront choisi en priorité un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération (57,5% dans l'étude de Samalin et al., contre 59% dans notre étude). Néanmoins, au sein de cette classe, le choix spécifique de la molécule diffère grandement. Si plus de 80% choisissaient l'*Olanzapine* dans l'étude de 2011, cette molécule sera la moins sollicitée dans la nôtre (22%). L'*Aripiprazole*, prescrite par 37% des psychiatres de notre étude, ne l'avait été que par 2% des psychiatres de l'étude de Samalin. Enfin, la Quétiapine qui aura été choisie par près du tiers des médecins de notre étude, n'apparaît pas du tout dans les résultats de 2011. On notera néanmoins que cette étude a eu lieu l'année même de la commercialisation de la Quétiapine (Xeroquel®) en France, ce qui peut expliquer son absence dans les prescriptions des psychiatres au moment de l'étude.

Du côté des autres classes médicamenteuses, la prescription de Lithium qui atteignait difficilement les 3,5% dans l'étude Samalin et al. sera presque multipliée par dix dans celle-ci.

Enfin, une proportion similaire de psychiatres se seront décidés pour un antiépileptique dans les deux études (6% en 2011, contre 8,7%).

Presque le quart des psychiatres interrogés par l'équipe de Samalin associaient un AP2G avec un antiépileptique, proposition qu'on ne retrouvera pas du tout dans le cadre de notre questionnaire.

On rappellera qu'en l'absence de symptômes psychotiques, le choix de la moitié des psychiatres interrogés au cours de l'étude observationnelle de 2011 se portait sur un antiépileptique régulateur de l'humeur, et principalement sur le *Valproate*.

Il aurait été intéressant d'interroger également les psychiatres de notre étude sur un cas similaire mais sans éléments psychotiques, afin de comparer les attitudes médicamenteuses. En effet, si l'étude de Samalin a montré une nette différence des classes prescrites en fonction de la présence ou non de symptômes psychotiques dans le tableau clinique, il faut noter que la question était alors posée de façon directe aux médecins interrogés dont l'attention était donc immédiatement portée sur cette

subtilité clinique. Ainsi, ils auront pu prendre en compte de façon consciente cette nuance et y adapter leurs prescriptions. Dans le cadre de cas cliniques tels que nous l'avons proposé, la nuance est intégrée dans l'ensemble de la description, et les médecins répondants auront alors adapté leur réflexion en fonction des éléments qu'ils auront eux-mêmes jugés les plus pertinents.

## → Recommandations

### Ce qu'en dit l'AFPBN...

Avant d'entrer dans les détails des recommandations et des niveaux de preuves, l'AFPBN(141) propose une liste regroupant l'ensemble des molécules ou thérapeutiques ayant un effet anti-maniaque à la phase aiguë d'un trouble bipolaire, présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- Lithium (Li) ;
- Anticonvulsivants (AC) : Carbamazépine, Oxcarbazépine, Valproate, Valpromide ;
- Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) : Amisulpride, Aripiprazole, Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Rispéridone ;
- Antipsychotiques de première génération (AP1G) : Halopéridol, Loxapine ;
- Électroconvulsivothérapie (ECT).

Dans le cas d'un 1<sup>er</sup> épisode ou chez les patients non traités par Stabilisateur de l'Humeur, l'AFPBN précise que le choix de la molécule va dépendre de la forme clinique.

Ainsi, en cas de **manie**, les experts recommandent d'envisager en premier lieu une *monothérapie par Lithium, par anticonvulsivants ou par AP2G*, ou bien une *bithérapie d'emblée* de 2 stabilisateurs de l'humeur anti-maniaques (Li + AP2G, AC + AP2G, Li + AC).

Dans le cas particulier correspondant au tableau présenté dans notre questionnaire, à savoir les cas de **manie avec caractéristiques psychotiques**, l'AFPBN recommande l'usage d'un AP2G en *monothérapie* ou en *bithérapie* d'emblée avec un autre stabilisateur de l'humeur anti-maniaque (AP2G + AC ou AP2G + Li).

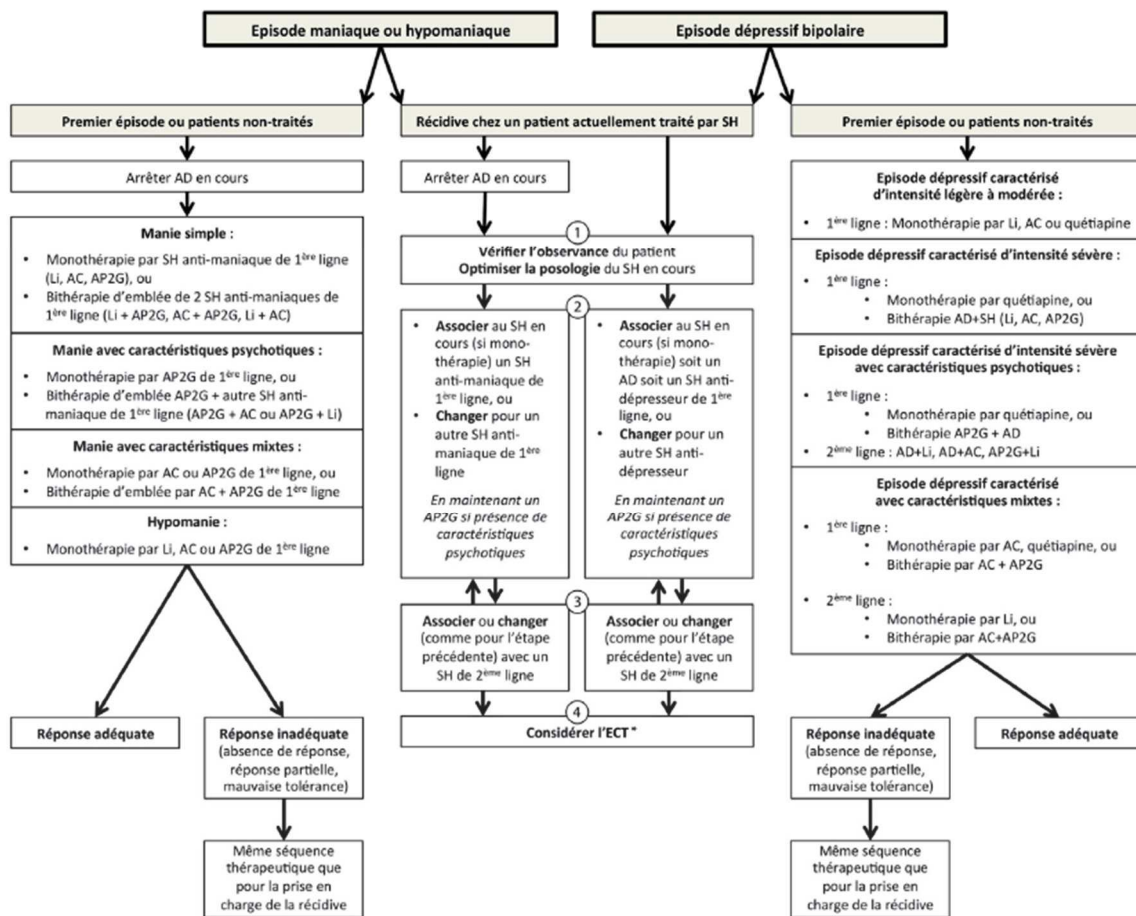
De façon plus spécifique, l'AFPBN propose un tableau des molécules les plus recommandées en 1<sup>ère</sup> puis en 2<sup>ème</sup> ligne dans la manie et l'hypomanie, dans lequel elles sont listées en fonction de leur effet anti-maniaque.

	Manie	Hypomanie
<b>1<sup>re</sup> ligne</b>	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, <b>quétiapine</b> , rispéridone ECT	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, <b>quétiapine</b> , rispéridone
<b>2<sup>e</sup> ligne</b>	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine AP1G : <b>halopéridol</b> , <b>loxapine</b>	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride AP1G : <b>halopéridol</b>

Tableau n°3 : Molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie et de l'hypomanie - AFPBN(141).

Finalement, elle présente dans ses recommandations un algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies et séquences thérapeutiques recommandées lors d'un épisode maniaque ou hypomaniaque.





\*: ECT en 1<sup>ère</sup> intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédent de réponse. Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : AD contre-indiqués (même en association avec un SH).

AC : anti-convulsivant ; AD : anti-dépresseur ; AP2G : anti-psychotique de deuxième génération ; ECT : électro-convulsivo-thérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur

Figure n°7 : Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique - AFPBN(141).

### Ce qu'en dit la CANMAT...

De son côté, la société savante canadienne(147) recommande que pour tous patients (qu'ils ne soient pas encore traités ou recevant un traitement n'étant pas de 1<sup>ère</sup> ligne), la prise en charge devrait être initiée avec une monothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne ou une combinaison de traitements.

Dans le cadre d'une **monothérapie**, la CANMAT recommande l'usage en 1<sup>ère</sup> ligne des molécules suivantes (pour celles commercialisées en France) : le *Lithium*, la *Quétiapine*, le *Divalproate de sodium* (Depakote® ; extrapolable au Valpromide/Depamide® en France), l'*Aripiprazole*, la *Risperidone*/*Palipéridone*. Selon elle, l'ensemble de ces molécules a montré une efficacité équivalente. Néanmoins, à l'instar de l'AFPBN, elle précise que le choix de la molécule dépendra également des caractéristiques cliniques. Ainsi, si elle considère que les molécules proposées plus haut devraient être essayées en priorité, il est possible de prescrire une molécule positionnée plus bas dans la liste des recommandations en fonction de la présence de raisons spécifiques au patient. Par exemple, toujours selon la CANMAT, le Lithium devrait être considéré en 1<sup>ère</sup> intention dans la manie aiguë, sauf s'il y a des raisons spécifiques de ne pas le faire, tels que des éléments mixtes, une comorbidité addictive ou un antécédent de non-réponse au Lithium.

Par ailleurs, bien que la *Carbamazépine*, l'*Olanzapine* et l'*Halopéridol* ont pu prouver une efficacité anti-maniaque équivalente aux molécules citées plus haut, la CANMAT a fait le choix de les rétrograder en molécules de 2<sup>ème</sup> ligne en raison de leurs profils de tolérance et de sécurité.

De la même manière que l'AFPBN, la CANMAT considère également comme licite l'emploi d'une bithérapie d'emblée dans les formes les plus sévères d'épisodes maniaques.

Elle précise ainsi que les stratégies associant un antipsychotique atypique comme la *Quétiapine*, l'*Aripiprazole* ou la *Risperidone* avec le *Lithium* ou le *Divalproate de sodium* (Depakote® ; extrapolable au Valpromide/Depamide® en France) sont aussi recommandées en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et ce, avec une efficacité supérieure à une monothérapie de Lithium ou de Valproate et dérivés dans ces formes plus sévères.

### Ce qu'en dit la WFSBP...

De son côté, dans ses dernières recommandations sur la prise en charge de la manie aiguë, la WFSBP(164) propose de faire le point sur les données actuelles pour chaque molécule anti-maniaque.

- **Lithium** : Le Lithium est classé au niveau de preuves le plus élevé concernant son efficacité anti-maniaque. Son efficacité pourrait être plus prononcée dans la manie pure comparativement à la manie avec des éléments dépressifs associés. Cependant, l'association de son délai d'action retardé et ses faibles propriétés sédatives rend souvent nécessaire de le combiner avec un agent tranquillisant à l'initiation du traitement. C'est pour cette raison, que selon la WFSBP, son niveau de recommandation est abaissé pour son usage en monothérapie en phase aiguë. Si l'anticipation d'un traitement de maintien entre en considération dans la prise en charge de la phase aiguë, alors le Lithium en monothérapie ou en association peut être recommandé en 1<sup>ère</sup> intention même à une étape précoce de l'évolution.
- **Carbamazépine** : Pareillement au Lithium, l'efficacité anti-maniaque de la Carbamazépine est classée au plus haut niveau de preuves. Les problèmes principaux de l'utilisation de cette molécule sont une mauvaise tolérance dans les cas de titration rapide ainsi que ses interactions potentielles avec de nombreux traitements psychotropes et non psychotropes, dont les contraceptifs. Son profil inducteur enzymatique la relègue donc à un niveau de recommandation plus bas.
- **Valproate** : L'efficacité anti-maniaque du Valproate peut être classée au plus haut niveau de preuves avec des tailles d'effet comparables pour la manie pure (avec ou sans symptômes psychotiques) et la manie associée à des éléments dépressifs. La marge thérapeutique du Valproate est assez grande, autorisant ainsi une titration rapide

(contrairement à la Carbamazépine) donc un délai d'action raccourci. Le Valproate n'est pas adapté à certains antécédents médicaux, comme les pathologies hépatiques ou en association à certains traitements comme la Warfarine. Cela étant, ces conditions pouvant être facilement contrôlées en pratique clinique, le Valproate peut être recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne pour la prise en charge de la manie aiguë. En revanche, une attention particulière doit être apportée à son utilisation chez les femmes en âge de procréer, non seulement en raison de sa tératogénicité et du haut risque de retard de développement mais également à cause de l'augmentation supposée du risque de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Toutes ces raisons font que le Valproate est rétrogradé à un niveau de recommandation plus bas chez la femme jeune.

- **Oxcarbazépine** : Comme nous l'aurons déjà vu plus haut, les preuves de l'efficacité anti-maniaque de l'Oxcarbazépine ne sont pas convaincantes, même si une revue de plusieurs petits essais cliniques conclurait à la potentielle utilité de l'Oxcarbazépine dans le traitement des symptômes maniaques. L'absence de preuves plus concluantes aura donc poussé la WFSBP à classer cette molécule à un niveau bas de recommandation pour le traitement de la manie. Elle note cependant qu'en raison de la ressemblance chimique avec la Carbamazépine, il est souvent supposé que l'Oxcarbazépine pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant bien répondu à la Carbamazépine dans le passé mais qui n'auront pu poursuivre le traitement pour des raisons de tolérance ou d'interactions médicamenteuses. La WFSBP rappelle que l'Oxcarbazépine peut également présenter des problèmes d'interactions ou de tolérance, mais à un degré moindre que la Carbamazépine. Néanmoins, le risque d'hyponatémie serait plus important avec l'Oxcarbazépine.
- **Aripiprazole** : Selon les preuves disponibles, l'Aripiprazole remplit les critères du plus haut niveau de preuves en ce qui concerne son efficacité anti-maniaque, avec des sous-analyses

soutenant également son efficacité dans les états mixtes ou dysphoriques, ainsi que dans la manie avec symptômes psychotiques. Ces données associées à son bon profil de tolérance font que la WFSBP a classé l'Aripiprazole au plus haut niveau de recommandation.

- **Olanzapine** : L'efficacité anti-maniaque de l'Olanzapine est au même niveau que l'Aripiprazole, mais sa mauvaise tolérance métabolique fait qu'elle est classée à un niveau inférieur de recommandation par la WFSBP (tout comme la CANMAT).
  
- **Quétiapine** : Selon les données, l'efficacité anti-maniaque de la Quétiapine peut être classée au plus haut niveau. Cependant, la WFSBP a choisi de la noter à un niveau plus faible de recommandation pour deux raisons : en comparaison directe, elle apparaîtrait comme moins efficace que l'Halopéridol, et il y a un manque de données soutenant son utilisation dans les états mixtes. A cela, on pourra ajouter les problèmes de mauvaise tolérance métabolique dans le cas où la Quétiapine serait choisie comme traitement de maintenance.
  
- **Risperidone** : Comme les autres AP2G cités, la Risperidone est classée au plus haut niveau de preuves concernant son efficacité anti-maniaque. Le surdosage en Risperidone devrait être évité en raison du risque de symptômes extrapyramidaux et de l'élévation de la prolactine. La WFSBP la classe au 1<sup>er</sup> niveau de recommandation. Il y aurait des preuves de sa bonne efficacité dans la manie sévère avec symptômes psychotiques, mais seulement des données limitées soutenant son utilisation dans les états mixtes.

Selon la WFSBP, la manie psychotique ayant été très peu étudiée dans les essais cliniques, les recommandations concernant les traitements sont basées essentiellement sur des critères déductifs.

Néanmoins, l'analyse post-hoc d'études de phase III sur l'Olanzapine et la Risperidone (pour les traitements commercialisés en France) a montré des taux de réponse similaires dans la manie psychotique et la manie non psychotique.

#### **6. Adaptation du traitement de fond d'un trouble bipolaire face à un épisode mixte sans rupture thérapeutique**

Dans la question suivante, la patiente est réhospitalisée quelques années plus tard en raison d'une nouvelle décompensation qui se présente cette fois-ci sous une forme mixte, associant, à un tableau majoritairement maniaque, des éléments dépressifs.

Afin d'éliminer d'emblée l'hypothèse d'une décompensation sur rupture thérapeutique, il était précisé aux médecins que le traitement précédent avait alors été remis en place à l'admission, sans succès. L'objectif de cette question était ainsi d'interroger ces médecins sur l'adaptation thérapeutique qu'ils auront tendance à proposer devant une clinique mixte chez une patiente connue et traitée pour un trouble bipolaire.

Selon le traitement qui était alors en place, certains psychiatres choisiront d'y associer une nouvelle molécule, d'autres préféreront remplacer l'ancienne, quelques-uns enfin, décideront de maintenir l'ancien traitement à posologies plus élevées.

#### **→ Ajout d'une molécule**

Ainsi, parmi l'ensemble des médecins répondants, 41% feront le choix d'**ajouter une nouvelle molécule** tout en maintenant le traitement initial.

En cas d'adaptation du traitement de fond devant un épisode mixte, très peu de médecins vont retirer le **Lithium** ; la plupart vont chercher à le potentialiser par un autre thymorégulateur. En effet, sur 15

prescriptions de Lithium, seuls deux médecins vont **l'arrêter**. Onze vont **le potentialiser**, un va le pousser à **posologie maximale** et un va **retirer l'antidépresseur** qui lui était encore associé, et qui pourrait favoriser l'état mixte.

Dans le cas d'une potentialisation du Lithium, la quasi-totalité des psychiatres le feront avec un **antipsychotique** (10/11). Le onzième proposera d'introduire de l'**Oxazépam** pour tenter d'atténuer l'épisode maniaque en cours, et ce avant de remettre en cause le thymorégulateur. L'antipsychotique le plus fréquemment proposé pour potentialiser le Lithium sera la **Quétiapine** (6/10). Les arguments avancés pour le choix de cette molécule sont sa bonne efficacité dans l'état mixte, la modulabilité de ses posologies, son effet sédatif à la fois intéressant pour améliorer le sommeil, dont la stabilisation est d'importance majeure dans la prise en charge du trouble bipolaire, mais également utilisable en journée à visée anxiolytique. L'**Olanzapine** pourra également être prescrite car considérée comme plus efficace et sédatrice que l'Aripiprazole, et permettant une augmentation plus rapide des doses comparativement à la Quétiapine.

L'usage de la Quétiapine a été associé à l'utilisation de doses hors AMM (> 800mg/j) dans cette indication des épisodes mixtes(167). Ces doses plus élevées peuvent être liées à la difficulté connue de traiter ces états et au fait que, comparativement aux états maniaques et dépressifs de la bipolarité, les épisodes mixtes exposent généralement à une plus grande irritabilité et davantage de tentatives de suicide(167). Les essais contrôlés sur la Quétiapine dans le trouble bipolaire conduisant régulièrement à l'exclusion des épisodes mixtes, il serait pertinent à l'avenir de voir si ces doses supérieures à 800mg/j, guidées par du monitoring plasmatique, permettraient d'établir les concentrations plasmatiques nécessaires à la stabilisation de ces états sous cet antipsychotique.

Dans le cas de l'apparition d'un état mixte sous antipsychotique, le choix de la potentialisation est bien moins fréquent. Seules 6 des 27 prescriptions d'antipsychotiques seront **potentialisées**, dans les deux tiers des cas par du **Lithium**. Une le sera par de l'**Oxcarbazépine**, choisie car non tératogène (comparativement au Lithium possiblement) et plutôt que de la Carbamazépine afin d'éviter

d'éventuels effets secondaires hématologiques. La dernière le sera par un **IRSNa**, le médecin en question ayant pour habitude de traiter l'état mixte avec une association d'antipsychotique (thymorégulateur et efficace sur la manie) et d'antidépresseur (efficace sur les éléments dépressifs).

Il convient cependant de rappeler à ce niveau que les recommandations de l'AFPBN(141) formalisent les conseils suivants au sujet de la prescription d'antidépresseurs dans la dépression bipolaire :

- Ils sont contre-indiqués en monothérapie et en associant avec un thymorégulateur : dans l'épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes et en cas de trouble bipolaire avec cycle rapide ;
- Ils sont déconseillés chez les patients avec antécédents de virage de l'humeur sous antidépresseurs.

Enfin, deux des quatre prescriptions d'**antiépileptiques** seront **potentialisées**, et cette fois-ci uniquement par des **antipsychotiques**. L'argument de l'éventualité d'une grossesse sera alors avancé.

#### ➔ **Changement de molécule**

Cinquante-deux pourcents des médecins répondeurs préféreront réaliser un **changement de molécule thymorégulatrice**.

Dans le cas de l'apparition d'un état mixte chez un patient bipolaire traité par **antipsychotique**, l'adaptation thérapeutique la plus fréquente est le changement de molécule. En effet, sur les 27 prescriptions d'antipsychotiques, les trois quarts (74%) seront **remplacées par une nouvelle molécule**, et dans les deux tiers des cas (60%), par du **Lithium**. L'argument principal qui motivera ce choix est **l'efficacité supérieure** du vieux thymorégulateur qui sera encore une fois qualifié par certains comme le **traitement de référence** du trouble bipolaire, maintenant considéré comme avéré dans ce cas. Comme le souligne un des médecins répondeurs, les tableaux cliniques mixtes sont souvent hautement



suicidogènes, ce qui constitue un argument supplémentaire pour le Lithium, en raison de son efficacité connue sur la **suicidalité** (voir précédemment). Certains psychiatres évoqueront l'aspect de la **tolérance**, à la fois dans l'épisode aigu, mais également à long terme du Lithium, qui permettra **d'éviter des associations lourdes de psychotropes**, ainsi que **l'introduction d'un antiépileptique chez une femme jeune**. Derrière cet argument se profile très certainement l'idée du Valproate, thymorégulateur très efficace certes, mais connu pour sa tératogénicité et son impact neurodéveloppemental qui lui imposent des règles de prescriptions très strictes chez la femme en âge de procréer.

Dans un quart des cas, le traitement antipsychotique prescrit initialement sera remplacé par une **molécule de la même classe**. Il s'agira systématiquement d'un **antipsychotique de 2<sup>nde</sup> génération**. Ces molécules seront choisies dans cette indication pour leur **efficacité**, leur **rapidité d'action** ainsi que pour **éviter l'introduction d'un antiépileptique ou de Lithium chez une femme jeune**. L'un des médecins précisera que le but du switch sera de tenter une molécule de la même classe, mais présentant un profil d'action différent. Au sein de cette classe, le choix se portera de façon égale sur **l'Olanzapine**, la **Quétiapine** et **l'Aripiprazole**. On remarque ainsi qu'il s'agit là des trois molécules antipsychotiques les plus souvent prescrites à visée thymorégulatrice. Si l'on peut aisément comprendre pourquoi la Clozapine ne figure pas parmi les plus sollicitées en raison de la surveillance contraignante qu'exigent ses effets secondaires hématologiques, on peut cependant interroger la place de la **Rispéridone** dans cette indication. En effet, cette molécule possède également des caractéristiques thymorégulatrices, mais est par ailleurs bien mieux tolérée sur le plan métabolique que la Quétiapine ou l'Olanzapine. Serait-ce pour ses effets extra-pyramidaux plus marqués ainsi que pour sa moins bonne tolérance sexuelle qu'elle figurera derrière les deux molécules sus-citées ?

Certains des médecins choisissant de réaliser un switch d'antipsychotique devant l'apparition d'un état mixte préciseront que ce sera dans le but, à terme, de le remplacer par du Lithium et ce notamment en raison d'une meilleure tolérance au long cours. Le choix de l'essai d'un autre antipsychotique dans

l'intervalle est justifié par leur plus grande rapidité d'action par rapport au Lithium, dont le délai de début d'effet est connu pour être important.

Ainsi, en termes de rapidité d'action les antipsychotiques tels que l'Halopéridol, l'Olanzapine et la Risperidone présentent généralement un début d'action (indépendamment de l'atteinte des concentrations plasmatiques stables à 5 demi-vies) en 2 à 6 jours, tandis que le Lithium, dont la durée d'introduction liée à sa titration est augmentée, ne serait efficace cliniquement que dans un délai situé autour de 6 à 10 jours(168).

Dans un cas seulement, le traitement initial par antipsychotique sera remplacé par un **antiépileptique** sans précision. Cette proposition sera notamment justifiée par la **caractéristique mixte** du tableau présenté.

Enfin, deux des quatre prescriptions d'antiépileptiques seront **remplacées par une molécule**, dans un cas par du Lithium, dans le deuxième par une autre molécule antiépileptique.

Dans le cadre de la prise en charge d'un épisode avec caractéristiques mixtes, l'AFPBN(141) recommande fortement d'éviter l'usage des antidépresseurs, et ce, même en association avec une molécule stabilisatrice de l'humeur (voir les contre-indications évoquées précédemment). Selon elle, il faut préférentiellement envisager une monothérapie par anticonvulsivant ou par AP2G, voire d'emblée une bithérapie associant ces deux classes.

Dans ses dernières recommandations, la CANMAT(147) nous informe que les symptômes dépressifs s'associent à la manie dans 10 à 30% des cas et que les études suggèreraient que les éléments mixtes sont indicatifs d'une évolution plus sévère et plus handicapante, ainsi que d'un taux plus élevé de

suicides. Selon elle, les données scientifiques soutiendraient l'utilisation préférentielle des antipsychotiques atypiques et du Divalproex (Valproate et dérivés en France) dans les cas d'états mixtes.

Elle semble en cela rejointe en partie par la WFSBP, qui dans ses recommandations sur la prise en charge de la manie aiguë(164), souligne que plusieurs études indiqueraient que le Valproate, la Carbamazépine, l'Olanzapine et la Risperidone pourraient être plus efficaces que le Lithium chez les patients présentant des états mixtes.

De façon plus détaillée concernant le choix de l'antipsychotique, la société canadienne(147) relève que les AP2G tels que l'Aripiprazole et l'Olanzapine (pour les antipsychotiques commercialisés en France) auraient montré une efficacité équivalente dans le traitement des symptômes maniaques, à la fois de la manie pure et de la manie mixte. La WFSBP(164) de son côté retrouve encore une fois des données similaires et note que des analyses post-hoc d'études de phase III sur l'Olanzapine et l'Aripiprazole (toujours pour les antipsychotiques disponibles en France) démontreraient une efficacité comparable pour le traitement de la manie avec éléments mixtes et celui de la manie pure ; et selon ses recommandations spécifiques sur la prise en charge des états mixtes(169) datant de 2018, l'Olanzapine serait l'AP2G qui présente les meilleures preuves d'efficacité.

Si l'on met les résultats de cette question en perspective avec les recommandations officielles, certaines interrogations se soulèvent. En effet, si l'on comprend aisément pourquoi l'une des molécules les plus efficaces sur les états mixtes, le Valproate, n'a pas été proposée une seule fois dans cette situation clinique concernant une femme en âge de procréer, le nombre élevé de prescriptions de Lithium interpelle. La plupart des recommandations s'accordent à dire que le vieux thymorégulateur ne présente pas la meilleure efficacité sur la manie avec éléments dépressifs, contrairement à sa très bonne efficacité sur la manie pure. Ainsi comment pouvons-nous expliquer cet

engouement pour le Lithium ? Est-ce une question d'habitude ? D'attribution erronée de propriétés ? D'expérience clinique personnelle ? En effet, si un psychiatre donné aura personnellement assisté à de nombreuses reprises à l'efficacité du Lithium sur de tels tableaux, pourrions-nous juger étonnant le fait qu'il pérennise cette habitude ? Par ailleurs, le statut de « molécule de référence du trouble bipolaire », qui semble très présent dans cet « inconscient médical collectif », joue-t-il également une part dans cette décision ? Ainsi, devant l'échec d'une première molécule, le choix se tournerait-il plus facilement, et ce quelle que soit la forme clinique, vers cette fameuse molécule de référence.

Sans doute que les indications françaises du Valproate et de ses dérivés et de la Carbamazépine, mentionnant, indépendamment de l'indication précise, que ces traitements sont prescriptibles uniquement chez des patients présentant « une résistance relative » ou encore « des contre-indications ou une intolérance au Lithium », ont contribué à l'image du Lithium comme *Gold standard* indéboulonnable, quelle que soit l'indication précise dans la nébuleuse de la bipolarité.

### **7. Adaptation du traitement de fond d'un trouble bipolaire face à un projet de grossesse**

Dans la prise en charge des troubles psychiatriques, la difficulté n'est pas seulement de trouver le traitement le plus efficace sur les symptômes présentés par le patient (comme nous l'aurons vu plus haut), mais également de faire en sorte que ce traitement soit adapté au profil du patient lui-même. Et là repose la classique balance bénéfices/risques qui doit « peser » sur toute prescription médicale, nous contraignant parfois à faire le choix d'un traitement moins efficace au vu de la clinique ou au contraire à prendre le risque d'effets secondaires malheureux, le risque lié à la maladie elle-même nous apparaissant plus important.

C'est ainsi que dans la dernière question de ce cas, la patiente alors enfin stabilisée sur le plan de l'humeur informe son psychiatre de son désir de grossesse. Il aura déjà été évoqué à maintes reprises que bon nombre des traitements utilisés dans le trouble bipolaire présentent des effets secondaires pouvant contre-indiquer de façon quasi absolue leur usage chez la femme en âge de procréer. Les

psychiatres ayant accepté de répondre à notre questionnaire étaient ainsi interrogés sur leur gestion de cette problématique particulière qui demeure très fréquente en pratique clinique.

Du grec ancien « **τέρατος** » (*tératos*) signifiant « monstre » et « **γένος** » (*génos*) signifiant « origine », le terme **tératogène** qualifie une substance qui engendre un développement anormal de l'embryon ou du fœtus pouvant de ce fait conduire à des malformations.

Si ce n'est pas le seul risque à surveiller dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse d'une femme susceptible d'être enceinte, il s'agit néanmoins du plus redouté.

### → Lithium

L'on pourrait penser que la plupart des psychiatres feraient le choix d'arrêter le **Lithium** dans le cas d'un projet de grossesse. En réalité, la moitié d'entre eux décideront finalement de **le maintenir** (dans le cadre d'une monothérapie ou d'une association), la plupart en proposant cependant une **augmentation des contrôles**. Cette proposition va dans le sens des dernières recommandations de la CANMAT(147) qui soulignent que chaque grossesse doit être suivie de façon rapprochée et que les examens complémentaires appropriés (par exemple, les échographies fœtales dans les cas d'utilisation de Lithium au 1<sup>er</sup> trimestre) doivent être réalisés.

Concernant le Lithium, certains médecins interrogés préféreront d'ailleurs même retirer l'antipsychotique d'une association antipsychotique + Lithium et laisser en place le Lithium en monothérapie, arguant du fait qu'une monothérapie est plus simple à gérer et que les effets tératogènes du Lithium sont connus.

Les médecins qui feront le choix de laisser en place le Lithium considèrent qu'il est **souvent plus délétère de risquer une décompensation thymique** plutôt que de maintenir un traitement par Lithium efficace, quand bien même il pourrait causer des malformations fœtales. Un des médecins interrogés dans le cadre des entretiens individuels appuiera d'ailleurs cette position par des statistiques de risque. Selon lui, le **risque absolu de malformations fœtales est faible**, ainsi, la probabilité d'IVG l'est

également ; alors que le risque de rechute thymique à l'arrêt du Lithium serait de 70%. Il ajoutera que des échocardiographies fœtales de contrôle sont en plus possibles en cas de grossesse sous Lithium, et sera rejoint sur ce point par un autre médecin interviewé, qui précisera que les malformations fœtales dues au Lithium sont à la fois **connues, diagnosticables et traitables**.

Ces médecins semblent ainsi reprendre la position soutenue par la WFSBP dans ses recommandations sur la prise en charge au long cours du trouble bipolaire(170) et qui soulève que l'effet tératogène du Lithium va rarement faire obstacle à l'introduction d'un traitement par Lithium. Dans ses recommandations, la WFSBP propose comme possible explication le fait que le risque soit bien décrit et relativement faible en termes absolus. Elle soutient ainsi que les dysplasies cardiaques potentielles peuvent de nos jours être détectées assez tôt par les échographies de routine et sont traitables *in utero* et en ce sens, elle maintient que l'arrêt du Lithium durant la grossesse n'est pas forcément justifié par la balance bénéfices/risques.

Quarante pourcents des médecins répondants feront le choix d'**arrêter totalement le Lithium** et, selon qu'il était en monothérapie ou au sein d'une association, de le remplacer ou de laisser en place une autre molécule thymorégulatrice. La classe la plus souvent sollicitée dans ces cas-là est celle des **antipsychotiques** (70%). Bien plus rarement, le relais se fera vers un **antiépileptique**. Il est cependant intéressant de noter qu'il s'agira alors systématiquement de la **Lamotrigine**, connue pour son profil sécuritaire au cours de la grossesse.

Enfin, deux des 46 médecins répondants tiendront une **position intermédiaire**. Dans le cadre d'un projet de grossesse, et non d'une découverte de grossesse sous traitement, ils proposeront de programmer un **arrêt temporaire du Lithium au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse** uniquement, et de maintenir le traitement par Quétiapine qui y était alors déjà associé. Les effets néfastes possibles du Lithium sur le fœtus étant essentiellement liés au risque de malformations cardiaques, le risque

n'intervient de ce fait qu'**au moment de l'organogénèse cardiaque**, donc au courant du 1<sup>er</sup> trimestre.

L'objectif sera alors de réintroduire le Lithium à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre.

L'un de ces médecins poursuivra d'ailleurs ce raisonnement plus loin et proposera **une diminution des posologies de Quétiapine durant les 3 derniers mois** avec cette fois-ci, le maintien du Lithium à dose efficace. En effet, concernant les effets néfastes potentiels de l'antipsychotique, ceux-ci interviennent essentiellement **au moment de l'accouchement et de l'accueil du nouveau-né**, la molécule pouvant provoquer la survenue chez le bébé d'une sédation, d'effets atropiniques et/ou extrapyramidaux.

Un dernier médecin préférera, quant à lui, **recommander à la patiente de repousser le projet de grossesse** de quelques mois, estimant le **risque de décompensation** du péri-partum encore **trop important**, et ce, même sous traitement (ce médecin avait alors prescrit une potentialisation Quétiapine + Lithium).

#### → Antipsychotiques

Avant l'annonce du projet de grossesse, 26 prescriptions sur les 46 étaient constituées d'un **antipsychotique, seul ou en association**. Lorsqu'ils sont interrogés sur une potentielle adaptation thérapeutique compatible avec la grossesse, les deux tiers des médecins qui avaient intégré un antipsychotique au traitement du trouble bipolaire, feront le choix de **maintenir cette molécule**, dont l'un d'entre eux précisera qu'il envisagera néanmoins d'en diminuer la posologie. Parmi eux, six psychiatres qui avaient prescrit de la **Quétiapine**, de l'**Aripiprazole** ou de l'**Olanzapine**, associés ou non à un antiépileptique type **Oxcarbazépine** ou **Lamotrigine**, considéreront notamment que **leur traitement n'était pas tératogène**.

Sur les 15 associations d'un **antipsychotique avec du Lithium**, quatre médecins maintiendront leur **traitement inchangé**, trois autres choisiront d'**arrêter les deux molécules** dont l'un d'entre eux les remplacera par un autre antipsychotique seul. Deux médecins feront le choix peut-être plus

surprenant de **retirer l'antipsychotique et de laisser en place une monothérapie de Lithium**. Deux autres, au contraire, préféreront **arrêter uniquement le Lithium** dont un le remplacera par de la Lamotrigine<sup>21</sup> afin de potentialiser l'effet de l'antipsychotique laissé en place. Un psychiatre proposera un choix intermédiaire en maintenant l'association avec une potentielle **diminution de la posologie du Lithium**. Deux médecins choisiront d'**adapter le traitement au terme de la grossesse** tout en conservant les mêmes molécules. Le dernier enfin, est le psychiatre déjà cité plus haut, qui conseillera à la patiente de **repousser le projet** et voudra alors laisser le traitement tel quel.

Un psychiatre avec plus de 30 ans de pratique qui avait choisi de traiter l'épisode mixte avec un antipsychotique et un antidépresseur type IRSNa proposera une adaptation moins commune, d'une part en **retirant l'antidépresseur**, et d'autre part, si le maintien de l'antipsychotique s'avère nécessaire, en le remplaçant par un des plus vieux psychotropes, la **Chlorpromazine**, à savoir le premier antipsychotique. C'est justement sur l'ancienneté de la molécule que reposera son raisonnement, celle-ci offrant ainsi un des « **meilleurs reculs possibles** » sur les **effets indésirables** du médicament, dont sa tératogénicité. En effet, selon le site internet du CRAT(163), « les données publiées chez les femmes exposées à la Chlorpromazine au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes, et son recul d'usage est important ».

Cette proposition de switch vers la Chlorpromazine est intéressante car elle illustre en réalité une mauvaise compréhension des informations disponibles sur la grossesse, qui a été relayée pendant longtemps et sur de nombreux supports pédagogiques, pouvant faire office de « recommandations », malheureusement erronées. Ainsi, il était régulièrement mis en avant que les thérapeutiques les plus anciennes sont les mieux évaluées : Chlorpromazine pour les antipsychotiques, ou encore tricycliques pour les antidépresseurs. Cette présentation des choses occulte une réalité plus subtile et indispensable à connaître : les thérapeutiques les plus anciennes sont certes mieux connues et donc

---

<sup>21</sup> Cette bonne tolérance pour la période de la grossesse de la Lamotrigine a été confirmée récemment par le rapport de l'ANSM publié en 2019 (171).



leurs risques mieux identifiés, ce qui ne signifie, bien sûr, ni une absence de risque, ni un moindre risque ; les risques sont simplement mieux connus. De ce fait, aujourd'hui, avec le recul que nous possédons sur l'ensemble des antipsychotiques (dont les antipsychotiques atypiques), proposer un switch vers la Chlorpromazine d'une patiente alors traitée, par exemple, par Risperidone ou Olanzapine, n'a pas de sens clinique global : ni sur le versant de l'efficacité (avec le risque de déstabilisation), ni davantage sur le plan de la sécurité (les risques liés à la Chlorpromazine, par exemple en termes d'effets extrapyramidaux chez l'enfant à naître, pouvant être supérieurs avec ce traitement qu'avec les atypiques). Un raisonnement similaire pourrait être fait entre les ISRS et les tricycliques, ces derniers n'étant évidemment plus à privilégier, compte tenu du recul actuel sur les ISRS.

Enfin, un psychiatre travaillant à l'hôpital et qui avait traité l'épisode mixte avec une **monothérapie d'Olanzapine**, préférera, quant à lui, **arrêter tout traitement devant le projet de grossesse** de la patiente. Il expliquera cette stratégie par le **manque de données** sur les effets de l'Olanzapine et les **risques connus sous Lithium et antiépileptiques**. Il proposera en revanche la mise en place d'un suivi plus rapproché de la patiente pouvant aller jusqu'à une prise en charge en hospitalisation sans traitements. Cette stratégie particulière peut présenter un certain intérêt ; il faut néanmoins souligner qu'elle est probablement favorisée par le statut hospitalier du médecin qui la propose et aurait très certainement été plus difficilement envisageable par un praticien libéral.

D'un point de vue théorique, la position d'un arrêt complet des traitement peut bien entendu se maintenir et est notamment proposée par la CANMAT(147) qui précise que la décision d'arrêter les traitements avant la conception devrait être prise de façon individuelle suite à une évaluation attentive de la balance bénéfices/risques pour une patiente donnée. Dans ces cas-là, la société canadienne propose alors que les traitements psychotropes soient graduellement diminués en amont de la conception, sous réserve que la patiente ait été cliniquement stable pendant une période d'au moins 4 à 6 mois et qu'elle soit considérée à faible risque de rechute.

Concernant les antipsychotiques nouvellement introduits, donc qui n'étaient pas encore en place au moment de l'adaptation thérapeutique compatible avec la grossesse, il est intéressant de noter que les molécules les plus souvent sollicitées seront l'**Olanzapine** et la **Quétiapine**. L'Aripiprazole, qui était prescrit(e) de façon quasi égale pour la prise en charge du trouble bipolaire en amont, ne sera quant à lui jamais cité. Comme la plupart des antipsychotiques, dont notamment l'Olanzapine et la Quétiapine, les effets indésirables potentiels de l'Aripiprazole interviennent essentiellement en fin de grossesse(163). Si le traitement est administré jusqu'à l'accouchement, il est susceptible d'entraîner une sédation et/ou des effets extrapyramidaux transitoires chez le nouveau-né. On ajoutera à ceux-ci de possibles effets atropiniques dans le cas de la Quétiapine et une légère augmentation du poids de naissance (d'environ 250 g) pour l'Olanzapine (en raison de sa moins bonne tolérance métabolique). Ainsi, les effets indésirables potentiels semblent même plus nombreux pour ces deux dernières molécules comparativement à l'Aripiprazole. La différence notable et qui est peut-être à l'origine du choix préférentiel vers l'Olanzapine et la Quétiapine réside dans le fait que, si les données concernant les effets néonataux éventuels lors d'expositions à ces molécules en fin de grossesse sont « peu nombreuses », elles seraient en revanche « quasi inexistantes » dans le cas de l'Aripiprazole.

### → Antiépileptiques

Sur l'ensemble des prescriptions de l'épisode mixte, six comprenaient un antiépileptique. Une seule ne sera pas poursuivie devant le projet de grossesse et **sera remplacée par un antipsychotique** (Olanzapine). Il faut noter qu'il s'agissait alors d'un antiépileptique dont la molécule exacte n'était pas précisée. Dans les cas des cing autres traitements antiépileptiques qui eux **seront maintenus** par leurs prescripteurs, il s'agissait de la **Lamotrigine** et de l'**Oxcarbazépine**. Quatre des cinq médecins auteurs de ces prescriptions les considéreront d'ailleurs comme « **non tératogènes** ».

De manière précise, la Lamotrigine et l'Oxcarbazépine ne peuvent pas être considérées comme non tératogènes. La Lamotrigine, dans les études chez l'animal, a montré une toxicité sur le développement

et son effet d'inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase pourrait théoriquement conduire à un risque accru de préjudices embryofœtaux par diminution des taux d'acide folique. S'il n'y a pas d'augmentation de la fréquence totale de malformations avec l'Oxcarbazépine comparativement à celle observée dans la population générale, le nombre modéré de données chez la femme enceinte avec ce traitement ne permet pas d'exclure complètement un risque tératogène modéré.

Il n'en demeure pas moins que les données du rapport de l'ANSM publié en 2019 permettaient bien d'établir, uniquement pour les substances à action antiépileptique (excluant donc le Lithium et les antipsychotiques), que la Lamotrigine et l'Oxcarbazépine sont effectivement des stratégies thymorégulatrices relativement sûres pendant la grossesse, *a contrario* de la Carbamazépine et surtout du Valproate(171).

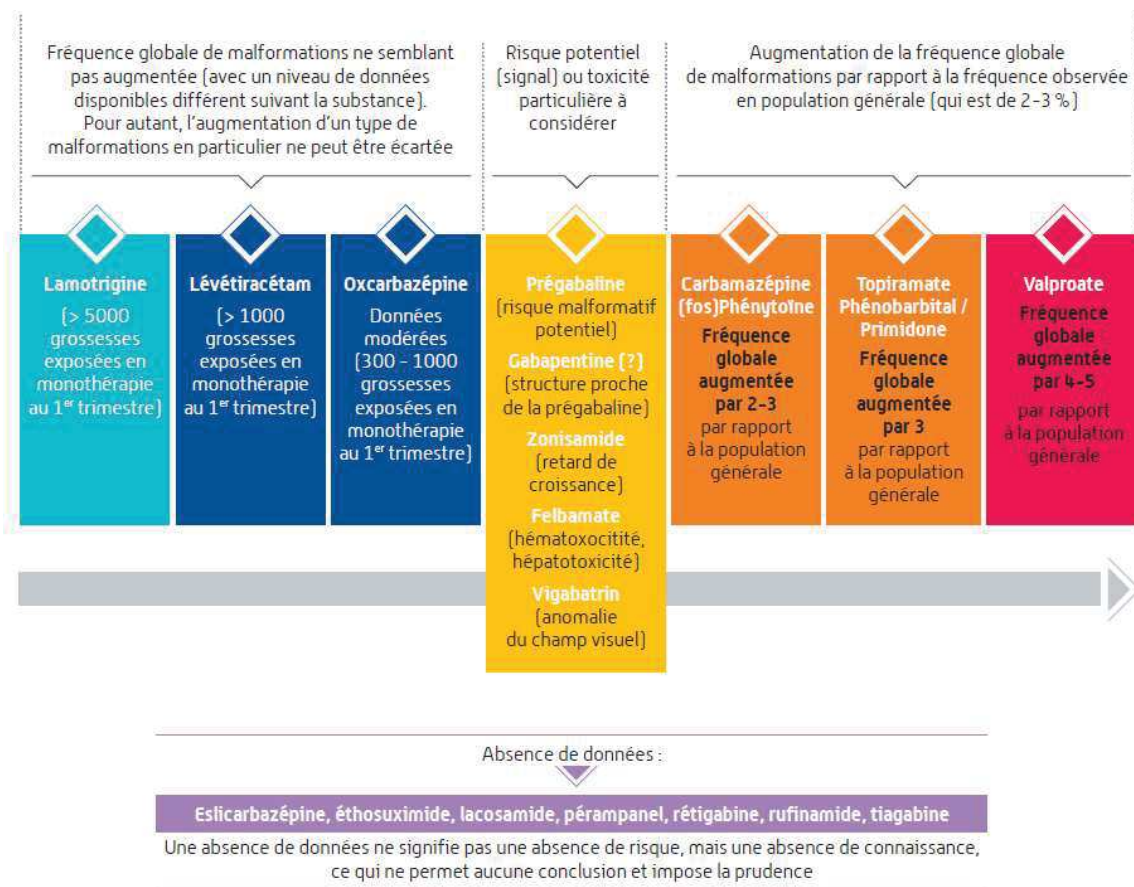


Figure n°8 : Vue d'ensemble sur le risque global de malformations des agents antiépileptiques Rapport ANSM sur les antiépileptiques au cours de la grossesse du 24/04/2019(171).

### ➔ **Autres attitudes thérapeutiques et moyens d'information**

La question de l'adaptation thérapeutique d'un traitement psychotrope dans le cas particulier de la grossesse n'est pas une situation si exceptionnelle. Les affections psychiatriques pouvant intervenir à tout âge de la vie et touchant autant les femmes que les hommes, il n'est pas rare que nos patients soient des femmes en âge de procréer pour lesquelles la situation de la grossesse, mais également de l'allaitement, peuvent se présenter.

L'adaptation médicamenteuse peut ainsi s'avérer nécessaire dans tout trouble psychiatrique ou autre tableau traité par psychotropes. Elle l'est tout particulièrement dans le cas du trouble bipolaire qui fait essentiellement appel aux molécules thymorégulatrices, parmi lesquelles les très discutés Lithium et Valproate sont souvent considérés comme les plus efficaces, mais également connus pour leurs effets tératogènes et leur impact neurodéveloppemental.

Il semble important de souligner que l'attitude médicale pourra grandement différer, comme l'auront précisé plusieurs médecins, selon qu'il s'agit d'**un projet** ou d'**une découverte** de grossesse. En effet, si l'on se concentre sur l'aspect tératogène, le risque intervient au cours de l'organogenèse, qui, rappelons-le, se déroule durant les premières semaines de grossesse, période souvent déjà dépassée dans le cas de la découverte d'une grossesse non programmée. Dans cette situation, certains considéreront alors comme inutile de retirer un traitement potentiellement tératogène et de risquer ainsi une décompensation psychiatrique alors que les effets néfastes du traitement auront déjà pu intervenir.

Si au contraire, la grossesse n'est pas encore débutée et qu'il s'agit d'un projet, une éventuelle modification thérapeutique peut alors davantage se justifier.

Quelle que soit la situation, les psychiatres pourront solliciter **différentes sources** pour réaliser une adaptation thérapeutique. La référence habituelle en la matière est le site internet du CRAT(163), le **Centre de Référence sur les Agents Tératogènes**, qui fournit des informations sur les données

scientifiques, non seulement de *l'effet tératogène* potentiel des médicaments, mais également sur *l'ensemble des effets indésirables observés*, pouvant survenir pendant la grossesse, en période périnatale, ainsi qu'au cours de l'allaitement. Ces données sont également complétées par des recommandations sur la conduite à tenir en pratique dans le cas d'un projet ou d'une découverte de grossesse, et en cas de souhait d'allaitement de la part de la patiente. Ainsi, plusieurs des médecins ayant bien voulu répondre à notre étude auront précisé que dans ces situations, ils se référaient habituellement au site du CRAT.

D'autres auraient tendance à avoir recours à **l'avis de spécialistes** ; pour demander des conseils, par exemple via des représentants de Pharmacopsy Alsace, voire pour adresser la patiente pour suite de prise en charge. Il pourra alors s'agir d'un ***gynécologue***, ou bien d'un ***psychiatre spécialiste*** de la question, comme les médecins responsables des Unités Mère-Bébé (UMB ; ou encore l'Unité Mère-Nourrisson (UMN) de la Clinique de Psychiatrie aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg). Dans le cas spécifique de notre étude qui a interrogé des psychiatres de la région Alsace, les réponses des praticiens étaient fréquemment orientées vers la médecin-psychiatre responsable de l'UMN de Strasbourg.

Notons que désormais pour le Bas-Rhin, la toute nouvelle entité du « Centre de Ressources et de Soins en Psychiatrie Périnatale » (CRSPP à l'EPSAN de Brumath) propose des consultations conjointes préconceptionnelles associant un psychiatre de périnatalité et un pharmacien, pour guider les futures mères et les praticiens qui les suivent, notamment sur l'axe de la prescription des psychotropes.

### ➔ **Recommandations**

Dans le cadre d'un projet de grossesse, la CANMAT(147) recommande que les décisions thérapeutiques concernant la poursuite, l'arrêt ou le remplacement des traitements ainsi que la modification de leur dosage soient prises en collaboration. Elle souligne l'importance de fournir à la

patiente et de discuter avec elle des informations concernant les potentiels effets tératogènes des différents traitements psychotropes, de même que la limitation des preuves scientifiques.

Comme l'auront proposé certains psychiatres, la CANMAT précise que dans les cas où le maintien d'un traitement s'avère nécessaire, une monothérapie à dose minimale efficace doit être favorisée au maximum.

La société canadienne rappelle que devant un projet de grossesse, les antipsychotiques conventionnels et la Risperidone doivent potentiellement être arrêtés pour augmenter la probabilité de la conception, étant donné que ces traitements augmentent fréquemment les taux de prolactine sanguins, ce qui peut interférer avec l'ovulation et ainsi diminuer la fertilité.

Par ailleurs, en raison de modifications physiologiques intervenant au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, telles que l'augmentation du volume plasmatique, de la fonction hépatique et de la clairance rénale, les patientes peuvent nécessiter des doses de traitement plus importantes durant la dernière partie de la grossesse.

Enfin, alors qu'il est important de noter que l'Acide Folique peut réduire l'efficacité de la Lamotrigine, la CANMAT souligne que les effets anti-tératogènes du Folate peuvent surpasser cette potentielle perte d'efficacité dans la balance bénéfices/risques.

Dans ses dernières recommandations, l'instance canadienne présente un bref aperçu des traitements psychotropes communément utilisés dans le trouble bipolaire associés à leur catégorie de risque (tératogène/neurodéveloppemental).

On relèvera qu'un des thymorégulateurs montrant un des meilleurs profils de sécurité sur le plan malformatif est la Clozapine, mais dont la place dans cet usage demeure marginale. Derrière elle, on retrouvera la plupart des AP2G proposés par les psychiatres ayant répondu à notre questionnaire, ainsi que plusieurs antidépresseurs et la Lamotrigine. Enfin, et sans surprise, on reconnaîtra parmi les moins bien classés et donc présentant les plus hauts risques, le Lithium, la Carbamazépine et le Valproate.

	Pregnancy risk category <sup>b</sup>	Lactation risk category <sup>c</sup>
Lithium	D	L4
Anticonvulsants		
Carbamazepine	D <sub>m</sub>	L2
Divalproex	D <sub>m</sub>	L4
Lamotrigine	C <sub>m</sub>	L2
Atypical antipsychotics		
Aripiprazole	C <sub>m</sub>	L3
Clozapine	B <sub>m</sub>	L3
Olanzapine	C <sub>m</sub>	L2
Quetiapine	C <sub>m</sub>	L2
Risperidone	C <sub>m</sub>	L2
Ziprasidone	C <sub>m</sub>	L2
SSRI antidepressants		
Citalopram	C <sub>m</sub>	L2
Escitalopram	C <sub>m</sub>	L2
Fluoxetine	C <sub>m</sub>	L2
Fluvoxamine	C <sub>m</sub>	L2
Paroxetine	D <sub>m</sub>	L2
Sertraline	C <sub>m</sub>	L2
Other antidepressants		
Bupropion	B <sub>m</sub>	L3

<sup>a</sup>FDA has replaced these risk categories in 2015 with Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule (PLLR). SEE TEXT FOR DETAILS.

<sup>b</sup>Adapted from ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics<sup>878</sup>: US Food and Drug Administration Rating. A = controlled studies show no risk; B = no evidence of risk in humans; C = risk cannot be ruled out (human data lacking, animal studies positive or not done); D = positive evidence of risk (benefit may outweigh risk). The "m" subscript is for data taken from the manufacturer's package insert.

<sup>c</sup>Hale TW and Rowe HE.<sup>879</sup> Lactation risk categories are listed as follows: L1, safest; L2, safer; L3, moderately safe; L4, possibly hazardous; L5, contraindicated.

**Tableau n°4 : Classification de tératogénicité des traitements communément utilisés dans le trouble bipolaire proposée par la US Food and Drug Administration (FDA) - CANMAT(147).**

De son côté, la HAS a édité en 2015 et remis à jour en 2018 un rapport d'élaboration sur les recommandations de la prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire(172).

Dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire, la HAS recommande en première intention le traitement par antipsychotiques (en particulier en cas d'épisode maniaque sévère associé à des symptômes psychotiques), parmi lesquels l'Olanzapine (chez l'adulte) et la Quétiapine (chez l'adulte).

D'autres traitements peuvent être envisagés en 2<sup>ème</sup> intention. Parmi les antipsychotiques, la HAS propose l'Aripiprazole (chez l'adultes et l'enfant à partir de 13 ans) et la Risperidone (chez l'adulte). Elle inclut également dans le cadre de la 2<sup>ème</sup> intention le Lithium, en particulier en cas d'absence de symptômes psychotiques. Elle met cependant en garde sur l'observation d'une augmentation du taux global des malformations chez des enfants exposés *in utero* au Lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. Elle indique que le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais qu'il serait de l'ordre de trois à quatre fois celui observé dans la population générale, qui est d'approximativement 2-3 %. En cas de désir de grossesse, la HAS recommande ainsi une consultation préconceptionnelle et note que si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (correspondant à la fin de l'organogénèse cardiaque)<sup>22</sup>.

Enfin, la HAS va même jusqu'à proposer en recommandation de 2<sup>ème</sup> intention la Carbamazépine (chez l'adulte et l'enfant), tout en précisant qu'elle entraîne un risque de malformations deux à trois fois supérieur à celui de la population générale, qui est de 2-3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. On notera cependant que dans ses recommandations générales sur la prise en charge du trouble bipolaire(150) datant de 2017, la HAS se contredit en classant la Carbamazépine comme « non recommandée en cas de grossesse ».

#### Le cas particulier du Valproate...

Comme cela aura été souvent évoqué, la molécule thymorégulatrice présentant le plus haut risque tératogène et surtout le plus haut risque neurodéveloppemental (en plus d'autres effets indésirables sur l'enfant à naître) est le Valproate ; ne se prêtant ainsi à aucune polémique quant à la justification

---

<sup>22</sup> Dans la pratique alsacienne, cela correspond notamment à ce qui est proposé au sein du CRSP de l'EPSAN avec le déploiement des consultations préconceptionnelles dans le Bas-Rhin.



de sa « non-prescription ». Cette unanimité se retrouve également au sein des recommandations officielles.

Selon la HAS(172), les spécialités dérivées du Valproate ne doivent pas être utilisées chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes en raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero*, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques. La CANMAT(147) soutient des termes similaires quasi au mot près et ajoute que les femmes en âge de procréer devraient utiliser une contraception efficace durant tout le traitement et être informées des risques associés à l'utilisation des produits dérivés du Valproate durant la grossesse. De plus, chez les femmes prévoyant une grossesse, tous les efforts devraient être faits pour remplacer ces médicaments par un traitement alternatif approprié et ce en amont de la conception.

## F. CAS CLINIQUE 5

Le dernier cas clinique qui était proposé aux médecins répondants décrit une situation particulière mais en réalité très fréquemment rencontrée en pratique clinique. En effet, dans cette vignette, il ne s'agit pas d'une maladie psychiatrique au sens strict du terme. Nous ne sommes pas face à une pathologie psychotique ni à un trouble du spectre de l'humeur. Le cinquième et dernier cas clinique correspond à un trouble de la personnalité de type Borderline, a priori non compliqué d'une comorbidité psychiatrique, si ce n'est une possible problématique addictive (qui n'est cependant pas au premier plan), mais dont l'intensité va être à l'origine d'une altération du fonctionnement social de la patiente et de mises en danger justifiant la prise en charge psychiatrique.

L'objectif de ce cas était d'interroger les psychiatres sur leurs attitudes thérapeutiques face à cette situation clinique fréquente mais souvent source d'incertitudes quant à la question de l'éventuelle prise en charge médicamenteuse, qui interroge à la fois sur ses stratégies mais également sur sa pertinence pure et simple.

Ainsi, alors même que les recommandations internationales pour ce trouble recommandent quasi exclusivement la psychothérapie, les patients souffrant d'un trouble Borderline sont souvent traités par des prescriptions multiples de psychotropes(173).

### **1. Attitude thérapeutique immédiate en début d'hospitalisation dans les suites d'un passage à l'acte suicidaire d'allure impulsive**

Dans le contexte d'une hospitalisation dans les suites d'un passage à l'acte suicidaire d'allure impulsive, l'attitude thérapeutique immédiate à l'admission peut interroger. Lorsqu'un patient ne bénéficie d'aucun suivi ni de prescription d'un traitement de fond, quelle doit être notre stratégie de prescription ? Cela dépendra bien sûr de la clinique que l'on observera à l'arrivée du patient ; mais le background qui se dessine derrière la situation qui nous est présentée dans ce moment aigu nous

influence-t-il ? Si oui, dans quelle mesure l'histoire du patient va-t-elle peser sur nos décisions thérapeutiques ?

Dans ce dernier cas clinique, le tableau observé à l'admission peut paraître discordant avec l'histoire de vie de la patiente, ainsi qu'avec la sévérité du passage à l'acte. La jeune femme n'a pas de plainte et critique son geste. Néanmoins, on comprend que le passé de celle-ci a été émaillé de prises en charge avortées et que son fonctionnement au quotidien est dominé par l'instabilité et l'impulsivité.

Dans ce cas-là et lorsqu'arrive l'étape habituelle et obligatoire de la rédaction des prescriptions d'admission, que devons-nous proposer à cette patiente ?

Plus de la moitié des médecins répondeurs (57%) feront le choix de **ne pas prescrire de traitement médicamenteux**, certains arguant du fait qu'ils préfèrent se laisser un **temps d'observation** avant d'introduire un traitement. D'autres préciseront qu'il n'y a **pas d'indications** de mise en place d'un traitement, ne retrouvant dans le tableau décrit, ni syndrome dépressif, ni éléments justifiant un traitement anxiolytique.

Plusieurs feront remarquer que le tableau correspond très probablement à celui d'un trouble de la personnalité Borderline et que dans ce cas-là, le traitement médicamenteux, qu'il s'agisse d'un traitement symptomatique ou d'un traitement de fond, est **souvent inefficace**, voire néfaste. En ce sens, certains préciseront également que le fait d'introduire des médicaments pourrait potentiellement **favoriser le mésusage** ou encore **augmenter le risque de nouveaux passages à l'acte** (voir notamment les données récentes évoquées pour le cas clinique 2(117)). Un autre risque de la prescription dans l'immédiat d'un traitement pharmacologique qui sera souligné par un psychiatre est celui d'« enfermer » la patiente « dans une prise en charge médicamenteuse ». Ils seront d'ailleurs plusieurs à évoquer dès cette première question la nécessité de **favoriser un travail psychothérapeutique** et de proposer, plutôt que des médicaments pour traiter les symptômes, une

« mise en parole de la souffrance ». Enfin, et dans le même registre, quelques médecins insisteront sur l'importance dans ce contexte du lien thérapeutique et de l'accompagnement. Le **travail de l'alliance thérapeutique** semble alors primordial, ainsi que l'engagement dans un suivi, intégrant notamment de la psychoéducation, avant d'envisager toute introduction médicamenteuse.

Le quart des médecins répondeurs proposeront l'introduction d'un traitement médicamenteux symptomatique à l'admission, et pour les deux tiers d'entre eux, le choix se portera sur une **molécule antipsychotique**. De la même manière que les psychiatres ayant préféré ne prescrire aucun traitement, un des aspects soupçonné et redouté du tableau est le très probable mésusage de Bromazépam ; c'est pourquoi le choix de l'introduction d'un antipsychotique sera souvent justifié par l'absence de risque de sevrage ou de dépendance avec cette classe. Ces molécules seront donc introduites car elles sont **non addictives**, en plus d'être **sédatives** et **anxiolytiques**. Une autre caractéristique prônée par les prescripteurs et ayant un intérêt dans notre cas clinique serait l'**effet anti-impulsif** de ces molécules.

Parmi la classe des antipsychotiques, la **Cyamémazine** sera la plus souvent proposée. Suivra la **Quétiapine** pour laquelle la possibilité d'augmenter les posologies à **doses thymorégulatrices** constitue un argument supplémentaire évoqué pour la prise en charge de cette patiente. Pour la même raison, l'**Aripiprazole** sera également proposé.

L'autre classe de psychotropes sollicitée dans cette situation sera celle des **antiépileptiques** : la **Lamotrigine**, ainsi que l'**Oxcarbazépine** qui aurait également des **propriétés anti-impulsives**.

Un médecin prescrira l'**association d'un antipsychotique et d'une benzodiazépine** pour à la fois éviter un syndrome de sevrage aux benzodiazépines, tout en ayant un effet anti-impulsif par l'antipsychotique.

Un seul psychiatre prescrira d'emblée un **traitement antidépresseur**.

Sur le seul versant de l'impulsivité dans le trouble de la personnalité Borderline, des résultats récents ont permis de mettre en évidence que le bénéfice des thymorégulateurs et des antipsychotiques pourrait être supérieur à celui des antidépresseurs(174).

Finalement, 16% des médecins répondeurs feront le choix de **maintenir le traitement par benzodiazépines, avec l'optique de réaliser leur arrêt ultérieurement, mais sans ajouter de traitement supplémentaire** Le raisonnement thérapeutique de ces psychiatres est similaire à celui énoncé par ceux qui avaient décidé de ne prescrire aucun traitement. A ce raisonnement s'ajoute celui de la prévention du sevrage avec arrêt programmé des benzodiazépines. En effet, la description du tableau clinique peut faire supposer un *possible mésusage en Bromazépam*, les problématiques addictives étant une comorbidité fréquente des troubles de la personnalité, notamment Borderline<sup>23</sup>. La prescription d'un traitement symptomatique en l'absence de suivi régulier en dehors de celui par le médecin traitant, lui-même probablement erratique, est également en faveur d'un potentiel tableau de dépendance. Les psychiatres prescrivant cette stratégie thérapeutique insisteront sur le fait qu'un sevrage brutal risquerait d'aggraver la clinique par un rebond d'anxiété. Un des psychiatres ira jusqu'à anticiper le sevrage progressif en programmant d'emblée la décroissance des doses. Certains pourront proposer un sevrage par **maintien du Bromazépam**, d'autres préféreront le remplacer par une **autre molécule** de la même classe, comme du Lorazépam ou de l'Alprazolam.

Il est important de noter qu'il est fort probable que les psychiatres qui avaient pris le parti de ne prescrire aucun traitement médicamenteux auraient en pratique également laissé en place un traitement par benzodiazépines afin de prendre en charge le sevrage. Assis en face de la patiente dans la réalité, l'entretien leur aurait très certainement apporté avec plus de précisions l'état de potentielle

---

<sup>23</sup> Des données récentes ont montré que 20 à 80% des patients Borderline signalent un trouble concomitant de consommation de substances toxiques (alcool ou drogues)(175).

dépendance au Bromazépam ce qui les aurait alors incités à maintenir le traitement par benzodiazépines. Par ailleurs, la formulation du questionnaire ne permet pas non plus d'affirmer avec certitude que ces médecins, dans leurs réponses, ne sous-entendaient pas le maintien du Bromazépam.

## **2. Traitement symptomatique face à des troubles du sommeil et des ruminations anxieuses en l'absence de syndrome dépressif**

La demande de prise en charge des troubles du sommeil, ainsi que des ruminations anxieuses est très fréquente en psychiatrie. Ces plaintes reviennent souvent dans le discours de nos patients et ce, même en l'absence de syndrome dépressif caractérisé. Le sommeil devenant une préoccupation centrale chez nos patients autour de laquelle peuvent se cristalliser de nombreuses autres problématiques laissées sous silence. Ainsi la question demeure ; comment doit-on accueillir ces plaintes ? Doit-on toujours y répondre par la voie médicamenteuse, et dans ce cas, quelles sont les molécules les plus adaptées ?

Les trois quarts des médecins répondeurs prendront la décision **d'introduire un traitement devant les plaintes de la patiente.**

Dans ces cas-là, la classe de psychotropes la plus fréquemment prescrite (48%) sera celle des **antihistaminiques**. En plus de leurs effets *sédatifs* et *anxiolytiques*, c'est notamment l'absence de **risque de dépendance** qui incitera les psychiatres à les choisir. L'un d'entre eux expliquera également vouloir éviter les benzodiazépines qui auraient une action désinhibitrice devant la grande impulsivité décrite, ce qui risquerait donc de favoriser un nouveau passage à l'acte. Les deux tiers proposeront de l'**Hydroxyzine** et le troisième tiers choisiront l'**Alimémazine**, molécule qui posséderait également des propriétés *anti-ruminatoires* selon un des répondeurs. Un autre rajoutera l'intérêt de sa **faible toxicité** dans le cas d'une potentielle IMV chez cette patiente aux nombreux antécédents de gestes auto-agressifs.

Notons d'emblée que cette dernière allégation sur la faible toxicité en cas de surdosage peut apparaître étonnante. L'Alimémazine et plus encore l'Hydroxyzine sont connues pour leur impact sur le QT et peuvent induire des troubles du rythme cardiaque comprenant bradycardie, voire arrêt cardio-respiratoire. En comparaison, l'impact des intoxications aux benzodiazépines (en dehors d'associations à risque) apparaît moins dangereux.

La 2<sup>ème</sup> classe la plus souvent sollicitée (31%) sera celle des **antipsychotiques**. Les molécules choisies au sein de cette classe dans cette situation seront en premier lieu la **Cyamémazine** et en deuxième lieu la **Quétiapine** pour leurs propriétés **sédatives**, **anxiolytiques** et **anti-ruminatoires**. L'un des psychiatres précisera que son choix pourra se porter soit sur l'une soit sur l'autre selon qu'il envisage ou non un **traitement de fond**. Dans l'éventualité d'un traitement au long cours, nous pouvons supposer qu'il choisirait d'introduire préférentiellement de la Quétiapine dont il pourrait alors pousser les posologies au-delà des doses anxiolytiques. Enfin, un médecin évoquera le potentiel **effet placebo de la prescription**. Cette remarque rejoint la question que soulevait cette demande de prise en charge. Doit-on toujours y répondre ? Le fait d'y répondre provoque-t-il une réaction sans lien avec les propriétés pharmacologiques directes de nos molécules chez le patient à l'origine de cette demande ? Ainsi, ce médecin attendra-t-il peut-être autant voire davantage de l'effet placebo de son traitement que de son effet biologique ?

10% des médecins faisant le choix d'ajouter un traitement devant ces troubles du sommeil proposeront alors, d'introduire un **hypnotique** dont il s'agira systématiquement du **Zopiclone**. Seulement 5% prescriront une **benzodiazépine**, de l'**Alprazolam** dans les deux cas concernés. Un médecin prescrira une **association de Loxapine et de Zopiclone**. Un autre préférera mettre en place un traitement par un **antidépresseur sédatif**, type Miansérine ou Mirtazapine, pour leurs effets **sédatifs** et **anxiolytiques**, tout en poursuivant le sevrage en benzodiazépines déjà évoqué à la question 1. Enfin, un des médecins proposera d'introduire de la **Mélatonine**, un traitement qu'il qualifiera « d'inducteur du sommeil sans aspect psychotrope ». Il est intéressant de noter que le médecin en

question travaille en pédopsychiatrie, un pan de la psychiatrie où l'introduction de traitements psychotropes lève de nombreux débats et exige souvent beaucoup de prudence.

Le cinquième des médecins répondeurs choisiront quant à eux de **ne pas introduire de nouveau traitement** face à cette demande.

Parmi eux, les trois quarts préciseront **maintenir le traitement prescrit à l'admission** dont il pourra s'agir de la Cyamémazine, de la Quétiapine, de l'Oxcarbazépine, du Lorazépam ou bien du Bromazépam qui avait alors été poursuivi pour éviter un sevrage brutal. Certains ajouteront que la **création d'une relation coopérative** est dans ce contexte primordiale. L'un d'entre eux proposera par ailleurs une **prise en charge psychothérapeutique** devant ces plaintes.

Le quart restant se maintiendra dans la ligne thérapeutique choisie à l'admission et ne prescrira ainsi **toujours aucun traitement**, l'un de ces médecins expliquant que les troubles du sommeil et les ruminations anxieuses peuvent se gérer autrement qu'avec une prise en charge médicamenteuse. Celui-ci proposera ainsi de la psychothérapie ; un autre en fera de même en précisant qu'il s'agirait d'une psychothérapie de type cognitivo-comportementale.

Enfin, devant ces plaintes de troubles du sommeil et de ruminations anxieuses, deux des médecins répondeurs choisiront quant à eux de **réaliser un switch de benzodiazépines** et de remplacer le Bromazépam qu'ils avaient décidé de poursuivre à l'admission, par une autre molécule de la même classe. Dans un cas, par de l'Oxazépam, dans l'autre par de l'Alprazolam. Ces choix semblent se justifier principalement par le passage vers des benzodiazépines à demi-vies plus courtes : intermédiaire pour l'Alprazolam et à « haut potentiel » (voir ce concept dans le cas clinique 2) et courte pour l'Oxazépam.



### 3. Attitude vis-à-vis de l'introduction d'un traitement de fond dans le cadre d'un probable trouble de la personnalité sans syndrome dépressif caractérisé associé

La question du traitement de fond dans les troubles de la personnalité soulève de nombreux débats concernant son efficacité ainsi que son intérêt. Les recommandations officielles peuvent aller jusqu'à se contredire. En effet, face à une clinique qui ne s'approche du réel « trouble » psychiatrique que de par son intensité et ses conséquences sur le fonctionnement de l'individu et où les « symptômes » relèvent davantage du comportemental, et de l'altération des rapports interpersonnels et de l'interaction avec l'environnement, en quoi des traitements psychotropes dont le mode d'action est de modifier des mécanismes neurobiologiques peuvent avoir un effet sur cette « variation excessive de la norme » ? Mais par ailleurs, que pouvons-nous proposer à ces patients parmi les plus nombreux de notre pratique et pour lesquels cette « simple variation » est souvent source d'une très grande souffrance d'une part, mais également d'un grand handicap pour mener une vie « normale » comme elle est décrite dans notre société occidentale du XXIème siècle d'autre part ?

Tout ce questionnement explique en partie le fait que le sujet fasse tant débat et que le choix médicamenteux soit loin de faire l'unanimité. Ainsi, ces grandes divergences d'attitudes thérapeutiques vis-à-vis des troubles de la personnalité sont illustrées par les réponses à notre questionnaire.

A la question de la mise en place ou non d'un traitement dit « de fond » dans le cas présenté, donc celui d'une jeune femme avec probable trouble de la personnalité Borderline sans syndrome dépressif apparent, environ 10% des médecins répondeurs affirmeront **ne jamais introduire de traitement de fond**.

Ils insisteront justement sur le fait que le tableau ne comporte ***pas d'autres troubles caractérisés*** en dehors du trouble de la personnalité Borderline et que dans ces situations, les traitements médicamenteux sont ***inefficaces*** mais que, par contre, la ***prise en charge psychothérapeutique*** est

alors pertinente. L'un d'entre eux expliquera sa position en précisant que selon lui, « il ne faudrait pas succomber à la tentation de médicaliser des problématiques existentielles ». Par ailleurs, un autre ajoutera que le traitement médicamenteux pourrait **augmenter le risque de passages à l'acte**.

Dans son article publié en juin 2013 dans le *Dialogues in Clinical Neuroscience*(176), Ripoll insiste sur le fait que les symptômes tels que la sensation chronique de vide, les troubles identitaires, le vécu abandonnique et les difficultés affectives interpersonnelles ne sont que très peu accessibles au traitement médicamenteux et nécessitent des thérapies non pharmacologiques telles que la psychothérapie.

La revue du *Cochrane* 2010 rapporte également l'inefficacité des traitements médicamenteux seuls dans la prise en charge de ces symptômes(176).

Jutta M. Stoffers et Klaus Lieb<sup>24</sup> du Département de psychiatrie et de psychothérapie de la faculté de Médecine de l'Université de Mayence en Allemagne ont notamment réalisé deux synthèses de la littérature en 2015(177), puis une nouvelle fois en 2020(178,179). Ils ont ainsi conclu dans leur article publié en 2020 que les niveaux de preuves en faveur de la pharmacothérapie dans le trouble de la personnalité Borderline sont toujours aussi faibles que 5 ans auparavant. Ils insistent en conclusion sur les éléments que nous pouvons synthétiser de la manière suivante :

→ Antidépresseurs : à oublier ?

De nouveaux résultats permettent de conclure à l'absence d'effets bénéfiques de la Fluoxétine dans la prévention des comportements suicidaires chez les personnes Borderline (antérieurement évoquée comme potentiellement bénéfique).

Les auteurs rappellent que les ISRS sont parmi les thérapeutiques les plus utilisées chez ces patients alors que seuls trois essais randomisés, contrôlés versus placebo avec ces substances et dans ce trouble

---

<sup>24</sup> Ces auteurs sont également à l'origine de la revue Cochrane de 2010 citée précédemment.

sont disponibles (regroupant des données de seulement 85 patients). Encore une fois, les résultats récents liant les antidépresseurs et le risque suicidaire(117) incitent grandement à la réflexion.

→ Thymorégulateurs : la Lamotrigine n'apporte rien...

Dans une étude d'efficacité en vie réelle publiée en 2018 dans *l'American Journal of Psychiatry*, un total de 195 participants ont été suivis sur 52 semaines, moment durant lequel 49 patients sous Lamotrigine versus 58 sous placebo ont pu être évalués, démontrant que la Lamotrigine n'a pas d'intérêt clinique dans le trouble de la personnalité Borderline.

→ Antipsychotiques : Olanzapine et Quétiapine, les doutes persistent...

Le laboratoire Lilly avait entrepris deux essais à grande échelle pour évaluer l'efficacité de l'Olanzapine dans la population de patients Borderline (300 patients dans chaque essai). Les résultats non concluants ont sonné le glas de l'Olanzapine dans cette indication, mais également plus largement les initiatives de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine. La Quétiapine est alors devenue, pratiquement par défaut, l'une des thérapeutiques « reconnues » dans cette indication, sans validation digne de ce nom. La réputation de « couteau suisse de la pharmacologie » de cette molécule, entre anxiolytique, potentialisateur de l'effet antidépresseur et thymorégulateur, a sans doute contribué pour une large part dans son succès, dans une indication pour laquelle aucune stratégie pharmacologique n'est véritablement parvenue à s'imposer.

Près de la moitié des médecins répondants (48%) se montreront moins catégoriques et feront le choix de **ne pas introduire de traitement de fond dans un premier temps** ; pouvant s'interpréter comme un refus d'introduction précoce de la pharmacothérapie dans cette indication.

Ces psychiatres poseront le constat qu'il n'y a pas d'indication à un traitement médicamenteux et notamment ***pas de trouble psychiatrique aigu***. Ils formuleront d'ailleurs l'hypothèse d'un probable trouble de la personnalité et évoqueront également l'indication d'une ***prise en charge psychothérapeutique***. Ils seront ainsi plusieurs à proposer un ***temps d'observation*** permettant

d'affiner le diagnostic tout en offrant l'opportunité de ***poursuivre le lien***. L'un d'entre eux s'autorisera cette période d'observation du fait que l'hospitalisation permet une mise à l'abri de la patiente dans l'intervalle.

Ainsi, il semblerait que ce n'est pas tant que ces médecins s'interrogent sur l'intérêt de la mise en place d'un traitement de fond dans le cas d'un trouble de la personnalité Borderline, mais plutôt qu'ils souhaitent se laisser le temps d'éliminer la présence d'un diagnostic psychiatrique comorbide et qui lui, justifierait un traitement médicamenteux.

Enfin, 43% des médecins répondeurs sembleront considérer qu'un traitement médicamenteux pourrait présenter un intérêt dans une telle situation, et choisiront ainsi de **mettre en place un traitement de fond**. Parmi eux, le tiers préciseront l'avoir déjà introduit et les deux tiers le mettront en place à ce moment-là.

Concernant la question plus spécifique du type de molécule le plus adapté selon eux devant ce tableau, les classes de psychotropes se partageront essentiellement entre celle des **antipsychotiques** pour les deux tiers et celle des **antidépresseurs** pour le tiers des cas.

Seules deux prescriptions d'**antiépileptiques** seront proposées. Il s'agira pour l'une de l'**Oxcarbazépine**, à la fois pour son efficacité sur la **labilité thymique** où la symptomatologie Borderline pourra potentiellement puiser son origine, et pour son possible **effet anti-impulsif** ; pour l'autre de la **Lamotrigine** dont l'intérêt pour le prescripteur sera de **limiter les risques de passages à l'acte**.

Les données spécifiques sur l'Oxcarbazépine permettent difficilement son extrapolation dans le trouble de la personnalité Borderline. La Carbamazépine s'est avérée supérieure au placebo dans la réduction des actes d'auto-agressivité (automutilations) chez les femmes présentant un trouble de la personnalité Borderline, tandis que l'Oxcarbazépine a montré sa supériorité face au placebo dans des

composantes comme l'agressivité verbale ou contre les objets, mais sans spécificité dans le trouble Borderline(180,181).

L'allégation sur la Lamotrigine paraît d'autant plus étonnante que ce traitement n'a jamais démontré d'effet suicidolytique, ni de manière générale, ni dans le trouble Borderline en particulier. Par ailleurs, des informations sont au contraire remontées sur une potentielle augmentation du risque suicidaire avec certains antiépileptiques, dont la Lamotrigine(182,183).

Parmi les prescriptions d'antipsychotiques, près de 85% correspondront à la **Quétiapine**. Son effet **thymorégulateur** qui permettrait la diminution de la labilité émotionnelle sera l'argument principal de son potentiel intérêt sur les états limites. Son large champ d'action sera également cité, dont ses effets **anti-impulsifs, anxiolytiques et sédatifs**. Enfin, l'un des psychiatres précisera que cette molécule aurait montré dans la littérature de bons résultats dans cette indication.

Dans les autres cas de prescription d'antipsychotiques, le choix se portera sur l'**Aripiprazole**, également pour ses propriétés **thymorégulatrices**, ainsi que pour sa bonne **tolérance** et son éventuelle **efficacité sur les passages à l'acte auto-agressifs** des troubles de la personnalité.

Ces éléments, encore une fois, ne correspondent à aucune donnée claire dans la littérature. Nous avons exposé précédemment l'usage non validé de la Quétiapine dans le trouble de la personnalité Borderline, l'emploi de l'Aripiprazole relève des mêmes limites(184). Concernant la prévention d'actes auto-agressifs, cette assertion paraît encore un fois très étonnante. En 2016, l'ANSM rappelait que l'Aripiprazole faisait l'objet d'une surveillance quant à une éventuelle augmentation du risque suicidaire(185); cette information apparaissait d'autant plus importante à considérer dans les contextes pouvant associer akathisie et dysphorie, éléments d'évolution clinique reconnus à risque dans l'évolution suicidaire, notamment sous antipsychotiques(186). Si des résultats récents parus dans la revue *JAMA Psychiatry* sont plutôt rassurants sur le risque suicidaire induit par l'Aripiprazole(187), les résultats précités doivent maintenir une vigilance spécifique dans la population de patients Borderline pour lesquels aucune démonstration d'efficacité n'a par ailleurs été objectivée.

Plusieurs anciennes études(176,188,189) s'accordaient à dire que les molécules présentant le plus grand intérêt dans la prise en charge médicamenteuse du trouble de la personnalité Borderline étaient les anticonvulsivants tels que le Topiramate, la Lamotrigine et le Valproate, ainsi que les antipsychotiques atypiques, parmi lesquels essentiellement l'Aripiprazole et l'Olanzapine. Une revue(190) datant de 2005 rapportait également les potentiels effets positifs de la Clozapine, de la Quétiapine et de la Risperidone. La revue *Cochrane* 2010(191) évoquait quant à elle le rôle favorable que pouvait jouer la supplémentation par acides gras oméga-3.

Ces éléments apparaissent néanmoins comme anecdotiques et non valides au regard des informations plus récentes que nous avons présentées précédemment(177–179).

Les médecins qui feront le choix de la classe des antidépresseurs l'expliqueront notamment par la **lutte contre le fond dépressif**. L'un d'entre eux évoquera une possible dépression atypique sur trouble de la personnalité. Au sein de cette classe, c'est la **Sertraline** qui sera la plus largement sollicitée car il s'agit d'un ISRS avec un bon rapport efficacité clinique/tolérance avec un **risque moindre en cas de surdosage**. La **Paroxétine** sera proposée pour son **effet anxiolytique** et sa bonne efficacité chez les patients insomniaques. Les antidépresseurs « autres » tels que la **Miansérine** ou la **Mirtazapine** seront également choisis pour leurs **propriétés sédatives**.

La littérature ne semble néanmoins pas en faveur de la prescription des antidépresseurs (voir précédemment). Les antidépresseurs peuvent présenter un intérêt pour traiter les troubles comorbides de l'humeur et de l'anxiété lorsqu'ils sont avérés(176).

Parmi les médecins proposant un traitement médicamenteux dans le cadre de ce trouble de la personnalité Borderline, le tiers l'auront déjà introduit plus tôt dans la prise en charge. Et pour les trois quarts d'entre eux, il s'agira en fait du **traitement symptomatique qu'ils convertiront en traitement**

**de fond.** Encore une fois, la Quétiapine qui possède un large champ d'action et dont les posologies peuvent être « poussées » à dosage thymorégulateur, sera la molécule intervenant le plus souvent dans ce type d'attitude thérapeutique. La possibilité avec ce médicament de répartir les prises dans la journée à visée anxiolytique dans les cas de débordements émotionnels sera aussi mise en avant. Enfin, un des psychiatres ayant proposé la Quétiapine comme traitement de fond précisera qu'il consistera en fait en un traitement de « moyen terme » qui permettra notamment de faciliter le sevrage en benzodiazépines.

Le rationnel sur le recours à la Quétiapine a été évoqué précédemment, tandis que l'usage à des fins de sevrage des benzodiazépines ne fait pas partie des méthodes standardisées dans la littérature (y compris dans les méthodes actant des co-prescriptions pour accompagner l'arrêt, comme avec la Paroxétine ou la Buspirone)(192).

Là encore, la question de l'intérêt d'un traitement de fond se pose et se posait déjà en 2005 dans l'article paru dans la revue *Pharmacopsychiatry*(190), dont les auteurs s'interrogeaient sur la pertinence d'un traitement au long cours chez ce groupe particulier de patients dont la plupart souffrent le plus fréquemment de crises brèves. Selon eux, le bénéfice d'un traitement prophylactique devait être évalué en prenant en compte les risques d'effets secondaires dus à une utilisation chronique.

Plusieurs études(176)(191) concèdent qu'aucun traitement n'a pu prouver son efficacité dans la réduction de la sévérité globale du trouble de la personnalité Borderline, mais que ce trouble comporte plusieurs facettes, raison pour laquelle le traitement pharmacologique devrait cibler des symptômes définis.

Concernant cette dernière recommandation, le *British Journal of Psychiatry* de janvier 2010 s'est permis de relever une contradiction(189). En janvier 2009, les guidelines du National Institute for

Health and Clinical Excellence (NICE) concernant la personnalité Borderline recommandaient que « le traitement médicamenteux ne devrait pas être utilisé pour le trouble de la personnalité Borderline ou pour les symptômes individuels ou pour les comportements associés au trouble (par exemple, les automutilations répétées, l'instabilité émotionnelle majeure, les comportements de prises de risques et les symptômes psychotiques transitoires ». Les auteurs de l'article du *British Journal of Psychiatry* ont ainsi soulevé que si les guidelines du NICE reconnaissent les preuves de la réduction de symptômes spécifiques avec certains traitements médicamenteux, la recommandation finale ne reflète pas ces preuves. Les auteurs suggéraient en cela que ces guidelines soient réévaluées à la lumière de ces preuves encourageantes concernant l'efficacité de certains traitements pharmacologiques sur la prise en charge de symptômes individuels de la personnalité Borderline.

Selon la revue *Cochrane*(191), une des difficultés de la prise en charge de la personnalité Borderline repose sur la pluralité de ses caractéristiques. Les patients avec une personnalité Borderline sont susceptibles de rencontrer différentes facettes du trouble, et ainsi, les praticiens travaillant avec ces patients vont eux-mêmes rencontrer différents sous-types de celui-ci ; c'est pourquoi la question « Qu'est-ce qui fonctionne chez qui ? » reste globalement sans réponse.

#### **4. Attitude thérapeutique immédiate au retour au service dans les suites d'une récurrence de geste suicidaire réactionnel**

Les comportements auto-agressifs sont particulièrement fréquents dans les troubles de la personnalité Borderline sévères et les passages à l'acte au cours même d'une hospitalisation ne sont pas rares et souvent réactionnels, parfois à la prise en charge elle-même. Dans le cas décrit, nous pouvons supposer que la décision de sortie définitive ait pu provoquer une réactivation d'un vécu abandonnique, à l'origine de la tentative de suicide. Le passage à l'acte décrit est de gravité importante, et a nécessité



une prise en charge en service de réanimation, tout comme le geste à l'origine de l'hospitalisation, traduisant ainsi un tableau très à risque de décès par suicide.

Dans ce contexte, nous sommes à nouveau amenés à nous questionner sur l'attitude thérapeutique à tenir et notamment au retour au service dans les suites d'un passage à l'acte d'une telle gravité. Une autre question émerge alors ; la sévérité d'un tableau nous incite-t-elle à « passer à l'acte » médicamenteux ?

La moitié des médecins répondants proposeront **une modification médicamenteuse à la réadmission**, en ajoutant une molécule et/ou en majorant le traitement déjà en place, voire en modifiant le traitement de fond.

Dans les cas de **majorations**, la molécule alors en place était systématiquement la **Quétiapine**.

Dans la situation présentée, un élément aura pu biaiser les résultats. En effet, devant la prise massive d'alcool et probablement en raison de la fréquence importante des comorbidités addictologiques des troubles de la personnalité, plusieurs psychiatres préciseront **ajouter** un traitement par **benzodiazépines** afin de prendre en charge un **éventuel sevrage alcoolique**. Sans surprise, il s'agira pour la plupart de Diazépam, voire d'Oxazépam.

En dehors de cette particularité, la majorité des molécules qui auront été ajoutées appartiennent à la classe des **antipsychotiques** et leur choix sera justifié encore une fois par leurs propriétés anxiolytiques, sédatives et anti-impulsives. Les prescriptions se répartiront entre la **Cyamémazine** en premier lieu, puis la **Quétiapine** et la **Loxapine**. Dans le cas de la Quétiapine, son effet thymorégulateur pouvant avoir une efficacité sur la labilité émotionnelle sera à nouveau cité. Un des psychiatres expliquera son choix d'ajouter un traitement symptomatique en raison de l'ampleur du passage à l'acte qui traduit la présence d'une détresse majeure.

Dans cette situation, seuls deux médecins proposeront de l'**Hydroxyzine**, dont un en association avec de la Cyamémazine. Notons que cette association fait pourtant l'objet d'une contre-indication sur la base du risque d'allongement de l'intervalle QT.

Trois médecins proposeront, dès le retour au service, une **modification du traitement de fond**. Un remplacera la Sertraline alors en place par de l'**Aripiprazole** à visées **thymorégulatrice** et **anti-impulsive**. Un autre, face à ce nouvel épisode, s'interrogera sur la **probabilité d'un trouble bipolaire**, ce qui l'incitera à un « changement de stratégie » et choisira ainsi de remplacer l'Aripiprazole par du **Lithium**, qui aura également pour avantage dans cette situation une efficacité **anti-suicide**. Enfin, devant cette récurrence suicidaire, un psychiatre avec 37 ans de pratique envisagera l'introduction de **Clomipramine** pour sa bonne **efficacité** ainsi que la bonne **connaissance** qu'il a du produit. Ce médecin, comme quelques autres, précisera également la nécessité du maintien de la psychothérapie.

L'autre moitié des médecins répondeurs feront donc le choix de ne **pas effectuer de modification médicamenteuse** malgré ce nouveau passage à l'acte suicidaire.

Parmi eux, la moitié ne réalisera **aucune prescription** au retour dans le service de psychiatrie, arguant notamment de la nécessité d'une **période d'observation** et de l'**absence** dans l'immédiat d'**indication** à un traitement médicamenteux. Certains s'appuieront d'ailleurs sur la mise à l'abri temporaire qu'offre le service pour proposer ce temps d'évaluation. Quelques-uns soulèveront une autre problématique présente dans ce contexte, et qui expliquera donc leur décision, à savoir la prescription de médicaments (psychotropes) dans les suites mêmes d'une IMV, donc d'une **intoxication**, souvent à ces mêmes médicaments. **Est-il prudent de represcrire ces molécules immédiatement ?**

Enfin, l'un des médecins expliquera son choix, non pas par la volonté de réévaluer la patiente ou d'user de prudence biologique, mais par le fait que **le passage à l'acte est lui-même « intégré » dans le trouble** de la personnalité et qu'ainsi, par essence, il n'appelle pas à une prescription médicamenteuse.

Finalement, le quart des médecins répondants n'ajouteront aucun traitement, mais préciseront **maintenir la prescription déjà en place** avant le geste suicidaire et le séjour en réanimation.

##### **5. Attitude thérapeutique vis-à-vis de l'introduction d'un traitement de fond dans le cadre d'un trouble de la personnalité avéré à l'origine de nombreuses récurrences suicidaires, mais sans syndrome dépressif caractérisé associé**

Comme nous l'avions déjà évoqué plus haut, la question de l'utilité et de la pertinence d'un traitement de fond dans le cadre des troubles de la personnalité, et dans notre cas, la personnalité Borderline ou état-limite, fait débat. Finalement, ce sera souvent la sévérité du tableau et la récurrence des passages à l'acte qui pourront nous pousser à sauter le pas. Ainsi, dans bon nombre des cas, la question n'est plus tant, **SI** nous allons prescrire un traitement de fond, mais **QUAND** allons-nous l'introduire ?

Cette interrogation posée correspond à la pratique, mais encore une fois s'éloigne des recommandations et du très faible rationnel en faveur d'une prescription face à ce trouble.

Cette remarque est bien illustrée par les réponses à notre questionnaire. Alors qu'au cours de la première partie d'hospitalisation, plus de la moitié des médecins répondants affirmaient ne pas prescrire de traitement de fond devant ce tableau, ils ne seront plus que 20% à **maintenir cette ligne décisionnelle thérapeutique** dans les suites du deuxième passage à l'acte. Parmi ces « irréductibles », un psychiatre précisera de ce fait que « le nouveau passage à l'acte réactionnel ne change pas le tableau décrit initialement » et ainsi, ne justifie pas une modification de sa stratégie thérapeutique. D'autres rappelleront une fois encore que le tableau clinique ne comprend aucune

indication à l'introduction d'une molécule de fond et qu'un tel traitement ne serait pertinent et nécessaire que dans le cas où de nouveaux éléments cliniques laisseraient supposer de la présence de comorbidités psychiatriques, telles qu'un trouble de l'humeur ou un trouble psychotique sous-jacents ou surajoutés. Dans l'intervalle, ils pourront proposer un traitement symptomatique uniquement. Enfin, plusieurs d'entre eux insisteront une nouvelle fois sur l'importance du lien thérapeutique à établir et à entretenir, permettant notamment un travail psychothérapeutique.

Nous comprendrons donc, qu'au total, ils seront 80% à finalement **proposer l'introduction d'un traitement de fond** au courant de l'hospitalisation.

Parmi eux, la moitié avait fait le choix d'une période d'observation, et ***n'avait pas prescrit de traitement de fond au cours de la première partie d'hospitalisation***, souvent en avançant les mêmes arguments que les médecins cités plus haut. Ce sera dans les suites du deuxième passage à l'acte sévère qu'ils décideront de changer de ligne thérapeutique et ainsi d'instaurer un traitement de fond. Il ne semble pas que ces psychiatres auront alors radicalement changé d'hypothèse diagnostique, mais plutôt qu'ils chercheront, comme l'un d'entre eux le précisera, à « proposer une désescalade devant des passages à l'acte impulsifs et répétés » et ce, comme un autre l'évoquera, tout en ayant un effet sur de « potentielles comorbidités anxieuses et dépressives ». En effet, qu'il s'agisse de molécules antipsychotiques, telles que la Quétiapine ou l'Aripiprazole, ou de molécules antiépileptiques, telles que la Lamotrigine ou la Carbamazépine, ces médicaments seront essentiellement choisis pour leurs propriétés thymorégulatrices et anti-impulsives. Nous comprenons ainsi que l'introduction d'un traitement de fond est dans ce cas, davantage à visée *symptomatique*.

L'autre moitié du contingent de médecins prescrivant un traitement de fond ***avaient fait le choix de l'introduire dès la première partie d'hospitalisation***.

Dans les suites de ce nouveau passage à l'acte intervenant après la mise en place d'un traitement de fond, les attitudes thérapeutiques vont diverger et deux lignes décisionnelles différentes vont se dessiner.

Les deux tiers de ces psychiatres vont se maintenir dans la voie médicamenteuse qu'ils avaient alors proposée et ne modifieront pas la molécule introduite dont ils ne mettront pas en doute l'efficacité.

L'un d'entre eux ajoutera d'ailleurs l'argument du délai d'efficacité de bon nombre de psychotropes et insistera sur la nécessité de « laisser du temps au traitement d'agir ». Certains pourront tout de même proposer une augmentation de la posologie du médicament déjà en place.

Le dernier tiers de ces psychiatres quant à eux, considéreront le nouveau passage à l'acte comme un *échec thérapeutique* auquel ils répondront essentiellement par un switch de molécules et ce, quasi systématiquement au sein de la même classe.

Finalement, après avoir analysé les schémas thérapeutiques qui peuvent être proposés dans le cadre d'un trouble de la personnalité Borderline, nous pouvons nous interroger plus spécifiquement sur les molécules qui seront préférentiellement prescrites en guise de traitement de fond.

Pour comprendre les motivations des psychiatres dans leur choix, il est important de se pencher rapidement sur les caractéristiques de cette astructuration de la personnalité.

Dans le DSM-V, le trouble de la personnalité Borderline ou état-limite appartient au cluster B des troubles de la personnalité, à savoir, les personnalités dites *émotionnelles*. Il est « caractérisé par 4 grandes familles de symptômes :

- Les **symptômes affectifs**, marqués par une *instabilité émotionnelle*, un sentiment envahissant de vide, une tendance à l'humeur dépressive ;
- Des **troubles du comportement liés à l'impulsivité** : automutilation, conduites à risque et tentatives de suicide répétées ;

- Une **instabilité interpersonnelle majeure** marquée par des relations intenses et instables alternant entre les deux extrêmes de l'idéalisation et du rejet. Ces patients ont en effet une peur intense d'être abandonnés, et font donc des efforts effrénés pour éviter les abandons ;
- Des **distorsions cognitives** pouvant aller de sentiments de déréalisation ou de dépersonnalisation jusqu'à d'authentiques symptômes psychotiques »(193).

D'un point de vue psychanalytique, « le propre de l'état limite est de se présenter, au point de vue structurel, comme en tous points, comme intermédiaire entre névrose et psychose »(194). Contrairement à d'autres troubles névrotiques dans lesquels l'angoisse se fixe sur un symptôme (exemple des symptômes conversifs de l'hystérie), l'angoisse du Borderline ne peut se fixer nulle part. C'est ainsi que dans les cas de débordements émotionnels, comme dans le cas d'une réactivation du vécu abandonnique par exemple, il résultera une anxiété paroxystique intolérable pour le sujet et pour laquelle le passage à l'acte seul permettra de « convertir » ce surplus d'angoisse.

Avec ces notions à l'esprit, on comprendra mieux pour quelles raisons les propriétés médicamenteuses recherchées par les psychiatres dans ce contexte seront les propriétés anxiolytiques, thymorégulatrices et anti-impulsives.

Ainsi, l'effet anxiolytique permettrait d'atténuer la charge anxieuse qui, lorsqu'elle s'accumule, provoque des passages à l'acte auto-agressifs. L'effet thymorégulateur permettrait potentiellement de stabiliser la labilité émotionnelle qui caractérise la personnalité Borderline et donc favorise les débordements émotionnels pourvoyeurs d'angoisses paroxystiques. Enfin, l'effet anti-impulsif permettrait éventuellement de contrer les comportements impulsifs qui interviennent en réponse à cette angoisse paroxystique.

En pratique, la molécule qui sera prescrite de façon écrasante dans le contexte d'un trouble sévère de la personnalité Borderline caractérisé par des récives suicidaires est la **Quétiapine** et ce, à la fois comme traitement de fond mais également symptomatique. Les médecins répondeurs prêtent en effet à cette molécule les propriétés anxiolytiques, thymorégulatrices et anti-impulsives sollicitées pour le traitement de ce trouble de la personnalité. Cette molécule, connue pour son large champ d'action, offrirait de surcroît des propriétés antidépressives et antipsychotiques qui permettraient ainsi la prise en charge d'éventuels troubles comorbides.

Les caractéristiques pharmacologiques de la Quétiapine expliqueront en outre une stratégie de prescription particulière observée au sein des réponses à notre questionnaire. En effet, lorsque le tableau clinique pouvait potentiellement nécessiter une prescription symptomatique, comme à l'admission et à la réadmission suite aux prises en charge en réanimation, un traitement par petites doses de Quétiapine était fréquemment proposé. Par la suite, lorsque les médecins étaient interrogés sur l'éventualité d'un traitement de fond, ceux qui avaient d'abord prescrit de la Quétiapine à visée anxiolytique proposeront préférentiellement de « pousser » les posologies de Quétiapine à doses thymorégulatrices.

Nous avons déjà évoqué précédemment à la fois le rationnel pharmacoclinique conduisant à la prescription de Quétiapine, mais également la faible pertinence *in fine*, compte tenu de la littérature disponible, sur cet usage.

Dans ces indications spécifiques, certaines anciennes revues(189) suggéraient en 1<sup>ère</sup> ligne les thymorégulateurs tels que le Topiramate, le Valproate et la Lamotrigine, comme traitement des symptômes de dysrégulation émotionnelle. Les antipsychotiques atypiques (Aripiprazole et Olanzapine) avaient alors aussi montré des résultats positifs, ainsi que l'AP1G Halopéridol.

Dans le cas des troubles du comportement intégrant une impulsivité, les thymorégulateurs (Lamotrigine, Topiramate) devaient être choisis en 1<sup>ère</sup> ligne. Il y aurait également eu des résultats favorables pour la supplémentation en acides gras oméga-3 et dans une moindre mesure pour le

Flupentixol décanoate. Les résultats concernant les AP2G dans cette indication précise étaient hétérogènes. L'Aripiprazole montrait un effet bénéfique sur la composante impulsive de façon générale. La majorité des essais cliniques montraient par contre des effets défavorables pour l'Olanzapine vis-à-vis des automutilations et du comportement suicidaire(189).

Ces données marginales rapportées dans la revue Cochrane de 2010(189) ne permettent cependant pas d'édicter des recommandations thérapeutiques fondées sur elles. Les revues récentes précitées n'intègrent d'ailleurs plus ces allégations comme des éléments de preuve suffisants pour guider la pratique clinique(177–179). Il serait ainsi pertinent que de nouvelles recommandations officielles sur la prise en charge pharmacologique du trouble de la personnalité Borderline soient établies et intègrent notamment ces données particulièrement récentes d'une part, et infirmant nombre d'anciennes recommandations d'autres part.

#### **6. Traitements présents sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation dans le cadre d'un trouble de la personnalité avéré à l'origine de nombreuses récurrences suicidaires, mais sans syndrome dépressif caractérisé associé**

Lorsqu'arrive le moment de la sortie d'hospitalisation d'un patient pour lequel de nombreuses modifications médicamenteuses ont pu être réalisées, il est nécessaire de prendre un temps d'analyse de l'historique des traitements afin de déterminer lesquels figureront sur l'ordonnance de sortie et donc lesquels se retrouveront à disposition dans l'armoire à pharmacie du patient.

Cette étape est délicate dans le sens où le traitement se veut à la fois complet et efficace, tout en limitant les risques de mésusage. Or, comme cela a été soulevé à de nombreuses reprises, le trouble de la personnalité Borderline s'accompagne très souvent de mésusage médicamenteux, et bien entendu de passages à l'acte suicidaires dont l'IMV est un des scénarii les plus fréquents<sup>25</sup>.

---

<sup>25</sup> A titre d'exemple, des données ont montré que sur les arrivées en service d'urgence, 27% des patients sont admis pour des idées suicidaires ou une tentative de suicide avec comme diagnostic le plus fréquent celui du trouble de la personnalité limite (41% ; devant les troubles dépressifs, 38%, et bipolaires, 20%), tandis que la méthode la plus couramment utilisée lors de la tentative de suicide était justement l'intoxication médicamenteuse volontaire(195).



A cet endroit émerge toute la problématique liée à ce trouble de la personnalité, le débat entre le traitement de fond d'utilité discutée mais de profil plus « sécuritaire » (comme par exemple les ISRS) et le traitement symptomatique, souvent considéré comme plus efficace mais très fréquemment employé dans les gestes suicidaires (benzodiazépines, hydroxyzine, etc.).

Dans ce cas clinique, 50% des médecins répondeurs feront le choix du traitement simple et peut-être plus sûr, à savoir **uniquement le traitement de fond**, qui sera prescrit à posologie unique et prise systématique. De cette manière, on pourra espérer limiter le risque de passage à l'acte, à la fois par l'effet même du traitement qui aura souvent été choisi pour ses propriétés thymorégulatrices et anti-impulsives, ainsi que par l'absence de disponibilité de traitements hautement sédatifs, très souvent utilisés dans les tentatives de suicide.

Le quart des médecins répondeurs préféreront quant à eux le choix d'un traitement plus complet, mais peut-être également plus risqué, à savoir **l'association d'un traitement de fond à un traitement symptomatique**. Ce dernier consistera le plus souvent en un antipsychotique (majoritairement la Cyamémazine), moins fréquemment en une benzodiazépine ou en un antihistaminique type Hydroxyzine.

Enfin, parmi les psychiatres qui s'étaient abstenus de prescrire un traitement de fond (20% de l'ensemble des médecins répondeurs), près des trois quarts (14% de l'ensemble) auront fait le choix prévisible de **ne prescrire aucun traitement à la sortie**, alors que les autres (6% de l'ensemble) rédigeront une ordonnance comprenant **uniquement un traitement symptomatique**, prônant encore une fois le principe de l'inutilité des traitements dits « de fond » dans le trouble de la personnalité état-limite.

Parmi ceux ne prescrivant aucun traitement, deux médecins préciseront qu'en pratique, cela dépendra en fait de l'évaluation des éventuelles comorbidités psychiatriques pour laquelle la description présentée dans ce cas fictif manque d'éléments cliniques.

Quels que soient les éléments présents sur l'ordonnance de sortie, plusieurs médecins proposeront une mesure supplémentaire, à savoir la **délivrance fractionnée** des traitements. Celle-ci pourra se faire en **pharmacie**, ou encore en **CMP** offrant en plus l'opportunité de multiplier les contacts avec la patiente afin de travailler l'observance et poursuivre le développement du lien thérapeutique dans un espace à la fois cadrant et rassurant.

Ces mesures permettent la **gestion à la fois du risque suicidaire** par intoxication médicamenteuse volontaire, ainsi que le **risque de mésusage**, également très fréquent chez ces patients<sup>26</sup>. La littérature nous met d'ailleurs en garde contre ces risques importants du trouble de la personnalité Borderline dans la prise en charge duquel la toxicité du surdosage (comme dans le cas des antidépresseurs tricycliques), ainsi que le potentiel addictif (comme dans celui des hypnotiques et des traitements sédatifs) doivent être pris en compte dans le choix des traitements instaurés et laissés en place(189,191). Quels que soient les choix qui seront faits, et comme le soulignera un des médecins interrogés, l'ensemble du traitement, de son instauration à la question de son maintien, devrait être discuté entre le médecin et le patient dans le cadre d'un processus de « décision partagée » continu(189,191).

Ces éléments apparaissent d'autant plus importants que, comme nous l'avons évoqué en introduction de ce cas, le trouble de la personnalité Borderline conduit à ce paradoxe fréquent : alors qu'aucune stratégie pharmacothérapeutique réellement efficace n'existe, les patients se retrouvent régulièrement avec une polypharmacie de psychotropes mêlant bien souvent l'ensemble des classes

---

<sup>26</sup> Le mésusage sur les médicaments opioïdiques, antalgiques, étant par exemple bien identifié chez les hommes Borderline(196).

de psychotropes disponibles(173). Dès lors, la réévaluation régulière des thérapeutiques en place s'avère une stratégie indispensable dans le suivi au long cours de ces patients.

## **PARTIE DEUX : INFLUENCES ET SYMBOLIQUES DE LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES**

### **I. FACTEURS INFLUENCANT NOS PRATIQUES DE PRESCRIPTION**

Dans la partie précédente, nous avons tenté d'évaluer les pratiques de prescription des psychotropes par les psychiatres. Nous aurons ainsi pu observer que l'essentiel des justifications de ces prescriptions étaient liées aux propriétés pharmacologiques des molécules, réelles ou attribuées par le clinicien. Au-delà des connaissances réelles guidant ce rationnel pharmacologique, ce rationnel est-il le seul et unique facteur influençant nos prescriptions ?

Ainsi, une autre question émerge : de façon générale, qu'est-ce qui influence nos prescriptions ? Notre pratique est intrinsèquement liée à nos connaissances, mais sur quoi reposent les connaissances des psychiatres sur les psychotropes ?

Si l'émergence de la psychopharmacologie moderne dans l'après-guerre a profondément bouleversé la pratique psychiatrique de l'époque, qui reposait alors essentiellement sur la psychanalyse(197) et d'autres procédés thérapeutiques, depuis abandonnés<sup>27</sup> ou au contraire, approfondis et améliorés<sup>28</sup>, nous pouvons de nos jours nous interroger sur les facteurs qui peuvent influencer de façons directes ou indirectes, l'usage de la thérapeutique dominant actuellement la pratique psychiatrique et correspondant à la psychopharmacologie.

---

<sup>27</sup> Tels que la malariathérapie ou paludothérapie (depuis Von Jauregg en 1917), les sismothérapies chimiques : avec les chocs insuliniques ou cure de Sakel (depuis Sakel en 1933) et l'usage du Cardiazol® (depuis Von Meduna en 1934), ou encore la lobotomie (depuis Egas Moniz et Almeida Lima en 1936).

<sup>28</sup> Tels que la sismothérapie.

Selon Llorca et al.(198), les « décisions cliniques doivent intégrer trois composantes :

- l'expérience clinique du praticien ;
- les données actuelles les plus pertinentes de la recherche clinique ;
- les préférences du patient en termes de soins. »

Mais sont-ce les seules composantes en jeu ? Et derrière ces composantes, quelles autres dimensions sont en fait sous-entendues ?

Benoît et al.(199) soulèvent en ce sens que les décisions thérapeutiques font intervenir bien d'autres facteurs que les données scientifiques, par exemple. Pour eux, il peut s'agir de considérations humaines, environnementales, économiques, éthiques ou réglementaires. Celles-ci ne sont que rarement prises en compte dans les recommandations officielles, alors qu'elles reflètent la diversité de la pratique clinique. Ils considèrent donc important que les impressions cliniques, l'expérience et le jugement du clinicien, ainsi que ses habitudes pratiques soient mis en parallèle avec les recommandations scientifiques qu'ils peuvent enrichir.

Battegay et Wacker(200) auront eux-mêmes identifié précocement des facteurs supplémentaires pouvant influencer le choix d'une molécule plutôt qu'une autre. Outre les propriétés pharmacologiques et l'expérience du clinicien, ils citaient également l'ancienneté de l'expérience avec telle ou telle molécule, l'influence de la promotion des traitements, le moment de mise sur le marché d'une molécule ou encore des caractéristiques intrinsèques au profil du clinicien telles que le sexe.

Finalement, nous pourrions résumer le phénomène avec les mots de Lapeyre-Mestre et al.(201) pour lesquels « les choix de prescription, les doses prescrites et les diverses stratégies thérapeutiques découlent d'une interaction complexe entre les propriétés pharmacologiques de la molécule, la relation, les croyances et attentes du médecin et du patient, et le système de soins dans lequel le médicament est utilisé. »

Afin de clarifier le choix de notre plan dans la description à venir des facteurs d'influence, nous proposons une représentation schématique dans la Figure n°9 ci-après sur ces différents facteurs.

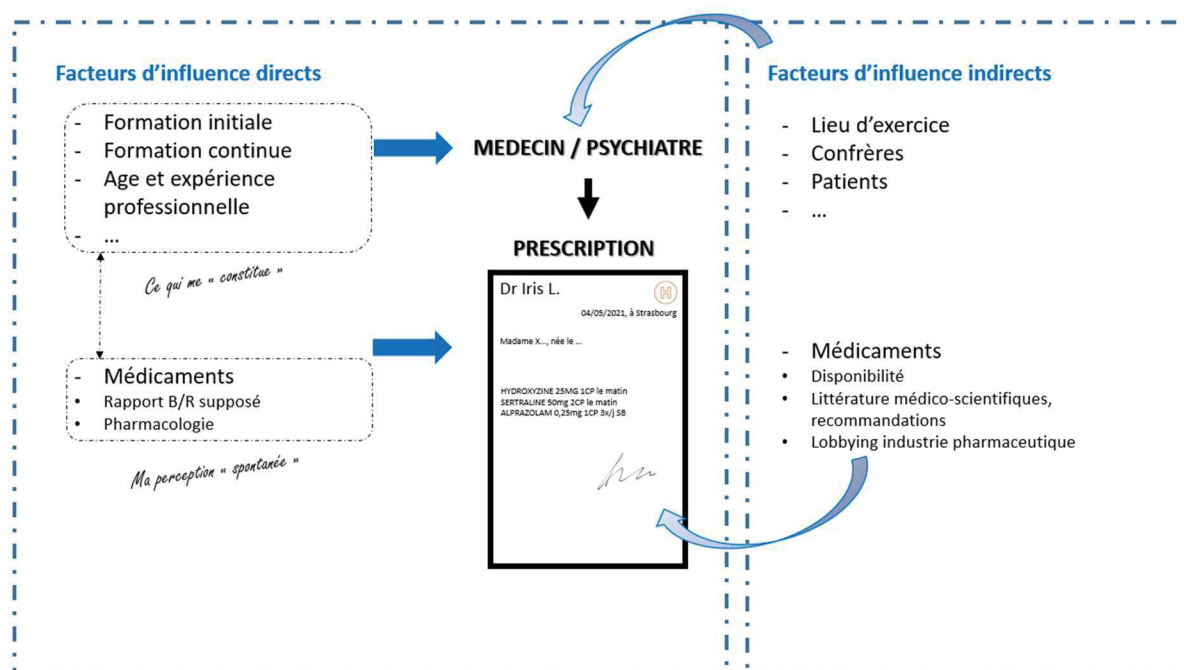


Figure n°9 : Représentation schématique des principaux facteurs d'influence, directs et indirects, pour le psychiatre-prescripteur.

## A. FACTEURS D'INFLUENCE DIRECTS : Ou le Médecin, psychiatre et ce qui le définit

### 1. Positionnement/philosophie médicale

Nos raisonnements thérapeutiques et notre manière d'envisager la prise en charge dépendent en grande partie de notre vision de la situation clinique et de **notre « philosophie » du soin**. En soit, nos choix thérapeutiques dépendent de l'endroit où nous positionnons nos priorités.

Si certains médecins auront plutôt tendance à proposer une prise en charge « intensive » de l'épisode aigu, sur le plan pharmacothérapeutique, pour éviter à tout prix les symptômes résiduels et espérer une meilleure rémission, au risque d'être iatrogène pour le patient, d'autres préféreront sans aucune

hésitation s'orienter vers un traitement plus « pondéré » afin de favoriser l'alliance thérapeutique et éviter les potentiels effets secondaires (notamment cognitifs et sexuels), même si cela signifie d'être moins incisif et peut-être moins efficace sur l'épisode en cours. Alors que certains considéreront par exemple que « chaque épisode psychotique est toxique » et augmente le risque de séquelles cognitives liées à l'évolution chronique de la maladie, d'autres affirmeront au contraire qu'il faut à tout prix « préserver chez un sujet jeune les fonctions cognitives, la dimension sociale et l'aspect fonctionnel » en prescrivant des traitements mieux tolérés. Dans cet exemple précis tiré des réponses aux questions des cas cliniques 1 et 3 de notre étude, il est intéressant de remarquer que les arguments de ces médecins se rejoignent grandement avec la recherche finale du même effet : la tolérance cognitive, mais dans un cas, vis-à-vis de la maladie, et dans l'autre, du traitement. Et c'est en cela que les raisonnements thérapeutiques vont dévier et déboucher sur des stratégies thérapeutiques quasi opposées.

Un autre exemple observé dans notre questionnaire qui pourra également illustrer ce propos est celui de la prise en charge initiale de la patiente du cas clinique 5 souffrant d'un trouble sévère de la personnalité de type Borderline. Quand certains médecins proposeront rapidement un traitement, au moins symptomatique, afin de soulager *rapidement* la patiente, d'autres s'abstiendront dans l'immédiat devant cette prise en charge précoce et ce notamment pour éviter « d'enfermer » la patiente « dans une prise en charge médicamenteuse ». On remarque ainsi que lorsque certains psychiatres placent la priorité au niveau du soulagement immédiat, d'autres prioriseront la cohérence de la démarche globale, même si cela peut signifier un plus grand inconfort à court terme pour la patiente. Il convient cependant de noter que les réponses aux cas cliniques correspondent davantage à des déclarations d'intention des praticiens interrogés face aux situations cliniques proposées et pas nécessairement à la réalité fine de leur exercice.

## 2. Les habitudes du médecin

Notre philosophie du soin, comme elle l'aura été proposée plus haut, participe ainsi à forger nos habitudes de pratique, dont nos **habitudes de prescription**. Le chapitre consacré aux psychotropes dans le référentiel de Psychiatrie précise d'ailleurs qu'au cours du processus de prescription « la molécule est choisie en fonction de l'indication [...] et de *l'habitude du prescripteur* »(193).

Selon la définition du Larousse(202), l'habitude correspond à la « manière ordinaire, habituelle d'agir, de penser, de sentir, propre à quelqu'un ou à un groupe de personnes ». Cette définition peut sous-entendre que face à une situation donnée, la manière d'y répondre sera toujours la même. On peut ainsi s'attendre à ce que le comportement, dont les choix de prescriptions par exemple, soient les mêmes devant deux situations cliniques similaires du fait de cette « pré-programmation » et non pas forcément du fait d'un raisonnement thérapeutique conscient et spécifique.

Déjà en 1987, Clark et Holden évoquaient dans la discussion de leur article sur la persistance des habitudes de prescription « la résistance au changement »(203). Néanmoins, dans la dernière partie de notre questionnaire interrogeant sur la pratique générale, seulement 12% des médecins répondants citaient « l'Habitude » comme faisant partie des deux leviers principaux sur lesquels ils construisent leurs raisonnements thérapeutiques<sup>29</sup>. Ces données pouvant donner du sens à l'idée d'un processus, au moins en partie, inconscient en ce qui concerne ces habitudes de prescription.

Bien entendu, cela dépend également de la définition que nous donnons dans ce cas précis au terme « habitude », qui peut être simplifié à l'extrême et se traduire en pratique par une prescription systématique de Risperidone devant tout épisode psychotique par exemple, et ce quelles qu'en soient les caractéristiques, ou bien, au contraire, être éminemment complexe et relever d'une grande adaptabilité à plusieurs sous-types de tableaux cliniques.

---

<sup>29</sup> Remarque concernant l'analyse des réponses aux questions de la partie sur la pratique générale : les pourcentages calculés ont été obtenus en retranchant les réponses des médecins ayant répondu aux deux questionnaires en ligne de façon divergente, afin de favoriser l'homogénéité des résultats, même si cela signifie une perte de données qu'il faut garder à l'esprit.



### 3. La formation initiale du médecin

Finalement, ce que nous appelons « nos habitudes » ne peuvent-elles pas représenter, au moins en partie, ce que nous aurons appris au cours de notre formation initiale composée de nos stages et cours d'internat ? Ainsi, les bases de nos connaissances en psychopharmacothérapie semblent relever de ce socle, que tout médecin continuera à alimenter avec de nouvelles connaissances apportées par les succès et échecs de l'exercice clinique, les échanges avec les confrères, et, bien sûr, les lectures autonomes et la formation continue.

Que nous considérons cette base comme le socle de nos futures habitudes ou non, il semblerait que notre **formation initiale** ait effectivement une grande influence sur nos pratiques. Selon l'étude de Hamann et al., les médecins auraient tendance à rester attachés aux traitements qu'ils connaissent le mieux ou auxquels ils se seront familiarisés au cours de leur formation(204). L'équipe de Lapeyre-Mestre avait, quant à elle, identifié la formation médicale comme étant le 8<sup>ème</sup> facteur influençant le plus les psychiatres dans le choix d'un antidépresseur(201).

Dans notre étude, la formation initiale sera le facteur cité par le plus grand nombre de médecins (55%) comme faisant partie des leviers principaux de leurs raisonnements thérapeutiques.

Sans surprise, on observe que les jeunes psychiatres se réfèrent davantage à leur formation initiale (68%)<sup>30</sup> que les plus expérimentés qui eux se réfèrent plus naturellement à leur expérience professionnelle personnelle (86%)<sup>31</sup>, l'expérience personnelle des jeunes psychiatres consistant essentiellement en leur formation initiale, la formation initiale des plus âgés étant moins récente dans leur pratique. Néanmoins, il est intéressant de relever qu'une proportion non négligeable des médecins avec plus de 10 d'expérience (33%) affirment se référer encore en grande partie à leur

---

<sup>30</sup> 68% des médecins avec <10 ans d'expérience ont répondu que leur formation initiale fait partie des deux principaux leviers sur lesquels s'appuient leurs raisonnements thérapeutiques.

<sup>31</sup> 86% des médecins avec ≥10 ans d'expérience ont répondu que leur expérience professionnelle personnelle fait partie des deux principaux leviers sur lesquels s'appuient leurs raisonnements thérapeutiques.

formation initiale. En cela, on peut soulever une nouvelle fois l'importance majeure de notre formation initiale et de ce que représentent les premières expériences et confrontations avec la clinique, qui nous accompagneront longtemps dans notre pratique. Dans le cas clinique 2 concernant la prise en charge d'une dépression résistante, un des médecins répondeurs avec 37 ans de pratique proposera assez rapidement l'instauration d'un traitement par tricyclique et indiquera se reposer alors sur sa formation initiale durant laquelle « on ne traitait que par tricycliques ou par IMAO ».

#### 4. L'expérience professionnelle personnelle

Comme l'auront très rapidement identifié Battegay et Wacker dans leur article de 1983, un des facteurs jouant un rôle majeur dans le choix d'une molécule est **l'expérience du clinicien**(200). Selon Lapeyre-Mestre et al., il s'agirait d'ailleurs du principal facteur influençant les psychiatres dans le choix d'un antidépresseur(201). Dans la prise en charge des patients bipolaires, 41% des psychiatres interrogés par l'équipe de Samalin se réfèreraient en 1<sup>er</sup> lieu à leur expérience personnelle(205).

Notre étude ne fait pas exception et retrouve des chiffres très similaires avec 45% des médecins interrogés qui citent leur expérience professionnelle personnelle comme étant un des deux principaux leviers sur lesquels ils appuient leurs raisonnements thérapeutiques, et ce, dans leur pratique générale.

Mais la question déjà ébauchée plus haut persiste. Comment définit-on notre expérience personnelle ? Se définit-elle en nombre de cas similaires rencontrés ? En nombre d'années de pratique ? Pour un jeune médecin, comment la différencie-t-on de ce qu'on aura appelé sa formation initiale ? Un psychiatre avec 20 ans de carrière mais n'ayant que très peu eu affaire à certains types de troubles du fait de sa pratique, peut-il affirmer s'appuyer sur son expérience professionnelle personnelle dans ces cas-là ? S'il peut être difficile et délicat de répondre à ces questions très théoriques, il semble néanmoins intéressant de rester ouvert à ces réflexions sur lesquelles repose notre pratique du quotidien.

## 5. L'âge du médecin

Les notions d'habitudes, de formation initiale et d'expérience personnelle qui auront été développées jusque-là soulèvent finalement la notion de temps, qui se traduit, souvent, en pratique (clinique) par **l'âge du médecin**.

Plusieurs études se seront penchées sur ce sujet et auront pu mettre en évidence de réelles différences de prescription entre les psychiatres en fonction de leur âge.

L'étude relativement récente de Samalin et al. sur l'adhésion des psychiatres français aux guidelines dans le cadre de la prise en charge du trouble bipolaire, a ainsi pu mettre en évidence que les psychiatres les plus jeunes (qu'ils auront définis comme ceux ayant moins de 10 ans de pratique) préféreraient l'usage des antiépileptique par rapport au Lithium pour le traitement de la manie simple, et les AP2G pour celui de la manie avec symptômes psychotiques. Les psychiatres plus âgés quant à eux, prescriraient davantage de Lithium de façon générale(205).

Quelques années auparavant du côté de la psychose, l'équipe de Hamann retrouvait également des différences de choix thérapeutiques en lien avec l'âge du médecin prescripteur. Selon les auteurs, les psychiatres plus âgés prescrivaient 5 fois plus d'antipsychotiques typiques que les plus jeunes en raison d'une meilleure compréhension de ces molécules et des habitudes d'utilisation(204).

Néanmoins, concernant la prescription générale des antipsychotiques, et ce, qu'ils soient typiques ou atypiques, il est intéressant de relever qu'un psychiatre interrogé dans le cadre des entretiens individuels ayant 37 ans de pratique clinique, affirme prescrire peu d'antipsychotiques lorsqu'il peut l'éviter, car se revendiquant « d'une époque prônant l'utilisation parcimonieuse des antipsychotiques ». Cette remarque rejoint les inquiétudes qui étaient alors formulées dans l'introduction de l'article de Battegay et Wacker publié en 1983, à une période où les psychotropes étaient disponibles depuis peu et où l'augmentation de leurs prescriptions inquiétait et la nécessité de leur utilisation questionnait(200).

L'influence, persistante malgré les années, de la formation initiale se profile donc à nouveau. Muijen et Silverstone relevaient d'ailleurs que les choix médicamenteux seraient plus influencés par la formation et les échanges d'idées entre confrères, que par la présentation symptomatique des patients(206).

## B. FACTEURS D'INFLUENCE INDIRECTS

### 1. Influence de nos confrères

#### a. Influence générale de nos confrères

Effectivement, nos confrères auraient une influence non négligeable sur notre pratique et nos prescriptions. Toujours selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al., **l'opinion de nos collègues** serait le 5<sup>ème</sup> facteur influençant le choix d'un antidépresseur parmi les psychiatres(201).

Une des psychiatres interrogés dans le cadre des entretiens individuels aura d'ailleurs illustré de façon notable ce facteur d'influence dans le cas clinique 2. Au moment où ce médecin envisageait l'ajout d'un antagoniste  $\alpha_2$ , son choix qui auparavant ce serait tourné vers la Mirtazapine, se portera finalement sur la Miansérine et ce, en raison de sa proche collaboration avec un confrère ayant une certaine affinité pour cette molécule.

Dans notre étude, l'influence de nos confrères n'apparaît pas tout de suite de façon flagrante dans les réponses à la première question, qui interrogeait sur les deux principaux leviers de construction de leurs raisonnements thérapeutiques dans leur pratique générale. L'expérience de confrères ne sera alors citée que par 21% des médecins. L'impact que peuvent avoir nos collègues sera vraiment visible dans les cas de résistances médicamenteuses, où plus de 60% des médecins diront faire rapidement appel à l'expérience de leurs confrères afin de proposer une nouvelle stratégie. Il s'agira d'ailleurs d'une des premières sources d'information des psychiatres répondants dans ce cas précis.

b. Influence de la présence de certains confrères, centres experts ou consultations spécialisées

Selon notre lieu d'exercice, la proximité de certains confrères spécialisés dans un domaine précis de la psychiatrie pourra également influencer jusqu'à nos pratiques globales. Qu'il s'agisse de centres experts sur la Schizophrénie ou la Dépression, de consultations spécialisées Bipolarité ou UMN, ou de pharmaciens spécialistes, leur présence sur notre lieu de travail va pouvoir modifier nos attitudes et manières d'envisager certaines situations cliniques spécifiques.

Dans un registre similaire, on notera que selon l'étude de Lapeyre-Mestre, une « prescription par un spécialiste hospitalier » serait le 10<sup>ème</sup> facteur pouvant influencer le choix d'un antidépresseur(201).

Au cours de leur étude comparant les habitudes de prescriptions des psychotropes dans différents hôpitaux anglais, Muijen et Silverstone ont notamment pu observer que l'hôpital ayant le plus faible taux de prévalence de polypharmacie était également le seul associé à une unité de psychopharmacologie(206). Les auteurs en concluaient ainsi que l'accès à l'enseignement de la pharmacologie clinique pouvait être un facteur important afin de favoriser des habitudes de prescription appropriées.

Il est ainsi intéressant de noter que les deux psychiatres interrogés dans le cadre des entretiens individuels travaillant dans le même établissement auront tous deux, et à plusieurs reprises, affirmé faire appel à l'expertise du réseau local Pharmacopsy Alsace. L'un d'entre eux ajoutera être ouvert à la possibilité d'expérimenter des stratégies qu'il ne connaît pas en s'appuyant sur l'expérience de confrères.

Dans un autre domaine, nous aurons déjà fait remarquer dans le cas clinique 4 sur le trouble bipolaire, que pour la gestion du projet de grossesse, ils auront été très nombreux à envisager de se reposer sur l'expertise d'une collègue en particulier, que ce soit pour un relais de suivi, une prise en charge

hospitalière spécialisée ou de simples conseils. Les médecins en question travaillaient alors soit dans le même établissement, soit dans un établissement voisin.

Enfin, ils auront également été plusieurs à citer les différents centres experts ou autres consultations spécialisées existant à proximité de leur lieu d'exercice.

Nous observons ainsi que nos habitudes et attitudes thérapeutiques vont également dépendre des moyens existants (ateliers particuliers, unités spécifiques type UMB, réhabilitation, appartements thérapeutiques, centres experts...) à l'endroit où nous exerçons. Cela nous amène vers un autre paramètre pouvant jouer un rôle sur notre pratique...

## 2. Influence du lieu et du type d'exercice

### a. Influence du type d'exercice

Les nombreux moyens et outils évoqués ci-avant sont pour la plupart disponibles dans les milieux hospitaliers, et les psychiatres libéraux n'y auront pas forcément accès aussi facilement. Nous soulevons là la particularité du **type d'exercice** qui pourra donc elle aussi, influencer nos attitudes thérapeutiques, notamment de par la disponibilité des ressources.

Peu d'études évoquent cette particularité. Parmi les publications ayant étudié les habitudes de prescription, celle de l'équipe de Samalin a pu relever des différences de prescription entre les praticiens du secteur public et ceux du secteur privé (comprenant les psychiatres libéraux mais également ceux exerçant dans des établissements privés)(205). Les psychiatres exerçant dans le secteur privé utiliseraient bien plus fréquemment le Lithium dans le traitement du trouble bipolaire. Selon les résultats de l'étude, ces psychiatres prescriraient le Lithium 2 fois plus que la moyenne de l'ensemble des psychiatres, 3 fois plus que les jeunes médecins pour une manie simple et 2,5 fois plus comme traitement prophylactique. Les auteurs proposent plusieurs explications à cet état de fait. Tout

d'abord ils remarquent que les praticiens privés sont en moyenne plus âgés et plus expérimentés que la population totale de leur étude. La cause de cette différence ne serait donc pas le type de pratique lui-même, mais l'âge et l'expérience des médecins. Par ailleurs, ils observent que les psychiatres privés voient davantage de patients présentant des troubles bipolaires d'intensité modérée pour lesquels il serait plus aisé de proposer des stabilisateurs de l'humeur pour les stabiliser. Ils sous-entendent ainsi un autre facteur pouvant influencer nos prescriptions ; les profils de patients, et donc notre manière de les prendre en charge, peuvent effectivement grandement varier selon notre type de pratique.

#### b. Influence du pays d'exercice

Le **facteur géographique** est bien entendu également à prendre en compte et a déjà été souligné par plusieurs études comme influençant les habitudes de prescription. Plusieurs raisons peuvent expliquer les différences de prescription entre pays.

L'équipe de Samalin(205) évoque en premier lieu les différences nosographiques selon le pays d'exercice (voir plus bas). Si les Européens ont plutôt tendance à utiliser la classification internationale CIM-10, les Américains utilisent bien entendu préférentiellement la classification dont ils sont les auteurs, le DSM-V.

En plus des habitudes nosographiques, les auteurs citent également les traditions thérapeutiques qui peuvent varier entre les deux continents. Ils ajoutent à cela l'influence des coutumes locales, des opinions d'experts, de l'industrie pharmaceutique ainsi que les différences politico-économiques variant entre l'Europe et les Etats-Unis et pouvant mener à des pratiques différentes.

Dans leur publication sur l'analyse de l'attitude des psychiatres vis-à-vis des formulations injectables des antipsychotiques chez les patients souffrant de schizophrénie, Samalin et al. relèvent des variations de prescription des NAP entre différents pays(207). La France et le Royaume-Uni présenteraient des taux plus élevés de prescription comparativement à d'autres pays européens, au

Canada ou aux Etats-Unis. Pour les auteurs, ces variations dérivent notamment des spécificités de système de soins de chaque pays. Ils prennent notamment l'exemple de l'Allemagne ; alors que le coût n'entrerait pas en compte dans la décision des psychiatres français de prescrire ou non des NAP, pour les psychiatres allemands, le coût serait un argument fort contre l'utilisation de ces médicaments. Par ailleurs, le faible contrôle des effets avec les NAP comparé au contrôle offert par les formes orales serait également un argument important pour les psychiatres allemands ; les psychiatres français quant à eux, y seraient moins sensibles. Les auteurs mettent ces différences en lien avec le niveau de connaissance et les habitudes d'utilisation des NAP qui peuvent différer d'un pays à l'autre, notamment la formation des psychiatres qui elle aussi peut être différente.

Enfin, la disponibilité des traitements et des différentes formes galéniques d'une molécule en fonction du pays peut également alimenter les variations d'habitudes de prescription d'un pays à l'autre ; ce que nous verrons ultérieurement dans la partie dédiée aux facteurs d'influence liés aux médicaments eux-mêmes.

### 3. Facteurs d'influence liés au patient

#### a. Influence de la clinique et de l'histoire du patient

En faisant l'analyse des différents facteurs pouvant influencer nos prescriptions, on en viendrait à passer à côté de l'essentiel, à savoir, le patient assis en face de nous. Cette personne possédant son propre vécu, son expérience du trouble dont il peut présenter certaines facettes, certaines formes, que d'autres patients avec le même trouble n'auront pas. C'est pourquoi selon Llorca et al., il ne faut « jamais oublier que c'est à partir de l'histoire individuelle de chaque sujet que se construisent les recommandations de prise en charge les plus spécifiques et les plus pertinentes. »(198).

C'est ainsi que les nombreux facteurs autour d'une situation ne doivent pas non plus nous détourner de la clinique actuelle et antérieure présentée par le patient, ainsi que de son profil et de sa personnalité.



Dans l'étude de Samalin sur les facteurs influençant la prescription des antipsychotiques injectables d'action prolongée, les antécédents de décompensation du patient, ainsi que son expérience ou non des NAP, joueraient un rôle important dans la décision de l'instauration d'une formulation injectable(207). Ils ajoutent également à ces deux éléments le profil de dangerosité du patient, qui, s'il est important, inciterait également à une telle prescription.

Par ailleurs, d'autres facteurs en lien avec la clinique et les caractéristiques du patient auraient quant à eux une influence plutôt faible sur cette décision. Le risque suicidaire, le fait qu'il s'agisse d'un premier épisode psychotique ou un diagnostic incertain n'auraient que peu d'impact sur le choix d'un NAP. Il en serait de même pour le niveau d'éducation du patient.

#### b. Influence de l'attitude du patient vis-à-vis des traitements psychotropes

L'attitude du patient vis-à-vis des traitements psychotropes peut être très variée et différente selon le type de molécule. En pratique, elle se traduira souvent par **l'observance du patient**<sup>32</sup>, correspondant dans un modèle moins pyramidal et moins centré sur les seules médications, à l'adhésion du patient aux soins de façon générale. Cette notion de continuum évolutif faisant passer le vieux concept d'observance, vers l'adhérence *et in fine* la concordance (dans laquelle le point de vue du patient est non seulement pris en compte, mais surtout recherché et sollicité), est décrite pour la psychiatrie dans la revue de Chakrabarti et al.(62).

Toujours selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al., l'observance intervient en 4<sup>ème</sup> position dans le choix d'un traitement antidépresseur(201). Les auteurs relèvent d'ailleurs que le taux de rupture médicamenteuse due aux effets secondaires des traitement est significativement plus basse avec les

---

<sup>32</sup> Également décrite comme la « compliance », terminologie connexe provenant de l'anglais et utilisée de manière interchangeable dans la littérature francophone.

ISRS comparativement aux agents tricycliques, afin d'illustrer l'influence que pourra avoir cette compliance sur les prescriptions.

Dans le champ de la psychose, l'équipe de Samalin avance que parmi les patients souffrant de schizophrénie, entre 40% et 60% se montreraient partiellement voire totalement non-observants à une médication orale par antipsychotiques, et ils insistent ainsi sur le fait que la faible adhésion aux soins est associée à un plus haut risque de décompensation du trouble(207). C'est pourquoi les auteurs déplorent les faibles taux de prescription des formulations injectables d'action prolongée qui permettraient de compenser, au moins en partie, la compliance parfois faible de nos patients. Malgré tout, au vu des résultats de leur étude auprès des psychiatres, il semblerait que ce facteur exerce bel et bien une certaine influence sur nos prescriptions. En effet, un antécédent de non-observance constituerait un des facteurs principaux incitant à la prescription d'un NAP. Inversement, une compliance estimée suffisante avec la formulation orale d'un antipsychotique serait un facteur important freinant le passage à une formulation injectable.

Les auteurs définissent finalement deux clusters de facteurs préférentiellement pris en compte par les psychiatres en faveur de l'introduction d'un NAP. Ces clusters correspondent à deux profils de patients pour lesquels les NAP semblent particulièrement adaptés :

- Le 1<sup>er</sup> correspond aux patients avec antécédents de décompensation et ayant une compliance faible pour les formes orales. Ces patients présentent un pronostic médical moins favorable. Ce groupe correspond donc au profil classique pour lequel les formes à libération prolongées sont classiquement utilisées.
- Le 2<sup>ème</sup> cluster correspond aux patients qui présentent, au contraire, un haut niveau d'insight et un haut niveau d'alliance thérapeutique. Ce cluster semble totalement opposé au cluster I ; pourtant, ce profil est considéré comme décisif pour de nombreux psychiatres interrogés dans la décision d'introduire un NAP et ce, bien que ces patients soient très certainement ceux qui montrent par ailleurs une très bonne compliance avec les formes orales. Les auteurs supposent que l'impact de ce groupe dans cette décision, est dû à la facilité avec laquelle ces

patients peuvent être informés et convaincus de l'utilité pharmacologique des formes injectables et ce, bien plus qu'à l'attente d'un gain d'observance. Un éventuel bénéfice en termes de biodisponibilité est régulièrement décrit de manière très théorique, et évoquant par exemple un meilleur « lissage » des concentrations plasmatiques pouvant contribuer d'une limitation de certains effets indésirables et de certaines diminutions d'efficacité.

### c. Influence du souhait du patient

Alors que la compliance du patient, équivalent à une expression implicite de son avis, se positionne à la 4<sup>ème</sup> place des facteurs influençant le choix d'un antidépresseur dans l'étude de Lapeyre-Mestre, **l'opinion du patient**, correspondant à l'expression directe de sa volonté, n'est placée qu'à la 7<sup>ème</sup> position de ce classement(28).

Dans leur étude sur la prescription des NAP, Samalin et al. ont relevé le refus du patient malgré une injection recommandée, comme faisant partie des facteurs ayant une influence sur la décision des psychiatres(207).

Quelques années plus tôt, Hamann et al. observaient que les patients ayant distinctement exprimé leur souhait pour ou contre un certain antipsychotique, étaient plus susceptibles de recevoir un AP2G(204). Néanmoins, ils déploraient dans la discussion de leur publication le fait que les variables liées au patient, dont leurs souhaits, ne jouent pas un rôle prédominant dans les décisions thérapeutiques, « le traitement choisi devant en premier lieu correspondre au patient, et non au médecin ». Cette conception renvoie là encore à ce que nous évoquions précédemment sur l'adhésion du patient à son traitement, notamment médicamenteux, et au-delà, à la notion de concordance, intégrant totalement l'avis du patient(62).

### C. FACTEURS D'INFLUENCE AUTOUR DU MEDICAMENT LUI-MEME

De nombreux **facteurs liés aux caractéristiques du traitement** lui-même vont influencer sur le choix d'une molécule par rapport à une autre. Comme Battegay et Wacker(200), nous penserons bien sûr en premier lieu aux propriétés pharmacologiques de la molécule, et ce comme nous l'aurons principalement remarqué aux cours de notre étude. Néanmoins, bien d'autres facteurs liés au traitement vont également jouer un rôle, comme le fait qu'un médecin puisse avoir une longue expérience avec telle ou telle molécule(200).

#### 1. Facteurs d'influence directs : l'influence du rapport bénéfice/risque et des propriétés pharmacologiques supposées

**L'efficacité revendiquée d'un traitement**, que le rationnel de la psychiatrie biologique rapproche de l'effet pharmacologique supposé de ce dernier, apparaît comme un facteur naturel et primordial d'influence. Cependant, il semblerait qu'il ne s'agisse que du 3<sup>ème</sup> facteur influençant le choix par exemple d'un antidépresseur selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al.(201).

Toujours selon cette étude, les **effets indésirables** des traitements joueraient une part plus importante, étant donné qu'il s'agirait du 2<sup>ème</sup> facteur d'influence dans le choix d'un antidépresseur(201). Selon ces auteurs, la popularité des ISRS est liée à la supériorité de leur tolérance comparativement aux antidépresseurs tricycliques. Ils soulèvent notamment un argument souvent cité par les médecins répondants de notre étude, à savoir le risque réduit de toxicité des ISRS dans l'éventualité d'un surdosage.

Du côté de la classe des antipsychotiques, l'équipe de Samalin aura identifié le risque de symptômes extrapyramidaux comme facteur principal ayant une influence négative sur le choix de l'introduction d'une formulation prolongée d'un antipsychotique typique(207). Là encore, à l'image de ce qui est évoqué pour les antidépresseurs, le passage des AP1G, vers les AP2G et même désormais les AP3G (tels que l'Aripiprazole), est une marche en avant vers un gain essentiellement de tolérance.

Dans leur étude sur l'initiation thérapeutique dans les épisodes psychotiques et maniaques, Benoît et al. parlent de la tolérance médicamenteuse dans ces termes : « C'est une priorité constante et une préoccupation de l'ensemble des praticiens quel que soit leur mode d'exercice, quel que soit le diagnostic et particulièrement en cas de premier contact. Il s'agit d'un déterminant majeur de l'alliance thérapeutique avec le patient, dès l'initiation du traitement. »(199). Pour eux, elle repose sur le terrain individuel, les antécédents de mauvaise ou de bonne tolérance à un traitement et le lieu de prise en charge.

Ainsi, l'influence du rapport bénéfice/risque et des propriétés pharmacologiques supposées des traitements, se joue prioritairement sur une recherche de médicaments mieux tolérés, et ce, avant le critère d'efficacité. Cette recherche, encore une fois, fait elle-même écho à l'évolution de la psychopharmacologie moderne (schématiquement depuis les années 1950), et ayant guidé vers la recherche de molécules sans cesse mieux tolérées par les patients.

## 2. Facteurs d'influence indirects

### a. Influence du cadre réglementaire et du spectre judiciaire

Un autre aspect qui peut sembler très extérieur à la clinique pure ou aux propriétés pharmacologiques de nos traitements mais peut potentiellement peser lourd dans nos décisions thérapeutiques est la question épineuse de la **responsabilité médico-légale**.

La crainte du médecin vis-à-vis d'éventuelles poursuites judiciaires a-t-elle un impact sur nos attitudes thérapeutiques et nos prescriptions médicamenteuses ? Notre décision de prescription ou de non-prescription est-elle influencée par la menace judiciaire ou ordinale ?

Nous prendrons l'exemple d'un patient souffrant de psychose chronique pour illustrer cette réflexion. Dans les cas où nous envisageons le maintien d'un traitement au très long cours et que l'on prévient le patient qu'il est possible qu'il ait à poursuivre le traitement à vie, que lui disons-nous en réalité ? Est-ce de l'empathie pure de la part du médecin qui se préoccupe uniquement du bien-être de son

patient ? Ou bien existe-t-il également l'ombre d'une certaine ambivalence en lien avec une crainte d'éventuelles poursuites médico-légales dans le cas, par exemple, de l'arrêt d'un traitement suivi du suicide du patient, ou d'un passage à l'acte hétéroagressif ?

Nos prescriptions sont-elles soumises à une certaine pression sociétale, et si oui, dans quelles proportions ?

Nous pouvons ainsi citer plusieurs exemples concrets, où l'implication médico-légale, en plus du rationnel clinique, joue un rôle important, faisant privilégier la « sécurité clinique » avant l'efficacité :

- Le fait de ne plus prescrire de Clonazépam (Rivotril®), qui est désormais réservé aux neurologues et pédiatres depuis 10 ans, alors même que cette benzodiazépine de haut potentiel présentait un intérêt par exemple dans le trouble panique ;
- Le fait de tenter d'envisager le sevrage à l'initiation pour les benzodiazépines et apparentés dans le cas de prescriptions anxiolytiques (limitées à 12 semaines) ou hypnotiques (limitées à 4 semaines) ;
- Le fait de prescrire des NAP chez des patients avec un haut niveau de dangerosité : cette demande pouvant être même une réponse à l'injonction judiciaire donnant une composante mixte à la prescription, entre la légitimité clinique (prescription médicale de la substance elle-même) d'une part, et sa galénique (prescription spécifiquement d'un NAP, devenant une prescription socio-juridico-médicale) d'autre part ;
- Le fait qu'après la publication des données de synthèse de Cipriani et al. en 2009(97), mettant en avant l'Escitalopram et la Sertraline quant au meilleur rapport bénéfice/risque, l'anticipation des allongements du QT avec l'Escitalopram faisait préférer la Sertraline. Cette position était particulièrement relayée par les médecins libéraux, pouvant être amenés à prescrire des substances comme l'Hydroxyzine ou la Cyamémazine (souvent à petites doses), avec les antidépresseurs et sans réalisation d'ECG. Ce contexte faisait pencher nettement vers l'antidépresseur sans risque sur le QT ; la sûreté clinique était donc au premier plan et avec

elle, indéniablement associée, la crainte des problèmes médico-légaux en cas d'accident iatrogène.

#### b. Influence des stocks médicamenteux

Dans le milieu hospitalier public, mais également au sein des établissements privés, les molécules référencées (figurant dans ce qui est qualifié de « livret thérapeutique » de l'établissement), et donc facilement disponibles à la prescription pour les patients pris en charge à temps complet, ne seront pas forcément les mêmes partout. Certaines nouvelles molécules ou galéniques moins régulièrement utilisées peuvent ne pas faire partie du stock habituel de l'établissement dans lequel nous exerçons. Si ce facteur peut sembler moins prépondérant que d'autres, il peut néanmoins avoir son impact en pratique quotidienne.

En effet, dans l'exemple de l'introduction d'un antidépresseur, si le médecin peut choisir entre deux molécules de profils d'efficacité et de tolérance similaires, mais que l'une est disponible immédiatement, alors que l'autre nécessite une commande spécifique qui devra en plus de cela être renouvelée en fonction de la durée de séjour du patient et à chaque augmentation de dosage, le choix final semble tout tracé. En toute logique, le psychiatre choisira la molécule dont la prescription sera la moins contraignante et la moins chronophage.

Une autre illustration serait celle de la situation d'urgence, telle la prise en charge d'un état d'agitation aiguë. Si comme nous l'avons vu dans notre étude, certains médecins préféreraient utiliser de l'Olanzapine injectable, encore faut-il que celle-ci soit référencée, et donc disponible dans le service en question. D'autant que dans le cadre de l'urgence, la question de la commande auprès de la pharmacie hospitalière est bien entendu inenvisageable si elle n'est pas faite en amont. Un des psychiatres interrogés aura d'ailleurs insisté sur cet état de fait et sur le statut très particulier dont bénéficie la Loxapine injectable. Non seulement il s'agit d'une formulation dont le médecin (qu'il soit psychiatre, urgentiste ou interniste) est sûr qu'elle est disponible dans le service de façon immédiate,

mais en plus, il s'agit habituellement d'un traitement dont le personnel infirmier connaît l'endroit de stockage (disponible dans chaque unité).

Mais l'argument du stock médicamenteux (à travers les notions de médicaments référencés et de livret thérapeutique), peut également être étendu à l'activité ambulatoire. Si un traitement est en rupture de stock de façon prolongée en officine en raison d'une absence de production industrielle, comme cela aura été le cas récemment pour un certain thymorégulateur, les médecins devant nouvellement introduire une molécule de cette classe ne se tourneront bien entendu pas vers cette molécule et en prescriront une autre. On ajoutera à cela qu'ils devront en plus réaliser un relais médicamenteux pour leurs patients déjà traités par la molécule manquante.

#### c. Influence de la disponibilité des traitements et galéniques

Toute molécule élaborée par la recherche n'est pas forcément disponible partout ni sous toutes les formes galéniques potentiellement disponibles.

Si les recommandations officielles internationales peuvent parfois proposer en 1<sup>ère</sup> intention certaines molécules sous certaines formes plutôt qu'une autre dans telle ou telle indication, la pratique réelle ne nous permettra pas systématiquement de les suivre à la lettre. Nous reprendrons pour illustrer ce propos un argument déjà évoqué au cours de l'analyse du cas clinique 4. En effet, alors que les recommandations de la société canadienne CANMAT sur la gestion de l'état d'agitation aiguë d'origine maniaque(147) proposent notamment comme traitements de 1<sup>ère</sup> ligne du Lorazépam IM ou de la Loxapine inhalée, les médecins français seraient bien embêtés pour mettre ces recommandations d'Outre-Atlantique en pratique. En effet, pour des raisons d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) français, ces traitements ne sont pas prescriptibles dans cette indication en France. Alors que le Lorazépam IM n'est disponible en France que dans le cadre d'une ATU, la Loxapine inhalée, qui avait



eu un temps l'AMM pour l'état d'agitation aigu chez les patients avec schizophrénie ou trouble bipolaire, n'est plus commercialisée depuis Octobre 2019.

Nous pourrions également citer comme autre exemple, le choix plus que limité concernant les benzodiazépines injectables avec une indication d'anxiolyse en France, où seul le Diazépam et le Clorazépate sont disponibles hors ATU (le Clonazépam injectable étant disponible uniquement pour l'épilepsie).

Ainsi, dans les exemples proposés, le facteur d'influence correspond au **cadre réglementaire** de la prescription médicamenteuse, propre à chaque pays. Car si dans la loi française, les médecins sont supposés libres de leurs prescriptions, et ont notamment le droit de prescrire hors AMM si tant est qu'ils puissent justifier leur décision et acceptent d'en assumer les conséquences potentielles, il existe néanmoins des règles de prescription qui ne peuvent être contournées, telles que la prescription en ATU, très encadrée, ou les prescriptions limitées à certaines spécialités ou au milieu hospitalier.

La disponibilité d'un traitement sous une certaine forme peut donc être limitée par le cadre réglementaire, mais elle peut également tout simplement l'être par **l'avancement de la recherche**.

Samalin et al. ont ainsi mis en évidence qu'un des facteurs principaux pouvant décourager les psychiatres à réaliser un relais d'un AP2G oral vers un NAP est l'indisponibilité de l'équivalent injectable de la forme orale alors en place(207). Ils citaient comme exemple la Quétiapine, l'Amisulpride et la Clozapine, ainsi que l'Aripiprazole, dont la formulation injectable n'était alors pas disponible au moment de la publication de l'article. Bien que cet exemple ne soit plus totalement d'actualité, il permet néanmoins d'illustrer en quoi l'absence de disponibilité d'une galénique va pouvoir influencer nos choix de prescription. Cet exemple peut d'ailleurs être analysé dans le sens opposé. Nous aurons en effet remarqué dans le cadre du cas clinique 1 de notre étude, que le choix de la molécule antipsychotique prescrite sous forme orale, peut également dépendre de la possibilité d'envisager à plus long terme un relais vers la forme injectable.

#### d. Influence du coût des traitements

Ce facteur d'influence aura déjà été évoqué plus haut dans la partie consacrée à l'influence du pays d'exercice.

Nous aurons alors remarqué que le **coût des traitements** exerce en France une influence très limitée sur les choix de prescription des psychiatres. Selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al., le coût des traitements représente le 13<sup>ème</sup> facteur d'influence déclaré par les psychiatres interrogés concernant la prescription d'un antidépresseur(201).

L'équipe de Samalin expliquait cette observation par les spécificités du système de soins français, qui reconnaît la schizophrénie (le trouble étudié par les auteurs), comme une Affection de Longue Durée (ALD), la rendant accessible à une couverture à 100% par l'Assurance Maladie, et ainsi à un remboursement des coûts du traitement(207).

#### e. Influence de la littérature médico-scientifique et des recommandations

Dans le monde scientifique, la littérature et les classifications représentent les principales sources d'information sur lesquelles reposent la recherche, les nouvelles connaissances, les échanges de données et le débat scientifique lui-même. C'est en grande partie par ce biais que les médecins réalisent leur formation médicale continue, qui constitue une obligation ordinaire, afin de maintenir leurs connaissances à jour et permettant d'offrir à leurs patients les soins considérés comme les plus adaptés à l'état actuel des connaissances. En effet, le code de déontologie médicale exige du médecin qu'il donne des soins "conformes aux données acquises de la science" : le médecin a ainsi le devoir de s'informer des progrès de la médecine nécessaires à son activité(208). Selon l'article R.4127-11 du code de la santé publique, « *Tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu* »(209).

On peut donc tout naturellement s'attendre à ce que la littérature scientifique de façon générale ait une influence significative sur nos prescriptions, mais est-ce véritablement le cas ?

### α. Influence des recommandations

Au sein de l'ensemble de la littérature scientifique, on distinguera un sous-groupe particulier correspondant aux **recommandations de bonne pratique**. Si la littérature scientifique regroupe l'ensemble des articles scientifiques publiés, les recommandations correspondent aux publications cherchant à offrir une synthèse de l'analyse de plusieurs publications sur un certain type de prise en charge et ce, afin de proposer des lignes directrices thérapeutiques, en fonction des niveaux de preuves que ces stratégies auront pu présenter dans les publications scientifiques. Le terme anglophone consacré et souvent utilisé dans la littérature est le terme « guidelines », ce qui signifie littéralement, « lignes directrices ».

Selon la Haute Autorité de Santé, les « recommandations de bonne pratique » sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données »(210). Ces recommandations de bonne pratique peuvent donc être proposées pas la HAS, mais il existe de nombreuses sources différentes. Il s'agit souvent de comités d'expert. Dans le domaine de la psychiatrie, il existe des comités français, comme l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), mais également provenant d'autres pays comme l'American Psychiatric Association (APA), ou encore des comités internationaux comme la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Certains comités sont spécialisés dans un type de trouble psychiatrique, telle que la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).

Selon Llorca et al., l'application des recommandations professionnelles en pratique clinique reste médiocre dans tous les domaines de la médecine(198). Dans leur étude cherchant à évaluer l'impact des recommandations concernant les prescriptions médicamenteuses dans le cadre de la schizophrénie sur les pratiques cliniques de psychiatres français, Glikman et son équipe ont mis en évidence que cet impact restait faible(211). Samalin et al. soulignent d'ailleurs que l'amélioration de

l'adhésion aux guidelines de la pratique clinique, est un élément clé de l'augmentation de la qualité de soins(205).

Dans notre étude, le recours aux recommandations officielles arrivait tout de même en 3<sup>ème</sup> position parmi les réponses des médecins interrogés concernant les principales sources de construction de leur raisonnement clinique dans leur pratique générale. On note néanmoins qu'elles étaient placées derrière l'expérience professionnelle personnelle comme l'avaient également observé Samalin et son équipe(205).

Dans leur étude observationnelle sur les habitudes de prescription dans le trouble bipolaire, les résultats montraient que les guidelines sont peu mises en œuvre par les psychiatres français, étant donné que seulement 12,5% des psychiatres interrogés déclaraient s'y référer en 1<sup>ère</sup> intention. Les psychiatres les plus jeunes s'y référeraient davantage selon leurs dires. Par ailleurs, les prescriptions des jeunes psychiatres et des praticiens du secteur public seraient plus souvent en accord avec les recommandations. De façon générale, 60% des psychiatres interrogés déclaraient se référer aux recommandations, ce qui signifie que 40% ne les utiliseraient pas du tout de façon routinière. La principale raison invoquée par ces médecins est la question de la différence culturelle, car selon eux, les recommandations font essentiellement référence à une pratique anglo-saxonne qui ne correspond pas à la pratique française. Par ailleurs, ces médecins considèrent également que les publications sont souvent réalisées par des experts qui n'ont pas ou très peu de pratique clinique, limitant de ce fait la légitimité de leurs recommandations.

Ils ne seront d'ailleurs pas les seuls à soulever cette observation. Un an plus tard, Benoît et al. pointaient le fait que les recommandations, si effectivement irrégulièrement appliquées, peuvent ne pas refléter et donc ne pas répondre à la diversité des situations cliniques, car bien que fréquemment réactualisées, elles « n'abordent pas la totalité des questions que se pose le clinicien et ne couvrent pas la pluralité des attitudes de la pratique quotidienne »(20).

Cette problématique n'est pas récente, puisque déjà en 1998, Summers et Brown considéraient que les prescriptions de benzodiazépines en clinique étaient plus complexes que ce que proposaient habituellement les recommandations, et que celles-ci nécessitaient d'être davantage adaptées à l'utilisation spécialisée des benzodiazépines en population psychiatrique(31).

Dix ans plus tard, Haw et Stubbs faisaient encore et toujours le même constat, et déploraient que les guidelines sur la prescription des benzodiazépines soient trop restrictives pour la patientèle psychiatrique(19).

Enfin, nous nous permettrons d'ajouter que les recommandations officielles se bornent très souvent à la gestion de l'épisode aigu, ainsi qu'au choix du traitement de maintenance. Mais dans les situations au très long cours, qui englobent en réalité la plus grande proportion de nos patients, nous sommes souvent laissés à notre propre initiative par les guidelines pour la gestion du traitement chronique. Que faisons-nous en pratique d'une situation clinique ayant nécessité une prescription de quatre molécules pour la stabilisation de la phase aiguë ? Quelles sont les recommandations concernant ce traitement, 3 ans plus tard ?

Il convient à ce niveau de préciser que les recommandations sont alimentées par les études disponibles dans la littérature, et que l'absence de recommandations sur le long terme, témoigne tout simplement du manque d'études en vie réelle et sur des temps longs (sur plusieurs années) ; de telles études permettraient de développer davantage de certitudes sur les suivis véritablement chroniques, tels que nous les pratiquons.

### β. Influence de la littérature médico-scientifique

Nous aurons ainsi remarqué les limites que peuvent présenter les recommandations de bonne pratique et donc les limites de leur influence sur nos prescriptions dans la pratique clinique quotidienne.

Ces limites peuvent potentiellement expliquer les différences observées dans notre étude, entre la référence aux « recommandations officielles » et celle à la « littérature scientifique » de façon plus large. En effet, si les recommandations semblaient préférentiellement sollicitées dans la pratique générale, les données de la littérature, moins restrictives, étaient la première source informative sélectionnée dans la gestion des situations de résistances médicamenteuses. Plus singulières, ces situations cliniques nécessitent effectivement d'être plus exhaustif, voire plus « original » et de ne pas se limiter aux stratégies thérapeutiques ayant le plus haut niveau de preuve dans des vignettes cliniques classiques, ce que proposent par essence les recommandations.

Selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al., la **littérature médico-scientifique** est le 6<sup>ème</sup> facteur influençant le choix d'un antidépresseur parmi les psychiatres(28).

Cette dimension très vague est aussi porteuse d'une double problématique.

Premièrement, celle de la formation, à savoir, la capacité du praticien à puiser des sources informatives cohérentes dans cette littérature. Comment réaliser une recherche par exemple sur *Pubmed* ? Comment valider par soi-même le niveau de preuve que confèrent des données, en dehors d'une hiérarchisation offerte par le cadre des recommandations ? etc.

Deuxièmement, celle de la responsabilité médico-légale, rejoignant la précédente ; la formation étant le premier élément de sécurisation quant à la qualité de la recherche d'informations et la capacité à discriminer les sources informatives extraites. Sur ce point, le fait de puiser une inspiration de prescription dans la littérature médico-scientifique peut sous-entendre que le cadre à la fois de l'indication (AMM) et des recommandations est dépassé. Dès lors, les compétences même du praticien sont en jeu pour parvenir, d'une part à justifier sa réflexion quant à la légitimité du dépassement des cadres prédéfinis, et d'autre part à orienter ses recherches à bon escient dans les données de la littérature.

#### f. Influence de la nosographie

Enfin, d'autres référentiels officiels de la psychiatrie vont avoir une influence et nos prescriptions pourront varier selon les référentiels que nous utiliserons.

Face à une certaine clinique, les prescriptions que nous faisons peuvent parfois tout simplement dépendre du *nom* que nous allons mettre sur cette clinique, et le cadre nosographique dans lequel nous considérons nous situer. La manière selon laquelle nous allons percevoir la clinique et le spectre à travers lequel nous allons l'interpréter, vont influencer nos choix thérapeutiques. C'est ainsi que la prise en charge médicamenteuse proposée peut dépendre des **classifications** que nous utilisons. Le DSM américain ou la CIM internationale vont nous offrir des cadres nosographiques que nous pouvons choisir d'utiliser pour interpréter la clinique devant nous, ce qui déterminera en partie notre attitude thérapeutique. Ces classifications proposent des définitions des troubles psychiatriques qui influenceront nos décisions médicales.

Le choix de la classification va donc avoir un impact sur nos prescriptions. Par exemple, face à la même clinique d'un patient présentant des épisodes psychotiques récurrents avec rémission totale systématique, un praticien se référant davantage au DSM proposera probablement un antipsychotique en priorité, tandis que le clinicien utilisant la classification des psychoses endogènes Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL) préférera peut-être introduire du Lithium(212).

Nous soulevons là la notion de subjectivité, très prégnante dans la pratique psychiatrique faite de « troubles psychiatriques » et non de « maladies psychiatriques », contrairement aux autres domaines de la Médecine. Ainsi, l'absence de nosographie stricte, universelle et unique, va être à l'origine de pratiques très variées de la psychiatrie, car tous les psychiatres ne s'accorderont pas forcément sur le diagnostic face à une clinique donnée, et ainsi, ne proposeront pas obligatoirement la même prise en charge.

Mais la subtilité clinique psychiatrique fait justement la richesse de notre spécialité, et l'on peut s'interroger sur le fait que des classifications trop strictes et trop restrictives pourraient potentiellement brider notre réflexion médicale.

Inversement, des classifications trop inclusives pourraient entraîner le « sur-diagnostic » d'un trouble, que d'éventuels effets de mode pourraient également aggraver. Un médecin interrogé dans le cadre des entretiens individuels évoquera ainsi le trouble bipolaire, qui « à l'époque, avait une définition plus stricte ». De nos jours, la popularité grandissante de ce diagnostic, correspond pour lui au « symptôme de la *médicalisation de la Psychiatrie* ». L'enrichissement constant de nos classifications, sans cesse mises à jour, est à l'origine de diagnostics plus nombreux mais également plus fréquents. Ainsi, l'évolution de nos cadres nosographiques peut elle-même faire évoluer nos prescriptions (cette idée est notamment soutenue par la psychiatre Joanna Moncrieff(213)).

#### g. Influence de l'industrie pharmaceutique

Nous ne pourrions conclure l'analyse des facteurs influençant les prescriptions médicales sans évoquer le sujet souvent tabou du **lobbying pharmaceutique**, parfois à l'origine de critiques de la part de la société envers le milieu médical. A tort ou à raison ?... le but de ce travail n'est pas tant d'y répondre, mais de prendre le temps de s'interroger sur ce versant polémique et pourtant impossible à dissocier totalement de notre pratique. Que nous soyons à l'aise avec cette idée ou non, notre pratique dépend de l'industrie pharmaceutique qui fournit les médicaments avec lesquels nous travaillons. Sauf à modifier radicalement notre type de pratique en faisant le choix de ne plus emprunter la voie médicamenteuse, nous ne pouvons totalement nous soustraire à cette réalité.

Nous nous sommes ainsi demandé dans quelles mesures nous pouvons être influencés par le lobbying pharmaceutique sans chercher à y apporter une réponse stricte et définitive.



### α. Influence du lobbying pharmaceutique

Alors que l'étude suisse de Battegay et Wacker évoquait l'influence de la publicité et des promotions sur les prescriptions médicamenteuses, il faut bien entendu mettre cette étude en perspective(200). Celle-ci date de 1983, époque à laquelle la réglementation sur les avantages offerts aux médecins par l'industrie pharmaceutique était bien moins stricte et encadrée qu'à l'heure actuelle. Par ailleurs, elle a été réalisée dans un pays autre que la France, où nous aurons déjà relevé que le coût des traitements, de par le système de santé, possède un impact faible sur les prescriptions.

La voie la plus fréquente par laquelle les médecins sont approchés par l'industrie pharmaceutique est bien sûr par le biais des représentants médicaux. Ceux-ci font le lien entre l'industrie pharmaceutique qui fabrique et *vend* les médicaments, et les médecins qui *prescrivent* ces médicaments. Ces représentants sont donc chargés d'en faire la *promotion* auprès des médecins, en en vantant les différents mérites (supposés) et leur supériorité pharmacologique (supposée) vis-à-vis des autres molécules déjà présentes sur le marché, et mis en évidence par des études financées par les laboratoires inventeurs de ces nouvelles molécules et/ou galéniques.

Selon l'étude de Watkins et al., lorsqu'une nouvelle molécule est mise sur le marché, les médecins généralistes qui reçoivent les représentants de laboratoires de façon hebdomadaire sont plus susceptibles de prescrire ces nouvelles molécules pour quelques patients et d'en observer les effets(214). Si nous limitons notre analyse à ce seul constat, nous risquons peut-être à tort d'en conclure que les médecins concernés auront tout simplement « succombé » à la publicité flatteuse qui leur aura été faite de ce nouveau produit. Néanmoins, il faut peut-être apporter une certaine nuance à cette analyse. Si un lien statistique a pu être mis en évidence entre fréquence de visites des laboratoires et prescription de leur molécule par les médecins visités, la causalité détaillée elle, ne l'a pas été. Nous ne connaissons pas les motivations réelles de ces médecins prescripteurs. Auront-ils fait le choix de prescrire ces nouvelles molécules parce qu'ils auront été absolument convaincus par le représentant de leur supériorité, ou auront-ils voulu se faire une idée par eux-mêmes des effets, afin

de connaître l'efficacité réelle de ces molécules, la visite du représentant n'ayant alors que permis aux médecins en question d'apprendre l'existence de ces nouvelles molécules ?

Toujours selon l'étude de Lapeyre-Mestre et al., les psychiatres interrogés classeraient les représentants médicaux comme le 11<sup>ème</sup> facteur (sur 14) influençant leurs choix d'antidépresseurs(28). Dans notre étude, aucun médecin interrogé n'aura cité les interventions de laboratoires comme faisant partie des principaux leviers sur lesquels ils s'appuient pour construire leur raisonnement thérapeutique. Dans les deux cas, il s'agit bien entendu d'une auto-évaluation subjective de la part des médecins, comprenant inévitablement les biais inhérents à ce type d'évaluation. Néanmoins, il nous apparaissait tout de même intéressant de relever l'influence que les médecins jugeaient accorder à cette source sur leur pratique.

Afin d'envisager cette situation sous un autre angle, une autre question a été posée dans notre questionnaire. Il était demandé aux médecins répondants de sélectionner parmi une liste de propositions, celle qui traduisait le plus leur attitude habituelle face aux présentations des laboratoires. Il en résulte que la majorité des médecins semblent préférer adopter une position que nous qualifierons d'intermédiaire, acceptant de recevoir les représentants afin de se tenir informés, mais n'ayant pas coutume de modifier sensiblement leurs habitudes de prescription dans les suites de ces présentations. Le cinquième d'entre eux admet préférer éviter les présentations de laboratoires, tandis que 14% d'entre eux affirment refuser catégoriquement de recevoir les représentants médicaux. Ils ne seront que 5% à répondre recevoir volontiers les représentants afin de connaître les nouveautés et de les prescrire rapidement.

La question qui peut se poser face à cette position « intermédiaire » serait de savoir si elle s'avère prémunie de toute influence. Autrement dit, une influence plus inconsciente (et donc insidieuse) est-elle susceptible de survenir ? Une étude a été publiée en 2019 sur l'association entre les dons des laboratoires pharmaceutiques aux médecins généralistes français et leurs schémas de prescription de

médicaments durant l'année 2016(215). Les résultats suggèrent que les médecins généralistes français qui ne reçoivent pas de cadeaux de la part des laboratoires pharmaceutiques, ont de meilleurs indicateurs d'efficacité de prescription de médicaments, et des prescriptions de médicaments moins coûteuses que les médecins généralistes qui reçoivent des cadeaux. Il est néanmoins précisé que cette étude observationnelle est susceptible de présenter des facteurs confondants et que, par conséquent, aucune relation causale ne peut être établie. Cependant, comme le souligne le Dr Bruno Goupil, coordinateur de l'étude, il apparaît également à travers ces résultats que "les cadeaux de faible valeur sont d'autant plus efficaces que les médecins n'ont pas conscience d'être influencés". Ce constat pose donc le problème de l'influence inconsciente par des services indirects dont peuvent bénéficier certains médecins (invitations en congrès ou autres avantages subtiles), et dont l'impact indirect ne peut être exclu.

Notons que dans le champ de la santé mentale, le Dr Joanna Moncrieff, psychiatre britannique à Londres, est l'une des figures connues pour sa lutte contre le poids de l'industrie pharmaceutique dans notre discipline(216–218). Au-delà de l'importance directe et concrète que nous sommes susceptibles d'accorder à ces données, rejoignant tout à la fois les champs politiques, idéologiques et sociologiques, autant médicaux et scientifiques, ces éléments sont *a minima* des informations incitant à la réflexion sur nos pratiques et notre rapport quant à l'influence des industriels du médicament.

Si nous pouvons estimer une tendance générale de l'attitude et du sentiment des médecins vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, évaluer l'impact exact que celle-ci peut avoir en pratique sur nos prescriptions s'avérerait extrêmement complexe, et une telle étude comporterait inévitablement des biais notamment en raison des très nombreux facteurs confondants, seulement partiellement abordés dans cette partie.

### β. Influence de la mise sur le marché des molécules

Face à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule, l'attitude des médecins ne sera pas toujours la même. Si 20% des médecins de notre étude affirment prescrire rapidement les nouvelles molécules afin d'en constater les effets, ils seront moins nombreux à répondre ne jamais ou rarement prescrire les molécules récentes. Finalement, la majorité décideraient de ne pas prescrire ces molécules dans l'immédiat, mais resteraient attentifs aux retours de leurs collègues afin de les prescrire eux-mêmes plus tard.

Battegay et Wacker définissaient plus ou moins la durée de vie d'une molécule sur le marché comme dépendant du délai nécessaire pour qu'une nouvelle molécule atteigne un certain niveau de prescription d'une part, et de la disparition progressive des anciennes molécules d'autre part. Ils soulignaient alors l'influence de la **durée de la présence d'une molécule sur le marché**.

Le facteur « chronologique » pourrait avoir un impact sur nos prescriptions dans une toute autre dimension. Serait-il possible que la **date de mise sur le marché** d'une molécule par rapport à la période d'internat du médecin prescripteur ait une influence sur ses habitudes de prescription au cours de sa carrière future ?

En effet, dans le cadre des entretiens individuels, plusieurs médecins interrogés auront pu sous-entendre qu'une molécule qu'ils ont pour habitude de prescrire était apparue au moment de leur internat. Alors qu'un médecin citera l'Escitalopram sorti à la fin de son internat, un autre évoquera la supériorité sur la phase maniaque de l'Olanzapine par rapport aux antiépileptiques qui était prônée par les laboratoires aux débuts du Zyprexa<sup>®</sup>, alors qu'il était jeune médecin. Enfin, un dernier ira jusqu'à affirmer être de « la génération Effexor<sup>®</sup> ».

Ces exemples soulèvent encore une fois l'importance de l'impact de la formation initiale des médecins, véritable socle de leur pratique future, qui, couplée aux potentielles « modes de prescription » ayant alors cours, peut éventuellement influencer de façon pérenne les habitudes de prescription d'un médecin.

De telles données trouvent par exemple leur confirmation dans une étude allemande, qui avait objectivé que les étudiants en médecine ont des contacts étendus avec l'industrie pharmaceutique avant même de quitter la faculté. Elle proposait ainsi que le programme même de la faculté de médecine devrait inclure des informations sur les stratégies utilisées par les sociétés pharmaceutiques pour influencer le comportement des médecins en matière de prescription, afin que les étudiants en médecine puissent développer une attitude critique appropriée(219).

#### D. CONCLUSION CONCERNANT LES FACTEURS D'INFLUENCE

Nous remarquerons ainsi que de très nombreux facteurs peuvent avoir une certaine influence sur nos prescriptions, dont l'intensité variera d'un médecin à l'autre, mais également d'une molécule à l'autre. Cette liste ne se veut pas exhaustive et il est plus que probable que de nombreux autres éléments et champs aient un impact sur notre vision de la Médecine et de la Psychiatrie d'où découleront nos décisions et attitudes thérapeutiques, et ainsi nos prescriptions.

## II. REPRESENTATIONS ET SYMBOLIQUES DES PSYCHOTROPES ET DE LEUR PRESCRIPTION

### A. LES REPRESENTATIONS QUE SE FONT LES PSYCHIATRES DES PSYCHOTROPES

Comme nous l'aurons ainsi relevé à de nombreuses reprises, nos décisions thérapeutiques et choix de prescription vont dépendre de très nombreux facteurs. Ils naissent notamment d'une interaction complexe entre d'une part les propriétés pharmacologiques des médicaments (supposées objectives) et d'autre part les  **croyances et les attentes du médecin**  et du patient (pouvant relever, au moins en partie, de la subjectivité)(28). En effet, il est un autre facteur d'influence que nous n'aurons pas encore étudié mais qui peut cependant avoir une certaine importance dans nos attitudes thérapeutiques. Tout médecin possède et se crée des représentations des traitements et tout particulièrement des traitements psychotropes, de par leur action sur la psyché humaine.

« Une des raisons centrales présidant à l'auto-expérimentation par le psychiatre (des psychotropes) est liée à la question représentationnelle : comment se figurer certains vécus ? »(220).

Que celles-ci soient en partie forgées par l'auto-expérimentation que certains psychiatres auront pu réaliser, ou qu'elles soient uniquement intellectualisées et « fantasmées », de ces représentations et croyances va découler l'attitude médicale visant à prescrire telle molécule plutôt qu'une autre, et dans telle indication face à tels profil de patient et tableau clinique.

Il est donc intéressant de s'interroger davantage sur l'origine de ces représentations et croyances et surtout de nous demander s'il ne nous arrive pas de nous fourvoyer...

#### 1. Croyances reposant sur une justification pharmacobiologique erronée ?

En tant que médecins, nos représentations sur les psychotropes reposent souvent, et en toute logique, sur des explications pharmacologiques. Nous pourrions évoquer l'exemple très répandu des représentations des benzodiazépines et de leur gestion. Leur potentiel addictif est bien entendu connu de tous médecins et encadre fortement leur usage. La prudence est souvent le maître mot lorsqu'il

s'agit de la prescription de cette classe médicamenteuse particulière, et reviendra d'ailleurs fréquemment dans les réponses des médecins répondants de notre étude, certains évitant même ces molécules lorsqu'ils peuvent s'en passer.

Ils auront ainsi été nombreux à argumenter le choix d'une benzodiazépine plutôt qu'une autre en raison d'un contrôle semble-t-il plus aisé de l'effet de dépendance pour les molécules de demi-vie d'élimination longue. Si quelques-uns l'auront expliqué par le fait que par voie de conséquences, ces molécules présentent un sevrage moins brutal à l'arrêt, la plupart auront introduit la notion d'effet « flash ».

Cet effet « flash » correspond généralement à l'état de plaisir induit par l'absorption d'une drogue. Cet effet peut néanmoins se concevoir également avec certains psychotropes, comme les opioïdes bien sûr, mais également les benzodiazépines et les substances apparentées (*z-drugs* principalement). Schématiquement, les substances absorbées facilement et rapidement (conduisant à un Cmax important et un Tmax faible), sont susceptibles de contribuer à un effet « flash » intense et potentiellement inducteur de toxicomanie.

Ainsi, ces médecins auront associé cet effet « flash » aux molécules présentant une demi-vie d'élimination plutôt courte, se basant très certainement sur le postulat que la durée de l'effet étant plus courte, la recherche du renouvellement de celui-ci sera plus grande et plus rapide, favorisant alors la mise en place de la dépendance.

Néanmoins, comme nous l'évoquions précédemment, il semblerait que l'effet « flash » soit davantage en lien avec la précocité (Tmax) et la hauteur (Cmax) du pic plasmatique.

Le pic pourra être précoce et bref (courbe « pointue »), signant une concentration maximale élevée et atteinte rapidement, ou bien davantage se rapprocher d'une courbe plus « arrondie », signifiant une augmentation plus progressive de la concentration plasmatique.

A titre d'exemple, la comparaison de la pharmacocinétique des Z-drugs<sup>33</sup> conduit à des représentations dans lesquelles le Zolpidem conjugue une concentration plasmatique à la fois élevée (Cmax) et atteinte rapidement (Tmax), fournissant un élément explicatif potentiel de son effet addictogène supérieur (voir représentation Figure n°10 d'après Drover, 2004(221,222)). Ainsi, bien que la demi-vie du Zaleplon (1h) soit plus brève que celle du Zolpidem (2,4h), le pic conséquent de concentration plasmatique serait bien l'élément à l'œuvre dans l'effet « flash » potentiellement attribuable à cette substance ; les effets du Zolpidem sont susceptibles d'être ressentis plus rapidement et avec une intensité plus grande. Ces raisons ont d'ailleurs amené à classer depuis quelques années le Zolpidem sur la liste des stupéfiants. La pharmacocinétique est hautement soumise aux variations individuelles, mais il est par exemple identifié que le Tmax du Zolpidem peut être de seulement 30 minutes, tandis que son cousin rapproché, le Zopiclone, aura un Tmax jusqu'à 3 fois plus long.

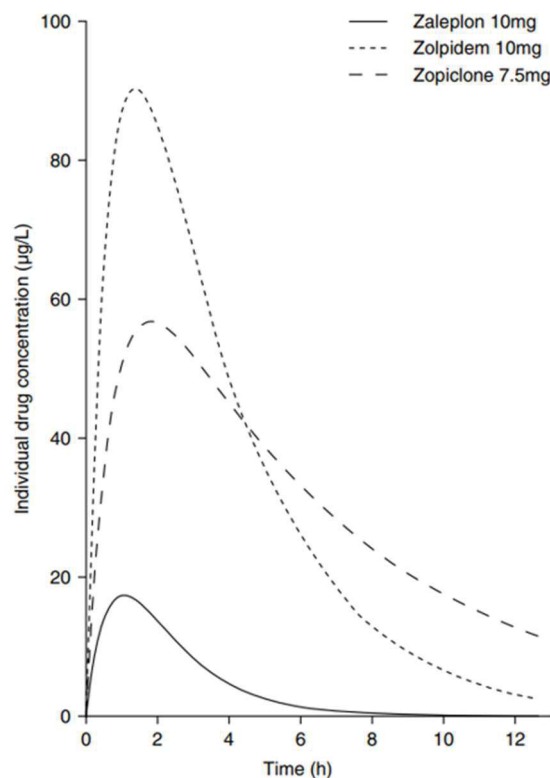


Figure n°10 : Courbes de concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps pour l'administration orale de Zaleplon 10 mg, Zolpidem 10 mg et Zopiclone 7,5 mg, avec des doses choisies sur la base des doses initiales cliniques conventionnelles (figure modifiée d'après Drover, 2004(221)).

<sup>33</sup> = Zaleplon 10 mg, Zolpidem 10 mg et Zopiclone 7,5 mg.



On peut aussi citer l'exemple de l'Oxazépam, dont le profil cinétique n'effraie habituellement pas les médecins, et qui présente pourtant l'une des demi-vies d'élimination les plus courtes parmi les benzodiazépines (en dehors des *Z-drugs*). Néanmoins, son pic plasmatique n'est obtenu qu'après 2 heures et est également d'une amplitude mesurée au regard des autres benzodiazépines. Comparativement, une des benzodiazépines fréquemment citées dans les réponses au questionnaire, le Lorazépam, et qui possède effectivement une demi-vie d'élimination deux fois plus longue que l'Oxazépam, présente par ailleurs un pic plasmatique pouvant intervenir seulement 30 minutes après la prise. Il en est de même pour le Diazépam, le Bromazépam et l'Alprazolam. Le Prazépam, lui, présente un pic plasmatique davantage retardé, allant de 4 à 6 heures, ce qui permettrait de limiter au maximum cet effet « flash » ; néanmoins, sa demi-vie d'élimination très longue pouvant aller de 30 à 150 heures, peut décourager sa prescription par crainte d'un effet d'accumulation pouvant être à l'origine d'une sédation trop importante.

Ainsi, du fait d'une possible confusion entre différentes propriétés pharmacocinétiques des molécules, notre interprétation des effets pharmacobiologiques induits par une molécule peut être erronée. Or de cette interprétation erronée, nous prêterons des effets cliniques potentiellement incorrects à nos médicaments.

Nos croyances cliniques peuvent donc s'avérer inexactes alors même qu'elles reposent sur les propriétés pharmacocinétiques de nos traitements que l'on jugera objectives et donc potentiellement non attaquables.

## 2. Attribution d'effets supplémentaires sans justification pharmacobiologique pré-existante

A l'inverse, nous pourrions également avoir tendance, à tort ou à raison, à prêter des propriétés supplémentaires, des subtilités d'effet, à certaines molécules quand bien même elles ne reposeront pas sur un mécanisme pharmacobiologique supposé, ni n'auront pu être mises en évidence dans le

cadre d'essais cliniques randomisés. Ces effets supplémentaires prendront souvent leur origine dans l'expérience clinique du médecin, qui dans sa pratique du quotidien aura potentiellement pu observer un effet spécifique se répéter avec la même molécule chez des patients différents. Par la suite, il pourra considérer cet effet comme faisant partie du médicament et s'attendra alors à retrouver cet effet dans ses futures prescriptions. Les choix et stratégies thérapeutiques dépendent des « croyances et attentes du médecin »(28).

Nous pourrions bien entendu partir de l'exemple très commun, et déjà soulevé dans l'analyse du cas clinique 3, concernant l'efficacité désinhibitrice de l'Aripiprazole sur les tableaux déficitaires.

Cet antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération (voire de 3<sup>ème</sup> génération), très connu pour son bon profil de tolérance générale, serait qualifié de moins pragmatissant que certaines molécules de la même classe (telle que la Risperidone notamment). De cette allégation, l'idée d'une substance moins inductrice de symptômes négatifs en devient parfois, par abus de langage, une substance présentant un bénéfice sur la symptomatologie négative. Dès lors, ce serait à tort qu'une grande partie, sinon la totalité des psychiatres, considéreraient l'Aripiprazole comme efficace pour *traiter* les symptômes négatifs *primaires*. Comme nous l'aurons déjà indiqué, les recommandations de la WFSBP rapportent que les méta-analyses n'avaient pas été en mesure de prouver la supériorité de l'Aripiprazole comparativement aux autres AP2G et aux AP1G dans la réduction des symptômes négatifs(35). Tandis que les données méta-analytiques récentes de Huhn et al.(38) confirment que l'Aripiprazole présente des effets sur les symptômes négatifs comparables ou inférieurs aux autres atypiques les plus fréquemment prescrits, que sont la Risperidone et l'Olanzapine.

Il s'agirait là d'un autre exemple de croyance erronée, tout au moins jusqu'à preuve du contraire, concernant une subtilité thérapeutique d'un traitement et qui dans ce cas-là, se voit, de surcroît, partagée par un très grand nombre de médecins.

L'observation d'une telle diffusion peut également soulever la question de l'impact éventuel de la communication du laboratoire autour de ce sujet, venant, par exemple, relayer de petites données favorables, sans donner l'entièreté des données disponibles sur le traitement.

D'autres effets médicamenteux non vérifiés par la recherche peuvent être attribués à certaines molécules de façon plus individuelle, et dont nous aurons pu relever quelques exemples dans les réponses au questionnaire.

Si l'exemple de la supposée efficacité désinhibitrice de l'Aripiprazole repose davantage sur l'empirisme, de la même manière que nous pourrions nous interroger sur le réel effet anti-productif de la Loxapine à faible dose, les exemples plus singuliers que nous nous proposons de rapporter semblent plutôt basés sur l'observation clinique des médecins en question.

C'est ainsi qu'un psychiatre évoquera l'efficacité particulière de l'Amisulpride sur les délires à thématique mystique, ainsi que l'amélioration de l'insight malgré la persistance du délire chez les patients traités par Clozapine. Un médecin prêterait des effets anti-productifs au Lorazépam, alors qu'un autre citerait le potentiel effet thymorégulateur de la Loxapine. Enfin, un dernier expliquerait l'intérêt du Diazépam sur la prise en charge des épisodes délirants aigus, par la diminution du risque d'agressivité grâce à son effet myorelaxant.

Nous avons apporté dans cette thèse différents éléments de rationalisation sur certaines de ces propositions.

Ce travail ne se propose néanmoins en rien de réprover la véracité clinique de telles propriétés médicamenteuses. Si certains rationnels pharmacologiques peuvent mettre en doute la légitimité de certains choix, ils ne sauraient en réalité préjuger totalement de leur inapplicabilité à un cas clinique singulier. L'intérêt n'est donc pas dans ce cas de tenter de confirmer ou d'infirmer ces subtilités thérapeutiques, mais de les relever et d'interroger leurs origines, ainsi que potentiellement, de les partager au plus grand nombre.

Notre pratique, qualifiée « d'Art médical », pointe justement la singularité de ce qui ne correspond pas authentiquement à une méthode scientifique, rigide, totalement et assurément reproductible. Bien au contraire, notre pratique évolue en fonction de l'avancée des connaissances, individuelles (par notre formation) et collectives (les données de la littérature médico-scientifique), qui dépend essentiellement des questions que nous nous posons, individuellement et collectivement, en amont.

Avant l'apparition des premiers médicaments psychotropes et l'avènement de la neuropharmacologie moderne (2<sup>ème</sup> moitié du XX<sup>ème</sup> siècle), le neurologue et père de la psychanalyse Sigmund Freud, qui auto-expérimentera longtemps les effets de la cocaïne à visée thérapeutique, considérait déjà en 1914 que « toutes nos conceptions provisoires, en psychologie, devront un jour être placées sur la base de supports organiques »(223). Ainsi, s'il ne niait pas la nécessité future de faire reposer ces conceptions sur une explication organique, il ne remettait en rien en question la valeur potentielle de ces mêmes conceptions. En effet, si nous nous autorisons un regard en arrière, nous serons obligés de reconnaître le sens habituel de la marche de la découverte scientifique.

Dans la grande majorité des cas, et quelle que soit la discipline médicale concernée, les explications pharmacobiologiques, les fameux « supports organiques » dont parlait Freud, font habituellement suite à des constats cliniques, et non l'inverse.

Il suffit de reprendre l'histoire de l'émergence des médicaments psychotropes modernes (cf. Prologue), pour se rendre compte que les effets cliniques et l'intérêt des molécules neuroleptiques, pour traiter les patients souffrant de psychose par exemple, ont été découverts et ainsi utilisés en pratique bien avant la découverte du rôle des systèmes neuronaux dopaminergiques.

Le paléontologue américain Stephen Jay Gould considérait en un sens que la norme scientifique d'une époque n'est pas la norme de tous les temps, tandis que le philosophe français Paul Valéry, affirmait qu'un « homme compétent est un homme qui se trompe selon les règles »(2). Quels que soient le

temps, le lieu et la discipline, nous donnons aux choses et concepts du sens selon le référentiel d'une époque donnée. L'intérêt et la limite de la psychiatrie biologique, le *Gold Standard* de notre époque, est justement le fait que tout semble pouvoir s'expliquer par des leviers pharmacobiologiques ; mais ces leviers qui peuvent parfois demeurer non prouvés chez l'homme<sup>34</sup>, doivent-ils être un frein à nos observations et croyances, et ainsi à nos prescriptions ?

En définitive, le Soleil ne tourne pas autour de la Terre, et Galilée n'était pas « un homme compétent » de son époque. Aussi, le médecin qui prescrit en fonction de ce qu'il observe en choisissant « d'ignorer » l'absence de preuves scientifiques, validées en haut lieu, a-t-il tort ? Est-il Galilée ?

Bénéficié-riens-nous, de nos jours, d'un tel panel de molécules psychotropes pour prendre en charge les troubles psychiatriques, si nos prédécesseurs s'étaient abstenus, et avaient préféré attendre d'avoir connaissance de ces supports organiques, prétendument rationnels de la neurobiologie, pour utiliser leurs découvertes ?

Devons-nous oser être des « hommes incompetents » ?

### 3. Le pouvoir de la croyance du médecin...et ses conséquences

Bien que s'appuyant sur des données se revendiquant d'une évaluation scientifique (essais cliniques, explications pharmacologiques, par exemple), notre pratique de la Médecine n'est pas exempte de croyances et de dogmes, dictant ou aiguillant nos réflexions et nos conceptions de la discipline.

Dans un numéro intitulé « Les psychotropes sur le divan » de la *Revue française de psychanalyse* de 2002 cherchant à interroger les rapports parfois conflictuels, voire considérés par certains comme inconciliables entre la psychanalyse et les psychotropes, le psychiatre parisien Daniel Widlöcher proposait la notion « d'idéologie scientifique ». Selon lui, lorsque dans les années 1950, les médecins et nombre de psychanalystes se retrouvèrent confrontés à la nouveauté que constituaient les

---

<sup>34</sup> En ce sens que ces conjectures reposent essentiellement sur l'apport du domaine préclinique.

psychotropes, « **les cliniciens réagirent en fonction de leur idéologie scientifique.** Les tenants d'une explication "organique" de la maladie mentale virent la confirmation de leur thèse : la substance chimique ainsi apportée à l'organisme devait compenser celle qui faisait défaut au malade. Pour les cliniciens qui tenaient, au contraire, à l'origine « psychologique » de la maladie mentale, ces nouveaux médicaments ne pouvaient pas agir sur la maladie elle-même, mais sur certains des symptômes qui l'expriment(224) ».

Tout médecin, et en particulier dans le domaine de la psychiatrie, possède son bagage idéologique propre dépendant de ses conceptions individuelles, de sa formation et de l'influence de ses maîtres, ainsi que de sa pratique, bagage au travers duquel il va interpréter l'utilité et la légitimité des différents outils thérapeutiques disponibles ; à l'instar d'un filtre optique qui va pouvoir teinter d'une certaine nuance les nouveaux éléments qui seront apportés à sa connaissance.

Ces idéologies scientifiques seront parfois à l'origine de « résistances qui tiennent au plaisir que (les) cliniciens [...] peuvent prendre à tel mode de traitement et qui s'exprime par un désintérêt ou un militantisme agressif vis-à-vis de l'autre thérapeutique »(224).

Les résistances, dont on a plutôt pour habitude de les prêter à nos patients (la résistance à un traitement médicamenteux par exemple, mais également la résistance à la cure psychothérapeutique en général), peuvent aussi se trouver à l'endroit du thérapeute lui-même. Et à ce moment-là, nos résistances pourront avoir une influence sur nos attitudes thérapeutiques et donc, de fait, une influence sur les patients dont nous sommes responsables de la prise en charge.

Ces notions d'idéologie scientifique et de résistances (du thérapeute) vont ainsi participer à la formation de la « conviction du clinicien ».

Toujours selon Widlöcher, « il n'y a pas de psychothérapie efficace sans que se développe chez le patient une compréhension approfondie des liens entre le travail mental qui s'accomplit et les buts thérapeutiques poursuivis », de la même manière, « une chimiothérapie ne sera véritablement suivie

que si le patient se donne une représentation du mode d'action sur son être psychique. Et dans les deux cas, **la conviction du patient dépendra de celle du clinicien.** »

C'est là que peut se profiler la notion de l'effet placebo. Le médecin qui sera convaincu, encore une fois à tort ou à raison, de la subtilité thérapeutique de telle molécule, l'exposera à son patient, qui pourra alors potentiellement présenter l'effet en question, peut-être uniquement par effet placebo, afin justement de « faire plaisir », inconsciemment, à son médecin (du latin *placebo*, « je plairai »).

Ainsi, les « habitudes » de prescription peuvent également avoir valeur d'effet placebo, ou d'optimisation de son effet. On peut à cet égard supposer que le médecin, dans le cadre de ses habitudes, propose au patient les stratégies thérapeutiques pour lesquelles il a les plus grandes convictions en matière de bénéfice/risque ; de ce fait, il est probable qu'il développe l'argumentaire le plus convaincant à l'égard de cette même stratégie. Ce contexte semble donc favorable à l'émergence d'un effet placebo. *A contrario*, on peut aussi émettre l'hypothèse que le thérapeute, devant composer face à des situations de résistances, doit potentiellement recourir à des outils pour lesquels le rapport bénéfice/risque lui apparaît moins évident, pouvant ainsi colorer négativement son approche, et induire davantage un effet nocebo.

Enfin, une autre conséquence de cette « conviction du médecin », peut se révéler **si la conviction relève de la crainte**. Dans le cas assez fréquent du patient stabilisé depuis des années mais dont le traitement peut être très lourd, ou bien à l'origine d'une grande prise de poids, il peut arriver que le médecin n'ose plus le modifier, par peur de déstabiliser l'équilibre clinique parfois très difficilement obtenu. Il est « courant d'observer des renouvellements d'ordonnance dont le bien-fondé reste obscur »(225). La crainte peut-elle alors s'apparenter à une certaine superstition de la part du médecin ? « Si je touche le traitement, mon patient va décompenser » ; alors même que les recommandations et/ou les données de la littérature ne seraient, par exemple, pas en mesure de garantir le rapport bénéfice/risque de la prolongation *ad vitam æternam* du traitement. Dans ce

contexte, il convient de noter qu'un tel cheminement de pensée, peut d'une certaine manière correspondre aux « pensées magiques », que le monde de la psychiatrie assimile bien souvent à la signature d'un déséquilibre psychique ou *a minima* d'immaturation idéique.

#### 4. Les croyances parfois erronées du médecin peuvent également concerner son patient

Dans leur étude sur l'attitude des psychiatres vis-à-vis des prescriptions de formulations à longue durée d'action des antipsychotiques, Ludovic Samalin et son équipe avaient notamment identifié comme facteur d'influence le comportement que prêtaient les psychiatres à leurs patients(207). Nous avons en effet vu plus haut, qu'un médecin estimant la compliance de son patient comme étant de mauvaise qualité, aura davantage tendance à envisager pour celui-ci une forme retard d'antipsychotique.

Or il semblerait qu'il existe un *gap* important entre ce que les psychiatres attribuent à leurs patients et l'attitude réelle de ceux-ci. Ainsi, les croyances parfois erronées du médecin peuvent également concerner son patient.

Les psychiatres auraient *a priori* tendance à sous-estimer le nombre de patients qui accepteraient une forme injectable, et pourraient donc potentiellement proposer ces formulations aux mauvais patients. Par ailleurs, toujours selon la même étude, les psychiatres sous-estimeraient également les taux de mauvaise compliance, et cette croyance erronée serait, de son côté, associée à une réticence plus importante à l'introduction de formes injectables.

Sur le versant de la sexualité, McCann, en 2000, avait relevé que si 10 % des soignants identifiaient un besoin de dialoguer autour de ce sujet chez les patients, 90% des patients ressentaient, eux, le besoin d'en parler(226). Compte tenu de l'importance de l'impact des traitements psychotropes sur la sexualité, on peut anticiper que certains patients renoncent à prendre un traitement pour des raisons sur lesquelles le médecin ne se montrera que rarement proactif pour interroger son patient.



Il s'agit là, encore une fois, d'exemples de croyances et représentations que nous, médecins, pouvons avoir, peut-être sans en être conscients, ainsi que de l'impact non négligeable que celles-ci peuvent avoir sur nos prescriptions et donc par extension, sur nos patients.

## B. REFLEXION SUR L'ACTE DE PRESCRIPTION

Finalement, que représente l'acte de prescription lui-même ? Que symbolise-t-il ? En effet, quel que soit le nom du médicament que nous allons décider d'apposer sur notre ordonnance, le geste lui-même possède sa signification propre, ainsi que ses implications et ce, indépendamment du nom du ou des médicaments choisis.

Une dernière fois, Lapeyre-Mestre et al. soulignaient dans la discussion de leur étude concernant les habitudes de prescriptions, que les choix thérapeutiques dépendaient notamment de la relation entre le médecin et le patient(28). Mais nous nous permettrons de faire remarquer que la réciproque peut également s'appliquer, et que la relation elle-même, ainsi que sa dynamique, peuvent être modulées par nos choix thérapeutiques, dont nos prescriptions médicamenteuses.

Chez certains de nos patients les plus chroniques, les ordonnances, souvent à rallonge, peuvent interroger. Il est « courant d'observer des renouvellements d'ordonnance dont le bien-fondé reste obscur »(225). Un psychiatre, avec lequel nous aurons eu le plaisir de débattre du sujet, aura tenu le propos suivant : « Les gens aiment bien le côté " Alchimie " (de ces ordonnances à rallonge), " Ça c'est un bon médecin ! ", il faut garder un côté magique (à la prescription) ».

Cette remarque questionne. Pouvons-nous attribuer à la prescription elle-même quelque chose de l'ordre de la « magie », de l'acte « placebothérapeutique » ? Cette magie de la prescription relevant de la « pensée magique » du prescripteur lui-même : « Si le patient me voit comme un magicien-sorcier, il a plus de chance de guérir, indépendamment de ce que je lui prescris. » Et si tel est le cas,

qui, cette pensée magique, concerne-t-elle en priorité ? Le patient prétendument ensorcelé... ou le médecin prétendument sorcier ?

### 1. La signification du geste de la prescription

Le geste de la prescription n'est jamais chose anodine, et celui-ci ne se limite pas à la seule technicité de l'acte (médical).

Le psychiatre et psychanalyste français Bernard Odier soulève ainsi « l'extraordinaire complexité du geste de la prescription »(225) et ce, dans toutes les implications qu'il peut avoir. Considéré comme « quasi obligé, quadrillé par un grand nombre de contraintes (indications, contre-indications, règles d'association, recommandations officielles diverses, etc.), celui-ci condense des niveaux très différents d'intentionnalité ». C'est ainsi que ce psychiatre va jusqu'à décrire l'existence d'une « psychopathologie de la prescription » ; car l'intentionnalité sur laquelle repose ce geste va au-delà des seules composantes pharmacologiques et cliniques, mais va concerner des considérations relationnelles, identitaires et intrapersonnelles.

Par exemple, lorsqu'il lui arrive de faire figurer sur l'ordonnance son propre nom au lieu de celui du patient, il distingue là de sa part un « mouvement d'identification au patient », ce qui l'amène à « se demander si l'ordonnance s'adresse toujours exclusivement au patient ». En effet, lorsqu'arrive le moment de se saisir d'une ordonnance à la fin de la consultation, qu'exprimons-nous réellement ? A qui nous adressons-nous ? Ce geste est-il uniquement orienté vers le patient ? Finalement, est-ce que **« toute prescription faite par le médecin » ne s'adresserait-elle pas « un peu à lui-même » ?**

Par la suite, le même psychiatre, « intrigué par une question un peu saugrenue d'un patient » qu'il connaissait depuis peu, se « surprie à chercher dans le *Vidal* le nom du patient, et non celui du médicament ». Nous remarquons alors que le médecin cherche en fait une réponse vis-à-vis de ce nouveau patient, et non concernant le médicament. La question qui lui était adressée par le patient,

se révèle être une interrogation du médecin à propos du patient, et que le médecin s'adressera à lui-même. En cherchant une réponse à transmettre à son patient, il finit par chercher des réponses à ses propres questions. Nous observons, là encore, que le geste de prescription va au-delà du geste technique et pharmacologique. Il peut notamment se prolonger au-delà de la consultation, alors que les mots ont déjà été tracés sur le papier.

Enfin, l'acte de prescription ne peut-il pas prendre une dimension supplémentaire ? La prescription médicamenteuse peut-elle parfois, et d'une certaine manière, être apparentée à une sorte **de fuite de la part du médecin** ?

« J'ai observé plusieurs fois que des discussions apparemment ouvertes à propos d'un patient pouvaient se terminer assez sèchement par l'affirmation émise par l'un ou l'autre concernant " le médicament qu'il lui faut ". L'écart entre ce qu'il est raisonnable d'attendre d'un médicament, et l'énoncé raidi d'une telle pétition de principe signe une manœuvre de dégagement face à une difficulté à penser la situation clinique. Il peut s'agir alors du sursaut volontariste d'une maîtrise médicale mise en difficulté, d'une incantation magique, ou de l'indice d'un investissement narcissique. »(225)

Le médecin mis en difficulté va-t-il avoir tendance à se réfugier dans la prescription rassurante et encadrée d'un médicament, afin d'apporter une réponse concrète et mesurable ? En apportant une « réponse médicale » telle qu'on peut l'attendre de lui, cherche-t-il à se sortir d'une situation qui met son savoir médical, et donc son statut et sa légitimité, en doute ? La prescription médicamenteuse permet-elle d'asseoir sa position ? Le geste prescriptif représentant le geste médical ultime et absolu, il permet ainsi de conjurer cette incertitude et donc cette mise en doute de sa capacité, et par extension, de son identité médicale, de son statut de « sachant ».

Paradoxalement, il est intéressant de souligner que, cette prescription médicamenteuse dans laquelle nous pouvons rechercher une certaine réassurance de notre légitimité face aux incertitudes possibles

et même fréquentes à penser la clinique psychiatrique dans la subtilité qui lui est propre, cette prescription se fait souvent sans certitude de réussite.

Alors que la clinique psychiatrique relève d'une interaction complexe entre des processus neurobiologiques, dont la plupart nous sont encore inconnus, et des processus psychiques, souvent obscurs en lien avec le tempérament et le vécu du patient, « la chimiothérapie psychiatrique est un archipel constitué d'îlots de certitudes au milieu d'un océan d'empirisme. Bien que voulue aussi rationnelle que possible, une prescription résulte toujours d'un tâtonnement à deux, et comporte une part irréductible de flottement laissant un peu de jeu »(225).

Il semble donc important de réfléchir et penser la prescription dans sa globalité, et non pas uniquement sur le plan dimensionnel le plus évident et le plus visible. Car si la prescription peut apparaître comme un processus essentiellement technique et guidé par les données de la science de prime abord, nous aurons remarqué qu'en réalité, elle concerne bien plus d'une dimension, et nécessite ainsi que nous nous attardions sur ses significations réelles et implications globales. Il nous faut donc nous demander : que posons-nous quand nous prescrivons ? Que cherchons-nous à réaliser et à exprimer ? A qui nous adressons-nous et finalement, répondons-nous alors au mieux à notre mission, qui est celle de prendre soin de notre patient ?

## 2. Impact de la prescription médicamenteuse sur la prise en charge psychothérapique

Si de telles questions apparaissent essentielles, cela réside notamment dans le fait, qu'en plus de posséder une symbolique allant au-delà du simple geste technique dont il faut prendre conscience, la prescription médicamenteuse va éventuellement avoir un impact direct sur le reste de notre prise en charge qui, comme nous l'aurons souligné à maintes reprises, ne se limite pas à la pharmacologie.

Une grande partie, sinon l'essentiel de notre pratique, réside dans l'accompagnement que nous offrons à notre patient. Cet accompagnement peut notamment prendre la forme d'une

psychothérapie dont il existe de nombreux types : thérapies brèves, psychothérapies de soutien, cognitivo-comportementale ou encore d'inspiration psychanalytique.

La question de la compatibilité de telles thérapies avec les traitements pharmacologiques n'est pas récente, et s'est posée rapidement dans les suites de l'apparition des premiers psychotropes modernes. Si la possibilité de cette association semble essentiellement se questionner dans la pratique psychanalytique, le potentiel impact des thérapies médicamenteuses peut aussi se retrouver, éventuellement dans une moindre mesure, dans les autres types de psychothérapies.

Comme le soulève Bernard Odier, « le médicament s'est introduit **entre** malade et médecin » et la révolution thérapeutique qu'a représentée l'arrivée des psychotropes interroge sur « leur impact dans la relation thérapeutique » (225). En effet, en intégrant la prise en charge psychiatrique, la question de la médication a modifié la dynamique relationnelle qui existe entre le médecin et son patient. Or, cette relation transféro-contre-transférentielle est la clef de voûte sur laquelle s'appuie l'ensemble de la cure psychanalytique, et, bien que souvent niée, elle joue également un rôle majeur dans toute psychothérapie. Car toute psychothérapie reposera en premier lieu sur la relation thérapeutique qui se crée entre le patient et le psychothérapeute. Qu'il s'agisse de thérapie cognitivo-comportementale proposant la réalisation de certains exercices, d'EMDR nécessitant la narration d'un épisode traumatique, ou d'hypnose se basant sur la description d'un *safe place*, elles dépendront toutes de ce que le patient parviendra à apporter lors du travail psychothérapeutique, et qui découlera notamment de cette relation.

« Si les psychotropes sont en principe hors champ de la pensée psychanalytique, ils font en revanche partie de la réalité psychique de nombreux patients, souvent remarquablement discrets sur leur usage et leur investissement des psychotropes »(225).

Un des risques qui se présentent alors lorsque la question médicamenteuse s'immisce dans la prise en charge psychothérapeutique, est que les entretiens ne se transforment uniquement en une discussion

concernant les traitements, leurs effets et le souhait fréquent du patient d'en ajouter pour maîtriser tel symptôme. « Faire l'ordonnance peut sembler alors résumer la consultation. Mais qui fait l'ordonnance ? Et comment la faire, ou plutôt la refaire sans rêver d'autre chose ? »(225). La maîtrise du symptôme prend donc le pas sur la discussion du symptôme, de son origine potentielle et de sa signification pour le patient. L'entretien n'offre plus l'opportunité au travail d'élaboration nécessaire au dénouement des problématiques sous-jacentes de se faire, et dont les symptômes ne sont en définitive qu'une expression adressée vers l'extérieur. Le patient, dans sa recherche de soulagement immédiat par le biais pharmacologique, ne sera alors plus accessible au nécessaire travail de formulation et de verbalisation du symptôme. Bernard Odier s'interroge sur le possible « désir de fuite dans la guérison pharmacologique » de certains patients(225). C'est pour cette raison que certains thérapeutes peuvent faire le choix de « rester à l'écart du problème »(225). Soit en prenant le parti de ne jamais prescrire de traitements médicamenteux, quitte à favoriser la « rupture défensive du cadre » dans la prescription d'un traitement psychotrope par un tiers(225) ; soit en proposant une double prise en charge, un médecin responsable de la gestion du traitement pharmacologique, un autre ne s'occupant que du versant psychothérapique. La relation thérapeutique, ainsi débarrassée de la question médicamenteuse, offre alors l'espace à la mise en parole et à l'expression de la souffrance, ainsi qu'aux associations et au travail d'élaboration.

« La moderne possibilité de prescrire tire la pratique psychiatrique vers les attitudes médicales dominantes, dans leurs aspects traditionnels (réparer, donner...), et plus modernes (soulager la douleur) »(225). Ce dilemme identitaire (médical) impose souvent au psychiatre de se positionner vis-à-vis de la prescription médicamenteuse dans sa pratique. Quand certains psychiatres psychanalystes « pensent nécessaire et parfois imposent à leurs patients de se passer de psychotropes pour garder sa pureté au processus analytique », au risque peut-être de « prendre en charge des patients [...] dans des conditions défavorables », d'autres considéreront que « les psychotropes sont une condition requise pour entreprendre un travail analytique »(225) ou toute autre psychothérapie.

Aussi, que les psychotropes soient « appréhendés comme prothèse évitant l'effondrement, comme nécessité pour entamer » un travail psychothérapique, « ou comme acting au service de la résistance à l'analyse », ils ne peuvent qu'interroger le thérapeute sur leur capacité à « infléchir la dynamique transféro-contre-transférentielle »(225).

Car en définitive, l'acte de prescription lui-même ne participe-t-il pas également de façon active au transfert du côté du patient ? L'alimentant d'une certaine manière, de façon négative peut-être ? mais éventuellement de façon positive ? « L'usage des psychotropes se pare de nombreux visages »(225) dans la prise en charge psychiatrique ; ainsi à « quelles formulations donne lieu la prise de psychotropes dans le travail interprétatif ? »(225).

C'est là que se profile une autre interrogation sur l'impact des psychotropes sur la prise en charge psychothérapique : au-delà de l'intrusion dans la relation transféro-contre-transférentielle, quels sont les effets directs neurobiologiques des psychotropes sur le fonctionnement psychique, et en quoi cela peut-il également modifier le travail psychothérapique ?

« Les psychothérapeutes voient dans le médicament une intrusion, un produit chimique qui agit malgré le sujet »(224).

En effet, les psychotropes, de façon très pragmatique, peuvent avoir un impact de par la modulation des affects et des ressentis du patient, dont certains ont un rôle à jouer dans le travail psychothérapique ; et l'importance de cet impact semble difficilement mesurable en pratique.

« Quelle est l'influence sur le matériel associatif et sur les effets de l'inconscient d'une atténuation de l'angoisse par les anxiolytiques ? Quel est l'effet d'un hypnotique sur l'activité onirique et sa reprise dans la cure ? Quelle est la conséquence d'une levée de la dépression par un antidépresseur, dans ses différentes dimensions de douleur, de tristesse, de ralentissement, de perte de plaisir ? Y a-t-il un effet

d'abrasement, d'affadissement du processus analytique, un risque de tarissement de l'élaboration psychique à même de lui faire perdre sa capacité de liaison des énergies psychiques ? »(225).

Si Bernard Odier nous interroge sur l'effet du gommage pharmacologique des symptômes sur le travail analytique spécifiquement, ces questions peuvent également se poser dans le cadre d'autres psychothérapies. L'EMDR possède-t-elle la même efficacité si l'angoisse associée au souvenir traumatique est anesthésiée par un anxiolytique, et donc n'est pas présente au cours du processus de ré-encodage du souvenir et des émotions qui lui sont associées ? Les techniques cognitivo-comportementales peuvent-elles se passer du substrat symptomatique qu'elles tentent de diminuer ? Peut-on agir sur un symptôme muselé, qui ne peut s'exprimer du fait d'un effet chimique artificiel surajouté ?

« Les psychotropes sont alors exposés à venir interférer avec les mécanismes de défense des patients »(225).

Ces mécanismes de défense peuvent être pour la plupart inconscients, et représentent l'essentiel des mécanismes intervenant dans les différents types de prise en charge psychothérapeutiques, mais ils peuvent également être actifs et provoqués consciemment par le patient. Lorsque, dans le cas clinique 2, à la question concernant le traitement des ruminations anxieuses, de nombreux médecins auront proposé uniquement des thérapeutiques non médicamenteuses, l'un d'entre eux aura insisté sur la nécessité de « laisser la possibilité au patient de se prendre en charge lui-même ». Finalement, ne faut-il pas tout simplement laisser de la place au patient dans sa thérapie ?

D'où l'importance pour tout psychiatre de garder à l'esprit la question suivante : quel acte posons-nous quand nous prescrivons un médicament ?



### 3. Le concept de « médecin-médicament »

L'« effet médecin », défini par certains comme « le rôle thérapeutique de l'implication du médecin dans sa relation avec le patient » et reconnu depuis l'Antiquité(227), a été davantage approfondi par Balint qui l'a nommé « remède médecin »(228).

« Le médicament de beaucoup le plus fréquemment utilisé (est) le médecin lui-même. Autrement dit, ce n'est pas uniquement la fiole de médicament ou la boîte de cachets qui importent, mais la manière dont le médecin les prescrit à son malade ; en fait l'ensemble de l'atmosphère dans laquelle le médicament est donné et pris »(228).

Alors que le médicament peut parfois être investi par le patient « à la façon d'un fétiche : condition absolue, surestimation d'une chose inanimée, fixation durable... »(225), il peut également prendre la forme de **l'objet transitionnel du médecin lui-même**. Le traitement pharmacologique devient une extension de la relation thérapeutique, une incarnation physique du « remède médecin ».

Bernard Odier propose cette vignette clinique qui illustre ce concept de « médecin-médicament » à merveille et de façon quasi littérale :

« Il est habituel de prendre en compte que tel ou tel patient est « attaché » à tel médicament, et courant d'observer des renouvellements d'ordonnance dont le bien-fondé reste obscur. Une routine s'installe, faite de reconductions à l'identique. Les médecins expérimentés sentent qu'un investissement se matérialise là, et s'économisent souvent la peine de chercher à en savoir plus en adoptant sur ce point une attitude expectante. Je me souviens d'un malade qui exigeait la reproduction d'une ordonnance comportant quatre médicaments, que j'échouais à remplacer par ceux dont je me servais d'habitude. J'avais mis quelques années à sentir que ma seule liberté était d'en rajouter un cinquième, et quelques années de plus à réaliser que chacun des quatre médicaments représentait pour le malade les quatre psychiatres qui l'avaient soigné avant moi. Je pouvais d'ailleurs en déduire qu'ils avaient dû se trouver dans la même situation. Sans le savoir, je les avais cités et administrés

pendant des années. Le caractère fétichiste de l'investissement d'un médicament par le patient est parfois cliniquement évident »(225).

Les anciens psychiatres du patient sont alors tout simplement assimilés à leur prescription, et le médicament associé à chacun permet de rappeler indéfiniment le remède que représentait chaque psychiatre pour le patient. Les médecins, et la relation thérapeutique que le patient entretenait avec chacun, sont personnifiés dans le médicament qui lui, reste présent, figurant à jamais sur l'ordonnance.

Symboliquement, ce n'est donc pas neutre que l'acte de prescription ait lieu à la fin de la consultation : il s'agit de ce avec quoi le patient va partir, c'est le « morceau du médecin », le fétiche, que le patient va emporter avec lui, ce symbole de la relation et de l'effet thérapeutique de celle-ci.

Lorsque Bernard Odier voit le médicament à l'image d'un fétiche, « autant rite conjuratoire d'une angoisse de castration, que complément d'un manque supposé »(225), le manque supposé en question peut parfois correspondre à la relation thérapeutique avec le médecin.

Ce concept de « médecin-médicament » peut également s'illustrer au travers de l'effet placebo. Le fait que l'efficacité de l'effet placebo ait pu être prouvée même au sein de la population des patients prévenus (donc conscients de l'absence de substance chimiquement active), met en évidence l'existence d'un effet réel, d'une réponse observable qui n'est pas provoquée par un mécanisme pharmacologique, mais directement due au geste de la prise médicamenteuse. Le médicament consiste alors en un rappel de la consultation, du temps qui a été investi pour le patient, lui-même à l'origine de l'effet thérapeutique observé.

Il est intéressant de relever qu'il s'agit d'un des aspects qui peut avoir tendance à se perdre dans la Médecine traditionnelle ou dite allopathique, comparativement aux Médecines alternatives, de plus en plus fortement sollicitées par nos patients. L'investissement de la consultation elle-même par le

médecin (ou le thérapeute), souvent plus important dans le cadre de ce type de thérapies, est à l'origine pour le patient du sentiment d'avoir été compris, d'avoir été entendu, et l'efficacité thérapeutique du soin proposé n'en sera qu'accrue.

Nous concluons cette partie par une remarque concernant les habitudes de prescription, dont nous aurons déjà discuté plus haut, de l'importance non négligeable dans les pratiques de prescription des psychiatres. Le concept de « médecin-médicament » et d'investissement quasi fétichiste du médicament peut se retrouver ou être accentué par les habitudes de prescription. Prenons le cas du médecin qui ne se présente pas dans une indifférence vis-à-vis du médicament par l'indifférenciation des molécules, et qui au contraire, préférera par exemple tel ISRS plutôt que tel autre et en expliquera les raisons au patient. De par l'exposition de son propre investissement de la molécule et de par le temps qu'il aura consacré à ces explications, celui-ci pourra renforcer l'investissement futur par le patient et donc les effets du dit traitement. Rappelons les termes de Bernard Odier, qui échouait à remplacer les médicaments de son patient par « ceux dont (il) se servait *d'habitude* », mais dont la « seule liberté était d'en rajouter un cinquième »(225), *le sien*.

Nous pourrions citer, afin d'illustrer ce dernier propos, l'exemple du médicament générique, dont l'efficacité similaire à la molécule princeps est souvent discutée par les patients. Etant donné qu'il ne s'agira pas du « même médicament » que celui choisit et prescrit par le médecin, le patient ne lui prêtera pas les mêmes effets. Le médicament générique sera moins efficace, et pas uniquement de façon subjective, car il n'aura pas été investi de la même manière que le médicament initial, ayant fait l'objet du choix du médecin.

#### 4. Prescrire ou ne pas prescrire ?

Prescrire ou ne pas prescrire : telle peut parfois être la question...

Si nous nous sommes jusque-là interrogés sur la symbolique que pouvait contenir notre acte de prescription, ainsi que sur ses éventuelles implications sur la relation thérapeutique et le reste de la prise en charge, la question finale qui découle tout naturellement de cette réflexion est donc : doit-on toujours prescrire ?

« Psychiatre, je m'étais vite rendu compte qu'il était plus difficile de ne pas prescrire que de le faire »(225).

En effet, en tant que médecins, nous sommes rapidement confrontés au fait que le patient attend de nous une réponse pharmacologique, et ce, quand bien même elle ne nous apparaîtrait pas forcément comme la plus adaptée. Ainsi, la question demeure : prescrire ou ne pas prescrire ?

##### a. L'évolution des pratiques

Rappelons les propos de l'un des médecins interrogés dans le cadre des entretiens individuels, et qui évoquait le « symptôme de la *médicalisation de la psychiatrie* ».

La psychiatrie, pour laquelle l'apparition des psychotropes semble avoir accentué une certaine légitimité médicale, la faisant accéder au rang de « psychiatrie biologique », se doit-elle maintenant de proposer une intervention médicamenteuse systématique afin de conserver sa position de « spécialité médicale » ?

Il y a quelques années, la problématique était tout à fait différente. Dans les suites directes de l'apparition des psychotropes, la communauté psychiatrique s'inquiétait alors de l'augmentation croissante des prescriptions de psychotropes, et s'interrogeait sur la nécessité même de ces

prescriptions(32). La polymédication et la possible sur-prescription des psychotropes était questionnées(229).

De nos jours, de telles craintes n'apparaissent que très peu dans les publications scientifiques, en dehors de celles concernant, justement et spécifiquement, la polymédication. L'augmentation de la fréquence de prescription des psychotropes n'interroge plus autant. Le référentiel a changé, la prescription médicamenteuse est devenue la norme.

b. L'aspect immuable de la prescription

Dans le cas de bon nombre de nos patients, à l'image du geste quasi automatique clôturant la consultation et correspondant à la rédaction de l'ordonnance de **renouvellement**, la liste des « traitements habituels » apparaît comme gravée dans le marbre. On note alors l'ironie de ce « renouvellement » de l'ordonnance, finalement inchangée, et dans laquelle on peine à déceler le « nouveau » ...

Face à ces troubles psychiatriques dont la plupart sont chroniques, nous nous retrouvons dans un monde un peu manichéen, où la règle du « tout ou rien » domine. La démarche prescriptive semble présenter un aspect irrémédiable, irrévocable... Mais le médicament ne peut-il pas (et ne devrait-il pas) être une chose malléable ? Et particulièrement dans notre discipline à la clinique parfois si subtile et nuancée...ne devrions-nous pas davantage chercher à nuancer nos prescriptions (dans le temps) ?

Afin d'illustrer ce propos, nous reprendrons là deux exemples issus de notre questionnaire.

Dans le cas clinique 3 interrogeant les médecins sur la prise en charge d'une psychose d'évolution déficitaire, l'un d'entre eux, devant l'aggravation du syndrome négatif, aura proposé la stratégie moins courante de limitation thérapeutique, en arrêtant purement et simplement les traitements

antipsychotiques. Sans aucun doute, nos traitements ne sont malheureusement pas dénués d'effets secondaires. Certains, bruyants et voyants, nécessitant parfois même des correcteurs, ne restent pas longtemps inaperçus, et mobilisent rapidement notre attention et donc notre intervention. D'autres, plus insidieux, peuvent nous faire oublier que la clinique que l'on observe n'est pas forcément uniquement causée par la maladie. Aussi, rappelons-nous qu'à force de vouloir agir, peut-être parfois dans le but de nier notre propre impuissance, nous pouvons nous-mêmes participer à l'évolution défavorable d'un tableau. « *Primum non nocere* » : en premier lieu, ne pas nuire...

Dans le cas clinique 4 concernant une jeune femme traitée pour trouble bipolaire et venant exprimer un souhait de grossesse, un psychiatre aura préféré l'arrêt complet des traitements aux risques tératogènes de la plupart de nos molécules thymorégulatrices. Par ailleurs, il aura néanmoins proposé une augmentation de la surveillance et du suivi, pouvant aller jusqu'à prendre la forme d'un accompagnement dans le cadre d'une hospitalisation complète.

En effet, arrêt des traitements ne signifie pas arrêt du suivi. L'expression consacrée « prise en charge », dans son aspect générique, ne contient d'ailleurs pas le terme « médicamenteux ». La prise en charge peut prendre de nombreuses formes dont il serait dommage, voire dommageable, d'oublier la plupart, au seul bénéfice des thérapies pharmacologiques.

Lorsque nous prenons le temps d'analyser les recommandations de plus près, nous remarquons que, s'il existe de nombreux protocoles encadrant l'arrêt des traitements médicamenteux dans les suites d'un épisode aigu simple, nous ne pouvons pas en dire autant des attitudes à avoir face au traitement médicamenteux vieux de plusieurs années du patient chronique. Ces stratégies, souvent bien plus complexes et denses, sont laissées aux seules appréciation et expérience clinique du médecin, peu guidé dans les méandres de ces prescriptions parfois longues de plusieurs pages, par les textes de référence.

Ainsi, ne faudrait-il peut-être pas considérer l'acte de prescription en psychiatrie comme une démarche *ad vitam æternam*, quand bien même nous sommes souvent confrontés à des maladies chroniques ? La démarche prescriptive peut prendre différents visages ; il peut s'agir de modifier une prescription médicamenteuse, même ancienne, comme de lever une prescription médicamenteuse et de la remplacer par la prescription d'une thérapie de réhabilitation psychosociale par exemple. Parfois, il peut également s'agir, même si cela est souvent le plus difficile, d'admettre notre impuissance face à l'évolution défavorable irrémédiable d'une pathologie lourde, et d'éviter ainsi un « acharnement thérapeutique psychiatrique ».

Dans « habitudes de prescription », on peut aussi entendre « habitudes de non-prescription ». Mais l'attitude de non-prescription ne fait malheureusement l'objet d'aucune recommandation.

c. Le cas particulier (de la névrose) et des troubles de la personnalité

En développant la psychanalyse au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Freud cherchait à apporter des outils thérapeutiques pour traiter les troubles psychiatriques à une époque à laquelle, nous l'aurons vu au début de ce travail, la discipline était alors pratiquement totalement démunie de possibilités pharmacologiques efficaces. En 1938, il conclut d'ailleurs son chapitre sur la technique psychanalytique dans *l'Abrégé de psychanalyse* de la manière suivante : « L'avenir nous apprendra peut-être à agir directement, à l'aide de certaines substances chimiques, sur les quantités d'énergie et leur répartition dans l'appareil psychique. Peut-être découvrirons-nous d'autres possibilités thérapeutiques encore insoupçonnées. Pour le moment, néanmoins, nous ne disposons que de la technique psychanalytique, c'est pourquoi en dépit de toutes ses limitations, il convient de ne point la mépriser »(230).

A cette époque, la technique psychanalytique, certes imparfaite, constituait alors une des principales thérapies disponibles dans le domaine de la psychiatrie, avec une psychopharmacopée davantage axée sur la sédation que sur la tolérance et la possibilité d'une réhabilitation sociale.

Depuis les années 1960, l'émergence des psychotropes modernes a complètement révolutionné la pratique psychiatrique, et la thérapie médicamenteuse est devenue la norme de notre époque, cherchant à traiter tous les maux (psychiatriques). Mais alors que nous ne pouvons nier leur grande efficacité et leur intérêt pour la prise en charge de pathologies psychiatriques que nous nous permettrons de qualifier « d'endogènes » (le terme « pathologies » étant ici volontairement utilisé à défaut de celui de « troubles »), nous pouvons nous interroger sur leur utilité voire parfois leur légitimité pour la prise en charge de certains troubles dont l'origine (là encore plutôt que l'étiologie) semble bien plus insaisissable.

Dans leur étude publiée en 1983, Battegay et Wacker proposaient une analyse de l'évolution des prescriptions de psychotropes entre 1972 et 1980(32). Entre ces deux périodes, ils ont observé une diminution des prescriptions pour le traitement de ce qu'ils nomment les « neurotic disorders », qu'on traduirait par « troubles névrotiques » ; et ils se seront demandé si cela pouvait être la conséquence d'une approche « plus psychothérapique » de la prise en charge de ces troubles. Dans la CIM-9 qui était alors en usage à cette époque, le chapitre concernant les troubles mentaux était encore partagé en trois sous-groupes : les psychoses, les névroses et troubles de la personnalité, et les retards mentaux.

Que nous nous situions dans une approche très descriptive de la psychiatrie type « *DSM-like* », ou que nous affectionnions tout particulièrement le plus classique triptyque freudien « *Névrose, Psychose et Perversion* », nous pouvons tous nous accorder sur l'existence de certaines cliniques correspondant grossièrement au sous-groupe « neurotic disorders » de la CIM-9, et pour lesquelles la prise en charge médicamenteuse interroge fortement.



En prolongeant le questionnement de Battegay et Wacker, nous pouvons nous demander si ces profils ne bénéficieraient pas davantage d'un abord plus psychothérapique. 80 ans après (l'assertion de) Freud, alors que le **passé** nous a appris « à agir directement, à l'aide de certaines substances chimiques, sur les quantités d'énergie et leur répartition dans l'appareil psychique »(230) et que nous « disposons » de ces « autres possibilités thérapeutiques » alors « insoupçonnées », ne conviendrait-il pas de « ne point [...] mépriser » la technique psychanalytique et les autres psychothérapies développées depuis, lorsque nous nous trouvons face à ces cliniques particulières, qui relèvent davantage du « psychologique » que du « psychiatrique » ?

Rappelons les propos d'un psychiatre qui, au cours du cas clinique 5 décrivant un trouble de la personnalité Borderline, énonçait le risque « d'enfermer » la patiente « dans une prise en charge médicamenteuse ».

Prescrire ou ne pas prescrire ? Telle peut parfois, et devrait parfois, être la question... Faut-il de temps à autre s'en cantonner aux mots ? Devons-nous arrêter de nous prendre pour des « alchimistes » ?

« Les mots sont à mon avis [...] notre plus inépuisable source de magie.  
Ils peuvent à la fois infliger des blessures et y porter remède. »  
Harry Potter et les reliques de la mort – 2<sup>ème</sup> partie, Dumbledore.



## CONCLUSION

S'il est décrit que « l'éthique hippocratique garantit le critère "égalitariste" de priorité aux besoins individuels les plus urgents »(231), cette assertion ne garantit pas que l'égalité soit, dans le cas présent et qui nous intéresse, un synonyme d'homogénéité dans l'acte de prescription. Plusieurs voies mèneraient-elles ainsi à une éthique de prescription comparable ?

Le présent travail avait pour but d'étudier la logique de prescription chez les psychiatres en s'appuyant sur un questionnaire et sur une revue de la littérature. L'objectif principal était de révéler, d'une part, les grandes tendances de la dynamique de prescription des psychotropes, associées à quelques subtilités, tout en cherchant, d'autre part, à en comprendre les facteurs d'influence sur la prescription elle-même.

L'analyse des pratiques s'est fondée sur un questionnaire en ligne et sur des entretiens individuels qui investiguaient différentes séquences cliniques, sous forme de vignettes de cas, se référant à des grandes situations rencontrées dans le quotidien de notre pratique. Les cas cliniques se rapportaient ainsi respectivement à une bouffée délirante aiguë inaugurale d'une schizophrénie, un trouble dépressif se compliquant d'une pharmacorésistance, un patient schizophrène évoluant sur le versant déficitaire, un virage maniaque sous antidépresseur révélant une bipolarité, et enfin l'étude d'un trouble de la personnalité Borderline. Ces cas nous ont servi de révélateur des habitudes des psychiatres alsaciens, témoignant tout à la fois de stratégies consensuelles et de disparités, se fondant sur de multiples leviers explicatifs : formation, âge, lieu d'exercice, notamment. Ces éléments ont établi le socle de la réflexion ultérieure sur les facteurs d'influence. Ceux-ci sont à la fois directs : ce qui constitue le « fonctionnement » du psychiatre (formation, âge et expérience professionnelle, notamment), et les caractéristiques que le médecin attribue « spontanément » aux traitements qu'il emploie. Ils sont également indirects : à travers des éléments tels que le lieu d'exercice, les confrères ou encore les patients, et bien sûr, d'autres éléments venant modifier la perception du psychiatre

quant à son jugement préexistant sur les traitements, dont la littérature médico-scientifique et les recommandations, mais aussi le lobbying (pression) de l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, que cela soit au sein de l'étude d'analyse des pratiques que nous nous sommes proposé de mettre en œuvre, ou au travers des éléments apportés par la bibliographie, nous aurons cherché à entrapercevoir les raisons qui nous poussent, en tant que médecins et psychiatres, à faire certains choix plutôt que d'autres. En effet, si certaines raisons et explications peuvent apparaître comme évidentes, elles sont, en définitive, bien plus nombreuses que ce que nous pourrions imaginer de prime abord.

L'intérêt de lever au moins en partie le voile sur ces éléments parfois discrets, mais demeurant présents et actifs sur nos raisonnements, décisions et prescriptions, est tout simplement d'inciter à réfléchir sur leurs conséquences. En tant qu'êtres humains, prioritairement, et secondairement en tant que médecins et psychiatres, nous sommes soumis à de nombreuses influences dont vont découler nos choix et nos décisions. Dans le cas de l'activité médicale, ces choix auront un impact sur d'autres êtres humains, les patients, dont nous prêtons serment de défendre les intérêts, en prenant soin de leur santé avec les connaissances que nous aurons accumulées de par notre formation continue et notre pratique. Ainsi, l'impact majeur que peuvent potentiellement avoir nos prescriptions, quelles qu'elles soient, sur des vies humaines, qu'il s'agisse de choisir telle molécule plutôt que telle autre, ou encore de s'abstenir de prescrire, nous impose de prendre le temps de cette réflexion. Il convient donc de prendre conscience de ce qu'impliquent nos choix, ainsi que de leur origine, afin de mieux cerner ces éléments sous-jacents à la prescription. Il importe ainsi de mesurer si ces facteurs d'influence nous conduisent toujours à des décisions justes, adaptées, *in fine* pertinentes, puisqu'ils dictent de manière inconsciente nos stratégies thérapeutiques ...

Ce questionnement a aussi valeur d'éthique dans l'exercice quotidien de la psychiatrie.

VU  
Strasbourg, le... 2 avril 2021.....  
Le président du Jury de Thèse

Professeur..... Fabrice Berna.....



VU et approuvé  
Strasbourg, le... 09 AVR. 2021.....  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA





## ANNEXE





# Analyse des habitudes de prescription des psychotropes

QUESTIONNAIRE COMPLET – ENTRETIENS INDIVIDUELS

Jeanne METTAUER | Thèse d'exercice | 2020

**Nom du médecin répondeur :**

Date de l'entretien :

Durée de l'entretien :



## Renseignements sur le profil du médecin

**1. Quel est votre statut ? (PH, psychiatre libéral, interne) :**

- PU-PH
- PH
- CCA
- Assistant
- Psychiatre libéral
- Interne
- Autre : \_\_\_\_\_

**2. Combien d'années de pratique avez-vous ? (Année actuelle d'internat pour les internes) ?**

\_\_\_\_\_

**3. Où avez-vous réalisé votre internat ? (2 à 3 réponses possibles : région – département – CHU/Périphérie)**

- Alsace
- Autre région : \_\_\_\_\_
- Majoritairement CHU
- Majoritairement Périphérie
- Majoritairement Bas-Rhin
- Majoritairement Haut-Rhin

**4. Dans quel établissement exercez-vous actuellement ?**

- CHU
- EPSAN
- CH Erstein
- CH Colmar
- CH Rouffach
- CH Mulhouse
- Solisana
- Cabinet de ville
- Autre : \_\_\_\_\_

**5. Dans quel(s) type(s) de service(s) exercez-vous actuellement ?**

- Service fermé
- Service ouvert
- CMP
- HDJ
- Urgences psychiatriques
- Polyclinique – Liaison
- Cabinet de ville
- Autre : \_\_\_\_\_

**6. Si différent de l'actuel, dans quel établissement avez-vous exercé l'essentiel de votre carrière ?**

- CHU
- EPSAN
- CH Erstein
- CH Colmar
- CH Rouffach
- CH Mulhouse
- Solisana
- Cabinet de ville
- Autre : \_\_\_\_\_

*Note à l'attention des médecins répondants : il s'agit là d'évaluer les habitudes de pratique ; le but de ce questionnaire n'est donc pas de travailler sur l'application standardisée des recommandations officielles, mais bien de tenter de saisir les subtilités individuelles de prescription des psychotropes, dans des cas cliniques « typiques ». Ainsi, notre demande est effectivement d'avoir un aperçu de vos propres habitudes de prescription et du raisonnement thérapeutique sous-jacent motivant vos choix.*

*Ce questionnaire est constitué de 5 cas cliniques nécessitant environ 45 minutes pour être complétés.*

## Cas clinique 1

Vous accueillez dans votre service un jeune homme de 21 ans adressé par les urgences pour propos délirants. L'imagerie cérébrale est normale et vous notez dans ses antécédents familiaux plusieurs cas de schizophrénie. Il s'agit chez votre patient d'un premier épisode délirant. Il n'a par ailleurs aucun autre antécédent ni traitements.

Lorsque vous le voyez en entretien, le contact est méfiant, la pensée est désorganisée et il présente un délire de persécution à thématique mystique avec hallucinations acoustico-verbales. L'adhésion au délire est totale et la participation affective intense.

Vous décidez de mettre en place un traitement pour l'épisode actuel.

**1. Quelle molécule choisissez-vous en 1<sup>ère</sup> intention (dans l'optique d'un traitement de fond) ?**

- Amisulpride (Solian®)
- Aripiprazole (Abilify®)
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Clozapine (Leponex®)
- Cyamémazine (Tercian®)
- Flupentixol (Fluanxol®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Loxapine (Loxapac®)
- Olanzapine (Zyprexa®)
- Propériciazine (Neuleptil®)
- Quétiapine (Xeroquel®)
- Risperidone (Risperdal®)
- Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Autre :

---

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant le choix de cette molécule plutôt qu'une autre : tolérance, effet incisif, sédatif, anxiolytique, anti-productif,...).**

---

---

---

---

Le traitement de fond est en place, mais devant les éléments délirants très bruyants et la participation affective majeure, vous souhaitez ajouter un traitement pour l'apaiser dans l'immédiat.

**2. Quel traitement symptomatique (d'adjonction) proposez-vous ?**

- Un antihistaminique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Cyamémazine (Tercian®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Loxapine (Loxapac®)
- Propériciazine (Neuleptil®)
- Tiapride (Tiapridal®)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**3. Pour quelle(s) raison(s) ?**

- Effet sédatif
- Effet anxiolytique
- Effet anti-productif
- Effet sur la désorganisation
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**4. La connaissance de cet (ces) effet(s) vous vient essentiellement de (2 réponses possibles) :**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :  
\_\_\_\_\_

Au bout de quelques semaines d'hospitalisation, votre traitement est efficace. Le discours est cohérent, les hallucinations se sont amendées et le patient critique les éléments délirants.

5. **Vous pouvez diminuer le traitement symptomatique (introduit à la question 2) et vous envisagez de (basé sur votre pratique habituelle dans une situation similaire) :**

- L'arrêter complètement
- Laisser des prises en si besoin
- Laisser des prises en systématique
- Laisser des prises en systématique et en si besoin

Vous décidez de sa sortie et lui proposez de le suivre en ambulatoire.

6. **Avant sa sortie et s'agissant d'un premier épisode psychotique dont vous ne connaissez pas encore l'évolution au long cours, vous lui expliquez qu'il devra conserver le traitement de fond pendant (selon votre pratique habituelle) :**

- une durée minimale de : \_\_\_\_\_
- une durée moyenne de : \_\_\_\_\_

Votre patient semble stable pendant plusieurs années.

Vous le perdez de vue et le retrouvez au bout de 5 ans dans votre service en raison d'un nouvel épisode de décompensation délirante sur possible rupture thérapeutique.

7. **Quelle molécule choisissez-vous de mettre en place en 1ère intention ?**

- Amisulpride (Solian®)
- Aripiprazole (Abilify®)
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Clozapine (Leponex®)
- Cyamémazine (Tercian®)
- Flupentixol (Fluanxol®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Loxapine (Loxapac®)
- Olanzapine (Zyprexa®)
- Propériciazine (Neuleptil®)
- Quétiapine (Xeroquel®)
- Risperidone (Risperdal®)
- Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Autre :

\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ?**

---

---

---

---

Malgré la réintroduction d'un traitement, l'état de votre patient ne s'améliore pas après 2-3 semaines à posologie moyenne efficace.

**8. Vous décidez :**

- D'augmenter le dosage aux posologies maximales autorisées
- De changer de molécule (Si oui, laquelle et pour quelle(s) raison(s) ?)
- D'ajouter une autre molécule (Si oui, laquelle et pour quelle(s) raison(s) ?)
- Autre : \_\_\_\_\_

**Précisions de la question 8 :**

---

---

---

Malgré votre dernière modification thérapeutique que vous avez poussée à posologies maximales, votre patient reste très délirant au bout de plusieurs semaines. Vous n'avez pas de doute sur l'observance. Vous envisagez une nouvelle modification de votre stratégie thérapeutique.

**9. Que faites-vous ?**

---

---

---

---

## Cas clinique 2

Une femme de 44 ans est admise dans votre service suite à une tentative de suicide par IMV. Elle ne prend aucun traitement et n'a pas de suivi.

A l'entretien d'admission, vous retrouvez une thymie triste, un pragmatisme important, une diminution récente de l'appétit avec perte de 10 kg en 2 mois et des troubles majeurs du sommeil en lien avec des ruminations anxieuses. Les idées suicidaires sont toujours présentes et le passage à l'acte peu critiqué.

Vous décidez dans un premier temps de ne pas instaurer d'emblée un traitement de fond mais proposez tout de même un traitement symptomatique pour soulager la patiente le temps d'une période d'observation.

### 1. De quoi est composé ce traitement symptomatique ?

- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Un antihistaminique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel ; cette classe incluant les phénothiazines comme la Cyamémazine (Tercian®) : \_\_\_\_\_)
- Un hypnotique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

### 2. Pour quelle(s) raison(s) ?

- Effet sédatif
- Effet anxiolytique
- Effet anti-ruminatoire
- Autre :  
\_\_\_\_\_

### 3. La connaissance de cet (ces) effet(s) vous vient essentiellement de (2 réponses possibles) :

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :  
\_\_\_\_\_

Le cadre hospitalier et le traitement symptomatique ont permis d'apaiser quelque peu la patiente et d'amorcer une critique du passage à l'acte. Malgré cela, les idées suicidaires persistent ainsi que le reste du syndrome dépressif. Vous envisagez donc d'instaurer un traitement de fond sachant que la patiente n'en a jamais eu.

**4. Quelle molécule pensez-vous instaurer en 1<sup>ère</sup> intention ?**

- Agomélatine (Valdoxan®)
  - Amitriptyline (Laroxyl®)
  - Citalopram (Seropram®)
  - Clomipramine (Anafranil®)
  - Duloxétine (Cymbalta®)
  - Escitalopram (Seroplex®)
  - Fluoxétine (Prozac®)
  - Fluvoxamine (Floxyfral®)
  - Miansérine (ex Athymil® - Miansérine Gé®)
  - Milnacipran (Ixel®)
  - Mirtazapine (Norset®)
  - Moclobémide (Moclamine®)
  - Paroxétine (Deroxat®)
  - Sertraline (Zoloft®)
  - Tianeptine (Stablon®)
  - Venlafaxine (Effexor®)
  - Vortioxétine (Brintellix®)
  - Autre :
- 

**5. Quelles sont les 2 raisons principales motivant ce choix ?**

- Tolérance
  - Peu d'interactions médicamenteuses
  - Efficacité
  - Effet sédatif
  - Effet anxiolytique
  - Effet activateur
  - Effet anti-ruminatoire
  - Autre :
-



**6. La connaissance de cet (ces) effet(s) vous vient essentiellement de (2 réponses possibles) :**

- Recommandations officielles
  - Données de la littérature
  - Formation initiale (cours + stages d'internat)
  - Expérience professionnelle personnelle
  - Expérience de confrères
  - Congrès et symposium
  - Intervention de laboratoires
  - Autre :
- 

**Dans votre pratique habituelle, avant de conclure à l'inefficacité d'un traitement anti-dépresseur :**

**7. Avez-vous l'habitude de pousser les posologies jusqu'aux posologies maximales autorisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (monographie officielle) ?**

- Oui
- Non

**8. Après quelle durée de traitement antidépresseur, à posologie optimale, concluez-vous à son inefficacité ? (réponse en semaines)**

---

Au bout de plusieurs semaines d'hospitalisation, l'état clinique ne s'améliore toujours pas et la thymie reste très basse malgré une posologie maximale d'antidépresseur.

**9. Vous décidez d'entreprendre une modification thérapeutique.**

- Vous décidez de changer de molécule
- Vous ajoutez une molécule
- Autre : \_\_\_\_\_

**Veillez préciser la molécule que vous avez décidé d'introduire à la place ou en plus de la molécule déjà instaurée.**

- Agomélatine (Valdoxan®)
- Amitriptyline (Laroxyl®)
- Citalopram (Seropram®)
- Clomipramine (Anafranil®)

- Duloxétine (Cymbalta®)
  - Escitalopram (Seroplex®)
  - Fluoxétine (Prozac®)
  - Fluvoxamine (Floxyfral®)
  - Miansérine (ex Athymil® - Miansérine Gé®)
  - Milnacipran (Ixel®)
  - Mirtazapine (Norset®)
  - Moclobémide (Moclamine®)
  - Paroxétine (Deroxat®)
  - Sertraline (Zoloft®)
  - Tianeptine (Stablon®)
  - Venlafaxine (Effexor®)
  - Vortioxétine (Brintellix®)
  - Autre :
- 

Votre stratégie thérapeutique s'avère efficace sur le syndrome dépressif : la patiente note une amélioration de son humeur et de son appétit et n'a plus d'idées suicidaires. Elle se plaint cependant de la persistance de nombreuses ruminations anxieuses présentes toute la journée et à l'origine d'importants troubles du sommeil.

**10. Que lui proposez-vous pour remédier à ses plaintes ? Pour quelle(s) raison(s) ?**

---



---



---



---

**11. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
  - Données de la littérature
  - Formation initiale (cours + stages d'internat)
  - Expérience professionnelle personnelle
  - Expérience de confrères
  - Congrès et symposium
  - Intervention de laboratoires
  - Autre :
-

Vos différentes décisions permettent l'obtention d'un état clinique compatible avec la sortie. La patiente vous demande si vous acceptez de la suivre en ambulatoire. Vous la voyez pendant plusieurs mois sans rechute du syndrome dépressif. Vous envisagez l'arrêt progressif du traitement.

**12. Au bout de quelle durée sous traitement antidépresseur efficace décidez-vous cet arrêt ? (réponse en mois)**

---

**13. En combien de temps effectuez-vous le sevrage ?**

- Arrêt immédiat, indépendamment de la posologie et de la molécule
- Arrêt progressif sur une durée limitée, d'une à deux semaine(s), indépendamment de la posologie et de la molécule
- Arrêt très progressif sur une durée potentiellement prolongée (> 2 semaines), fonction de la posologie et de la molécule
- Autre :

---

---

La bonne évolution clinique permet d'arrêter le suivi. La patiente revient vous voir plusieurs années plus tard avec un tableau similaire. Vous tentez une réintroduction de son ancien traitement mais qui s'avère inefficace. Son état s'aggrave et une nouvelle hospitalisation est nécessaire en raison d'un nouveau passage à l'acte.

**14. Quelle est votre attitude thérapeutique de première intention devant cette dépression résistante ?**

- Une association antidépressive : ISRS ou IRSNa avec un autre antidépresseur  
(Si oui, précisez l'association : \_\_\_\_\_)
- Une potentialisation antidépressive : ISRS ou IRSNa avec un traitement de potentialisation (autre qu'un antidépresseur)  
(Si oui, précisez l'association : \_\_\_\_\_)
- Un tricyclique en monothérapie  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un IMAO non sélectif (traitement en Autorisation Temporaire d'Utilisation - ATU) en monothérapie  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Autre :

---

**15. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

Malgré votre nouveau traitement, le syndrome dépressif persiste. Vous décidez une dernière modification thérapeutique.

**16. Que faites-vous ?**

- Une association antidépressive : ISRS ou IRSNa avec un autre antidépresseur  
(Si oui, précisez l'association : \_\_\_\_\_)
- Une potentialisation antidépressive : ISRS ou IRSNa avec un traitement de potentialisation (autre qu'un antidépresseur)  
(Si oui, précisez l'association : \_\_\_\_\_)
- Un tricyclique en monothérapie  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un IMAO non sélectif (traitement en Autorisation Temporaire d'Utilisation - ATU) en monothérapie  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Autre :

---

**17. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

### Cas clinique 3

Un jeune homme de 27 ans est adressé dans votre service par son médecin traitant chez lequel il avait été accompagné par sa famille.

Après le lycée, il avait débuté des études d'ingénieur qu'il n'a jamais validées. Depuis plusieurs années, il se replie de plus en plus sur lui-même, il a totalement arrêté les études et ne voit plus ses anciens amis. En plus de cela, il a développé depuis quelques temps un discours étrange et affirme qu'il est l'envoyé de Dieu sur Terre. Sa famille vous montre des propos similaires qu'il publierait sur les réseaux sociaux. Lorsque vous le voyez en entretien, le contact est légèrement étrange et le discours est d'abord pauvre mais cohérent. Au fur et à mesure, vous retrouvez les mêmes éléments délirants rapportés par la famille. La conviction du patient est inébranlable. Il n'y a cependant pas de notion d'hallucinations *a priori*.

**1. Devant ce tableau délirant à bas bruit, vous décidez l'introduction d'un traitement de fond antipsychotique, lequel ?**

- Amisulpride (Solian®)
- Aripiprazole (Abilify®)
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Clozapine (Leponex®)
- Cyamémazine (Tercian®)
- Flupentixol (Fluanxol®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Loxapine (Loxapac®)
- Olanzapine (Zyprexa®)
- Propériciazine (Neuleptil®)
- Quétiapine (Xeroquel®)
- Risperidone (Risperdal®)
- Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Autre :

---

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant le choix de cette molécule plutôt qu'une autre : tolérance, effet incisif, sédatif, anxiolytique, anti-productif,...).**

---

---

---

**2. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
  - Données de la littérature
  - Formation initiale (cours + stages d'internat)
  - Expérience professionnelle personnelle
  - Expérience de confrères
  - Congrès et symposium
  - Intervention de laboratoires
  - Autre :
- 

Votre traitement permet une nette diminution de la conviction délirante et une amélioration du contact. Le patient est compliant et la famille très soutenante, vous décidez donc de la sortie définitive avec mise en place d'une IDE à domicile pour la délivrance du traitement. Vous suivez le patient pendant plusieurs années en ambulatoire : les idées délirantes sont toujours restées présentes mais à très bas bruit, cependant, l'état clinique de votre patient vous inquiète toujours davantage. Il est de plus en plus apragmatique, se présente très incuriqué aux RDV, n'a plus aucune activité sociale ni professionnelle. Vous n'avez pas de doute sur l'observance thérapeutique. Vous envisagez donc un changement d'antipsychotique de fond même en l'absence de franche décompensation.

**3. Sur quelle molécule se porte votre choix devant ce tableau particulier ?**

- Amisulpride (Solian®)
  - Aripiprazole (Abilify®)
  - Chlorpromazine (Largactil®)
  - Clozapine (Leponex®)
  - Cyamémazine (Tercian®)
  - Flupentixol (Fluanxol®)
  - Halopéridol (Haldol®)
  - Lévomépromazine (Nozinan®)
  - Loxapine (Loxapac®)
  - Olanzapine (Zyprexa®)
  - Propériciazine (Neuleptil®)
  - Quétiapine (Xeroquel®)
  - Risperidone (Risperdal®)
  - Zuclopenthixol (Clopixol®)
  - Autre :
-

**Pour quelle(s) raison(s) ?**

---

---

---

---

**4. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

## Cas clinique 4

Vous accueillez dans votre service une jeune femme de 25 ans adressée par les urgences pour tentative de suicide par phlébotomie. Elle n'a aucun antécédent psychiatrique. Elle décrit un fléchissement thymique depuis 2 mois associé à un syndrome dépressif marqué avec ralentissement psychomoteur et fonctions instinctuelles perturbées.

L'aggravation récente de son état a poussé son médecin traitant à introduire un traitement anti-dépresseur par Venlafaxine (Effexor®) que la patiente a commencé à prendre il y a une semaine. Avant cela, elle n'avait aucun traitement psychotrope.

Vous décidez de maintenir le traitement déjà en place (Venlafaxine en monothérapie) et d'y ajouter un traitement symptomatique.

### 1. De quoi est composé ce traitement symptomatique ?

- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Un antihistaminique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un hypnotique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel ; cette classe incluant les phénothiazines comme la Cyamémazine (Tercian®) ou une molécule comme la Loxapine (Loxapac®) : \_\_\_\_\_)
- Autre : \_\_\_\_\_

Dans les jours qui suivent son admission, les soignants remarquent une amélioration rapide de sa thymie et de son ralentissement psychomoteur. La patiente devient alors logorrhéique et ludique avant de présenter un épisode d'agitation majeur avec passage à l'acte hétéro-agressif sur un soignant devenu persécuteur désigné. Vous assistez à la scène et devant l'inefficacité de la désescalade verbale, vous demandez aux infirmiers de préparer un traitement sédatif.

### 2. Vous proposez en premier lieu un traitement per os, de quelle(s) molécule(s) s'agit-il ?

- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Un antihistaminique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel ; cette classe incluant les phénothiazines comme la Cyamémazine (Tercian®) ou une molécule comme la Loxapine (Loxapac®) : \_\_\_\_\_)



- Une association de molécules  
(Si oui, lesquelles : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant le choix de cette (ces) molécule(s) plutôt qu'une autre : tolérance, effet sédatif, anxiolytique, anti-productif, effet sur la désorganisation,... ).**

---

---

---

---

La patiente refuse le traitement per os et son état d'agressivité augmente, vous prenez alors la décision de lui administrer un traitement injectable.

**3. De quoi est-il composé ?**

- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel ; cette classe incluant les phénothiazines comme la Cyamémazine (Tercian®) ou une molécule comme la Loxapine (Loxapac®) :  
\_\_\_\_\_)
- Une association de molécules  
(Si oui, lesquelles : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant le choix de cette (ces) molécule(s) plutôt qu'une autre : tolérance, effet sédatif, anxiolytique, anti-productif, effet sur la désorganisation,... ).**

---

---

---

Votre intervention permet de calmer la patiente qui finit par s'endormir.

Par la suite, elle continue à présenter une accélération psychomotrice avec exaltation de l'humeur. Vous pensez à un virage maniaque sous anti-dépresseur et décidez l'introduction d'un régulateur de l'humeur.

**4. Quelle est votre attitude thérapeutique concernant l'antidépresseur ?**

- Vous retirez la Venlafaxine immédiatement
- Vous diminuez progressivement la Venlafaxine en vue d'un arrêt ultérieur
- Vous réalisez un switch d'antidépresseur  
(Si oui, précisez le nouveau : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**5. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**6. Concernant le régulateur de l'humeur, lequel choisissez-vous en priorité ?**

- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un antiépileptique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Du lithium
- Une association  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant le choix de cette (ces) molécule(s) plutôt qu'une autre).**

---

---

---

---

**7. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

Votre traitement est efficace et l'état de votre patiente se stabilise, permettant ainsi sa sortie et la poursuite de la prise en charge dans le cadre d'un suivi ambulatoire.

Vous la revoyez quelques années plus tard à l'âge de 32 ans, hospitalisée à la demande de sa famille qui s'inquiétait de son état.

A l'entretien, la patiente vous explique qu'elle se sent très bien, que 4 heures de sommeil par nuit lui suffisent, qu'elle est ravie d'avoir perdu 4 kg ces derniers temps et de ne jamais avoir eu l'impression que sa pensée était si fluide. Dans le même entretien, vous remarquez que son humeur est très labile, passant du rire aux larmes lorsqu'elle vous reproche de ne pas comprendre ce qu'elle ressent.

Ayant un doute sur l'observance médicamenteuse, vous remettez en place son traitement habituel composé de(s) la même(s) molécule(s) que vous aviez introduite(s) au cours de la précédente hospitalisation.

Malgré cela, l'état de la patiente ne s'améliore pas et son humeur devient de plus en plus fluctuante à l'origine d'une grande souffrance pour elle.

**8. Vous choisissez de modifier son traitement, que faites-vous ?**

- Vous ajoutez une autre molécule  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Vous retirez l'(les) ancienne(s) molécule(s) et introduisez une nouvelle (Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant ce choix).**

---

---

---

---

**9. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :  
\_\_\_\_\_

Votre traitement est efficace et permet de stabiliser son état.

Quelques mois après sa sortie, elle revient vous voir avec un désir de grossesse. Son humeur est totalement stable depuis l'introduction du nouveau traitement.

**10. Que faites-vous ? (réponse en fonction de la (des) molécule(s) choisie(s) à la question 8)**

- Vous pensez qu'une décompensation serait plus risquée que la poursuite de la grossesse sous ce traitement et décidez de ne pas le modifier mais en augmentant les contrôles
- Vous estimez les risques tératogènes trop importants et décidez de changer de molécule  
(Si oui, précisez la (les) nouvelle(s) molécule(s) :

\_\_\_\_\_)

- Votre traitement n'est pas tératogène
- Autre :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**11. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

\_\_\_\_\_

## Cas clinique 5

Une jeune femme de 28 ans est admise dans votre service après un passage en réanimation dans les suites d'une tentative de suicide par IMV. Dans ses antécédents, on note de nombreux passages à l'acte autoagressifs impulsifs et une notion de suivi en pédopsychiatrie durant l'enfance et au début de son adolescence. Elle ne prend aucun traitement en dehors de comprimés de Bromazépam (Lexomil®) prescrits par son médecin traitant. Elle n'a actuellement plus aucun suivi.

A l'entretien d'admission, elle vous dit avoir fait une « bêtise », qu'elle se sent bien mieux et qu'elle n'a plus d'idées suicidaires. Dans le même temps, la gravité du passage à l'acte est minimisée. Vous notez une grande immaturité affective.

### 1. Quelle est votre première attitude thérapeutique ?

- Vous prescrivez un traitement symptomatique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Vous introduisez un antidépresseur  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Vous n'introduisez aucun traitement

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant ce choix de stratégie).**

---

---

---

---

### 2. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

Vous avez décidé de ne prescrire aucun traitement le temps de l'observation. Néanmoins, votre patiente se plaint rapidement de troubles du sommeil et de ruminations anxieuses.

**3. Que lui proposez-vous ?**

- Une benzodiazépine  
(Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_)
- Un antihistaminique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un hypnotique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Un antipsychotique  
(Si oui, lequel ; cette classe incluant les phénothiazines comme la Cyamémazine (Tercian®) ou une molécule comme la Loxapine (Loxapac®) : \_\_\_\_\_)
- Aucun traitement
- Autre : \_\_\_\_\_

**4. Pour quelle(s) raison(s) ?**

- Effet sédatif
- Effet anxiolytique
- Effet anti-productif
- Effet anti-ruminatoire
- Vous n'avez prescrit aucun traitement
- Autre : \_\_\_\_\_

**5. La connaissance de cet (ces) effet(s) vous vient essentiellement de (2 réponses possibles) :**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre : \_\_\_\_\_

Au cours des entretiens, elle vous avoue s'être sentie malheureuse toute sa vie. Elle se plaint d'un sentiment de vide constant et décrit de nombreux questionnements existentiels.

Vous vous interrogez sur la pertinence d'un traitement de fond.

6. **Que faites-vous ?**

- Vous ne prescrivez jamais de traitement de fond dans ce cas-là
- Vous introduisez un traitement de fond  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Vous ne prescrivez pas de traitement de fond pour le moment
- Autre :

---

---

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant ce choix de stratégie).**

---

---

---

---

Devant l'amendement des idées suicidaires, vous décidez de mettre fin à l'hospitalisation et en informez la patiente. La veille de sa sortie, elle fait une nouvelle tentative de suicide par IMV et alcoolisation massive au cours d'une permission. Après un nouveau passage en réanimation, vous la retrouvez dans votre service.

7. **Quel(s) traitement(s) prescrivez-vous à son arrivée dans le service ?**

---

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant ce choix de stratégie).**

---

---

---

---



Encore une fois, la patiente critique rapidement son passage à l'acte même si elle en minimise toujours la gravité.

**8. Vous vous posez une nouvelle fois la question du traitement de fond.**

- Vous ne prescrivez toujours pas de traitement de fond
- Vous maintenez le traitement de fond que vous aviez déjà introduit (Veuillez le préciser : \_\_\_\_\_)
- Vous décidez de réaliser un switch de molécule (Veuillez préciser la nouvelle : \_\_\_\_\_)
- Vous ajoutez une autre molécule au traitement de fond que vous aviez déjà mis en place (Veuillez préciser la nouvelle : \_\_\_\_\_)
- Autre :  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Pour quelle(s) raison(s) ? (Raisonnement thérapeutique motivant ce choix de stratégie).**

---

---

---

---

**9. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

Vous décidez de la sortie définitive de la patiente et lui proposez de la suivre en ambulatoire, ce qu'elle accepte immédiatement.

**10. Votre ordonnance de sortie comprend :**

- Uniquement le traitement de fond
- Le traitement de fond et un traitement symptomatique  
(Si oui, lequel : \_\_\_\_\_)
- Aucun traitement
- Autre :

---

---

---

**11. Sur quoi vous basez-vous essentiellement pour proposer cette stratégie (2 réponses possibles) ?**

- Recommandations officielles
- Données de la littérature
- Formation initiale (cours + stages d'internat)
- Expérience professionnelle personnelle
- Expérience de confrères
- Congrès et symposium
- Intervention de laboratoires
- Autre :

---

## Questions sur la pratique générale

1. **Quels sont les 2 principaux leviers sur lesquels vous avez l'habitude de vous appuyer pour construire votre raisonnement thérapeutique ?**

- Recommandations officielles
  - Données de la littérature
  - Habitude
  - Formation initiale (cours + stages d'internat)
  - Expérience professionnelle personnelle
  - Expérience de confrères
  - Congrès et symposium
  - Intervention de laboratoires
  - Autre :
- 

2. **Lorsque vous vous trouvez face à un cas de résistance médicamenteuse, quelles sont les 2 premières sources auxquelles vous faites appel pour proposer une nouvelle stratégie ?**

- Recommandations officielles
  - Données de la littérature
  - Habitude
  - Formation initiale (cours + stages d'internat)
  - Expérience professionnelle personnelle
  - Expérience de confrères
  - Congrès et symposium
  - Intervention de laboratoires
  - Autre :
- 

3. **Comment décririez-vous votre attitude face à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule ?**

- Vous la prescrivez rapidement pour en constater les effets
  - Vous ne la prescrivez pas tout de suite vous-même mais vous êtes attentifs aux retours de vos confrères afin de la prescrire par la suite
  - Vous ne prescrivez que rarement les molécules récentes et préférez les molécules plus anciennes que vous prescrivez depuis longtemps
  - Vous ne prescrivez jamais les molécules récentes
  - Autre :
- 
- 
-

4. **Comment décririez-vous votre attitude face aux présentations des laboratoires ?**

- Vous recevez volontiers les représentants afin de connaître les nouveautés et les prescrire rapidement
- Vous recevez les représentants pour vous tenir informé mais de façon générale vous ne changez pas vos habitudes de prescription suite aux présentations
- Vous préférez éviter les présentations des laboratoires
- Vous refusez catégoriquement de recevoir les représentants de laboratoires
- Autre :

---

---

---

Je vous remercie vivement d'avoir  
pris le temps de répondre  
à ce questionnaire !



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Delay J, Deniker P. Méthodes Chimiothérapiques en Psychiatrie : les nouveaux médicaments psychotropes [Internet]. Paris, Masson et Cie. 1957 [cité 12 avr 2021]. 496 p. (Acquis Med Recent). Disponible sur: <http://www.sudoc.abes.fr/cbs//DB=2.1/CMD?ACT=SRCHA&IKT=1016&SRT=RLV&TRM=delay+deniker+M%C3%A9thodes+Chimioth%C3%A9rapiques+en+Psychiatrie>
2. Javelot H. Psychopharmacopée ou l'art de l'illusion structurante ? Sud/Nord Folies et Cultures Revue Internationale. 2021;(N° 29, "Nommer, classer, hiérarchiser").
3. Perkins D, Sarris J, Rossell S, Bonomo Y, Forbes D, Davey C, et al. Medicinal psychedelics for mental health and addiction: Advancing research of an emerging paradigm. Aust N Z J Psychiatry. 21 mars 2021;4867421998785.
4. Dos Santos RG, Hallak JE, Baker G, Dursun S. Hallucinogenic/psychedelic 5HT2A receptor agonists as rapid antidepressant therapeutics: Evidence and mechanisms of action. J Psychopharmacol. 19 mars 2021;269881120986422.
5. Mertens LJ, Preller KH. Classical Psychedelics as Therapeutics in Psychiatry - Current Clinical Evidence and Potential Therapeutic Mechanisms in Substance Use and Mood Disorders. Pharmacopsychiatry. 20 janv 2021;
6. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, et al. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. Psychopharmacology (Berl). févr 2021;238(2):341-54.
7. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. Acta Psychiatr Scand. févr 2021;143(2):101-18.
8. Gennaro D. Psychotropes et sociétés : étude à partir de l'usage rituel d'un hallucinogène naturel (Ayahuasca) dans le cadre de la médecine traditionnelle en Amazonie péruvienne. :461.
9. Bech P. The Full Story of Lithium. Psychother Psychosom. 2006;75(5):265-9.
10. Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Masson (Paris). 1952. 503 p. (Comptes-rendus du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française (CPNLF). Luxembourg.).
11. Voirol P, Robert P-A, Meister P, Oros L, Baumann P. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital. Pharmacopsychiatry. 1999;32(01):29-37.
12. Zarifian E. Les jardiniers de la folie. Odile Jacob. 2000. 295 p. (Poches Odile Jacob).
13. Boyer J-D. La sociologie d'Émile Durkheim. Une transposition manquée de la méthode des sciences de la nature. Revue des sciences sociales. 31 déc 2016;(56):118-25.
14. Davids E, Bunk C, Specka M, Gastpar M. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006;30(6):1109-16.

15. Voirol P, Robert P-A, Meister P, Oros L, Baumann P. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(01):29-37.
16. Muijen M, Silverstone T. A Comparative Hospital Survey of Psychotropic Drug Prescribing. *Br J Psychiatry*. avr 1987;150(4):501-4.
17. Sheppard C, Collins L, Fiorentino D, Fracchia J, Merlis S. Polypharmacy in psychiatric treatment. I. Incidence at a state hospital. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 1969;11(12):765.
18. Schmidt LG, Niemeyer R, Müller-Oerlinghausen B. Drug Prescribing Pattern of a Psychiatric University Hospital in Germany. 1983;8.
19. Haw C, Stubbs J. Benzodiazepines — a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol*. août 2007;21(6):645-9.
20. Benoit M, Bellivier F, Llorca P-M, Millet B, Passamar M, Schwan R, et al. L'initiation thérapeutique dans les épisodes psychotiques et maniaques: recueil des attitudes françaises par Focus Group. *L'Encéphale*. 2012;38(3):266-73.
21. Berrouguet S, Barrigón ML, Brandt SA, Nitzburg GC, Ovejero S, Alvarez-Garcia R, et al. Ecological assessment of clinicians' antipsychotic prescription habits in psychiatric inpatients: a novel web-and mobile phone-based prototype for a dynamic clinical decision support system. *Journal of medical Internet research*. 2017;19(1):e25.
22. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488-501.
23. Javelot H, Javelot T, El Aatmani M, Noiriel P, Tissot E, Tosi J-M, et al. Les associations d'antipsychotiques en psychiatrie : étude multicentrique sur les co-prescriptions de psychotropes associées à l'aripiprazole (étude ARIPSY-Est). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2012;47(1):42-51.
24. Procyshyn RM, Thompson B. Patterns of Antipsychotic Utilization in a Tertiary Care Psychiatric Institution. *Pharmacopsychiatry*. janv 2004;38(1):12-7.
25. RISPERDAL 1mg comprimé pelliculé [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
26. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Thérapie*. sept 2017;72(4):427-37.
27. Hamann J, Langer B, Leucht S, Busch R, Kissling W. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(7):1301-4.
28. Lapeyre-Mestre M, Desboeuf K, Aptel I, Chale J-J, Montastruc J-L. A Comparative Survey of Antidepressant Drug Prescribing Habits of General Practitioners and Psychiatrists: Clinical Drug Investigation. 1998;16(1):53-61.
29. Schrader GD, Gibbs A, Harcourt RG. An outpatient survey of antidepressant prescription habits. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 1986;20(4):487-91.

30. Michel K, Kolakowska T. A survey of prescribing psychotropic drugs in two psychiatric hospitals. *The British Journal of Psychiatry*. 1981;138:217-21.
31. Summers J, Brown KW. Benzodiazepine prescribing in a psychiatric hospital. *Psychiatr bull*. août 1998;22(8):480-3.
32. Battegay R, Wacker HR. Prescription habits for psychotropic drugs at a university psychiatric outpatient-clinic. *Comprehensive psychiatry*. 1983;
33. Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca P-M. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011;199(4):239-43.
34. ALD n°23 - Schizophrénies [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies)
35. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(5):318-78.
36. Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC. Do Specific Neurocognitive Deficits Predict Specific Domains of Community Function in Schizophrenia? *The Journal of Nervous and Mental Disease*. août 2000;188(8):518-24.
37. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 sept 2005;8(3):457-72.
38. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
39. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight Gain Associated with Atypical Antipsychotics. *Mol Diag Ther*. 1 juill 2001;15(7):537-51.
40. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigã--Morgui N, Delacrétaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of Early Weight Changes to Predict Long-Term Weight Gain During Psychotropic Drug Treatment. *J Clin Psychiatry*. 25 nov 2015;76(11):0-0.
41. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
42. Crediblemeds. Crediblemeds [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.crediblemeds.org/>
43. Stahl SM, Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press; 2013. 625 p.
44. Cassella JV, Spyker DA, Yeung PP. A randomized, placebo-controlled repeat-dose thorough QT study of inhaled loxapine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. nov 2015;53(11):963-71.



45. Griebel G. 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: More than 30 years of research. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 janv 1995;65(3):319-95.
46. Bourin M, Dailly E, Hascöet M. Preclinical and Clinical Pharmacology of Cyamemazine: Anxiolytic Effects and Prevention of Alcohol and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome [Internet]. 2004 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1527-3458.2004.tb00023.x>
47. Benyamina A, Arbus C, Nuss P, Garay RP, Neliat G, Hameg A. Affinity of cyamemazine metabolites for serotonin, histamine and dopamine receptor subtypes. *European Journal of Pharmacology*. 14 janv 2008;578(2):142-7.
48. Ripoll N, Hascoët M, Bourin M. Implication of 5-HT<sub>2A</sub> subtype receptors in DOI activity in the four-plates test–retest paradigm in mice. *Behavioural Brain Research*. 1 janv 2006;166(1):131-9.
49. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *European Psychiatry*. 1 juin 2010;25:S12-21.
50. Costall B, Hendrie CA, Kelly ME, Naylor RJ. Actions of sulpiride and tiapride in a simple model of anxiety in mice. *Neuropharmacology*. 1 févr 1987;26(2):195-200.
51. ANSM. Haldol® et Haldol Decanoas® – Mise à jour de l’information produit - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Haldol-R-et-Haldol-Decanoas-R-Mise-a-jour-de-l-information-produit-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
52. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The world journal of biological psychiatry*. 2013;14(1):2-44.
53. Baandrup, Allerup, Lublin, Nordentoft, Peacock, Glenthøj. Evaluation of a multifaceted intervention to limit excessive antipsychotic co-prescribing in schizophrenia out-patients [Internet]. 2010 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.2010.01553.x>
54. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, Hiance-Steelesmith DL, Sweeney HA, Tam K, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Mortality Among Patients With Schizophrenia: A Retrospective Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry*. 25 mai 2016;77(5):0-0.
55. Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : A nested case–control study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 mars 2002;55(3):314-8.
56. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
57. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.

58. Penninkilampi R, Eslick GD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias. *CNS Drugs*. juin 2018;32(6):485-97.
59. Lucchetta RC, Mata BPM da, Mastroianni P de C. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(10):1010-20.
60. Ribe A, Munck Laursen T, Charles M. Long-term Risk of Dementia in Persons With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study [Internet]. *JAMA Psychiatry*. 2015 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2453292>
61. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 17 févr 2016;17(2):86-128.
62. Chakrabarti S. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry*. 2014;4(2):30-6.
63. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018;17(2):149-60.
64. Foucher J. Cercle d'excellence sur les Psychoses: Psychose anxiété-félicité [Internet]. 2020 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/classification-de-wkl/psychoses-endogenes/psychose-anxiete-felicite/>
65. Javelot H, Pollet C. Patients schizophrènes âgés et psychotropes. [Internet]. *Revue Santé Mentale*. N° 232 Novembre 2018. 2018 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.santementale.fr/revue/numero-232-novembre-2018/>
66. Chiesa A, Leucci V, Serretti A, Ronchi DD. Antipsychotics and sexual dysfunction : epidemiology, mechanisms and management. 2013;6.
67. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(4):342-53.
68. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janv 2018;51(1/2):9-62.
69. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 13 oct 2014;13:1163-91.
70. ANSM. Tiapride (Tiapridal® et ses génériques) : Modification des indications et, pour la forme injectable, de la dose maximale journalière recommandée - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tiapride-Tiapridal-R-et-ses-generiques-Modification-des-indications-et-pour-la-forme-injectable-de-la-dose-maximale-journaliere-recommandee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

71. Kane J, Leucht S, Carpenter D, Docherty J, undefined. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 1 janv 2003;64 Suppl 12:5-19.
72. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2019;76(5):499-507.
73. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for Schizophrenia Revisited: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials | Psychiatrist.com [Internet]. 2004 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/lithium-schizophrenia-revisited-systematic-review/>
74. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 juill 2007;(3):CD003834.
75. Cooper S, Reynolds G, With expert co-author. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment [Internet]. 2016 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269881116645254>
76. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg J-H. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 19 mai 2015;18(9).
77. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 5:7-12.
78. Moroz G. High-potency benzodiazepines: recent clinical results. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 5:13-8.
79. Susman J, Klee B. The Role of High-Potency Benzodiazepines in the Treatment of Panic Disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(1):5-11.
80. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moeller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry*. 2013;14(5):334-85.
81. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours)
82. Blier P, de Montigny C. Le système sérotoninergique et la réponse antidépressive. Involvement of the serotonin system in the antidepressant response [Internet]. 1997 [cité 9 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/407>
83. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol*. nov 1997;7(8):568-74.
84. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2 mars 2017;19(2).

85. Boggs JM, Lindrooth RC, Battaglia C, Beck A, Ritzwoller DP, Ahmedani BK, et al. Association between suicide death and concordance with benzodiazepine treatment guidelines for anxiety and sleep disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. févr 2020;62:21-7.
86. Ernst CL, Goldberg JF. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry*. févr 2004;12(1):14-41.
87. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020 [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
88. ANSM. Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT]. 2015 avr.
89. Schlit A-F, Delaunois A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R, et al. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol Res Perspect*. juin 2017;5(3):e00309.
90. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol*. déc 2015;5(6):357-68.
91. Bhat V, Kennedy SH. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. juin 2017;42(4):E7-8.
92. Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 712 p.
93. AFSSAPS. AFSSAPS. Mise au point Bon usage Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Avril 2005. 2005.
94. Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Postgrad Med J*. juill 2014;90(1065):411-9.
95. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*. juill 2014;29(4):185-96.
96. Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Yroni A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants: recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale*. 2017;43(4):S1-24.
97. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 28 févr 2009;373(9665):746-58.
98. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder : a systematic review and network meta-analysis. *Focus*. 2018;16(4):420-9.
99. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)* [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010 [cité 10 avr 2021]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/>

100. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs*. juill 2014;28(7):601-9.
101. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *AJP*. 10 nov 2015;173(2):174-83.
102. Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. mai 1997;16(5):333-8.
103. Blier P, Piñeyro G, el Mansari M, Bergeron R, de Montigny C. Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci*. 15 déc 1998;861:204-16.
104. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 5:16-23; discussion 24-25.
105. Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 15:12-7.
106. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. mars 2003;13(2):57-66.
107. Pierz KA, Thase ME. A review of vilazodone, serotonin, and major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(1).
108. Fasipe OJ. The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO Rep*. juin 2019;6:95-110.
109. Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. mai 2015;30(3):132-42.
110. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. juill 2002;27(4):241-7.
111. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, Lewis G, Peters TJ, Hollingworth W, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ*. 31 oct 2018;363:k4218.
112. Simon GE. Adding mirtazapine to ongoing SNRIs or SSRIs did not improve symptoms of treatment-resistant depression. *Ann Intern Med*. 19 févr 2019;170(4):JC20.
113. López-Muñoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry*. 12 sept 2013;4:102.
114. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. avr 2015;76(4):e487-498.
115. Dolder CR, Jeste DV. Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2003;53(12):1142-5.

116. Courtet P, Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*. oct 2017;16(3):317-8.
117. Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA, Kindler S, Bschor T, Plöderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health*. 8 mars 2021;
118. Rickels K, Weise CC, Csanalosi I, Chung HR, Feldman HS, Rosenfeld H, et al. Clomipramine and amitriptyline in depressed outpatients. A controlled study. *Psychopharmacologia*. 6 févr 1974;34(4):361-76.
119. Kampman R, Nummikko-Pelkonen A, Kuha S. Tricyclic antidepressants in the treatment of depressions. A double-blind clinical comparison of clomipramine (Anafranil) and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand*. août 1978;58(2):142-8.
120. Moyes IC, Ray RL, Moyes RB. Plasma levels and clinical improvement--a comparative study of clomipramine and amitriptyline in depression. *Postgrad Med J*. 1980;56 Suppl 1:127-9.
121. Javelot H, Tosi J-M. Avez-vous une minute pour répondre à la question : Quel est l'antidépresseur le plus efficace ? *Pharmacopsy Alsace : VOS TROIS MINUTES MENSUELLES*. 2020;(N°22 JANVIER 2020).
122. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 3 janv 2009;373(9657):31-41.
123. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *AJP*. 1 févr 2009;166(2):152-63.
124. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mai 2008;69(5):720-31.
125. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry*. janv 1995;166(1):68-72.
126. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. janv 2000;15(1):13-22.
127. Danion J-M, Rein W, Fleurot O, the Amisulpride Study Group. Improvement of Schizophrenic Patients With Primary Negative Symptoms Treated With Amisulpride. *AJP*. 1 avr 1999;156(4):610-6.
128. Loo H, Poirier-Littre M-F, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. janv 1997;170(1):18-22.
129. Möller HJ. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2001;251(5):217-24.

130. Olié J-P, Spina E, Murray S, Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol.* mai 2006;21(3):143-51.
131. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry.* déc 1997;171:564-8.
132. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet.* 2013;382(9896):951-62.
133. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol.* mars 2001;15(1):37-46.
134. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs.* juill 2010;11(7):802-12.
135. Juckel G. Inhibition of the reward system by antipsychotic treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2016;18(1):109-14.
136. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2006;114(5):319-27.
137. Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2006;26(3):238-49.
138. Lindenmayer J-P, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* mars 2007;68(3):368-79.
139. Yoon K, Park T, Yang J, Kim M, Oh K, Park M, et al. Different safety profiles of risperidone and paliperidone extended-release: a double-blind, placebo-controlled trial with healthy volunteers [Internet]. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2012 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hup.2227>
140. Szmulewicz A, Samamé C, Caravotta P, Martino DJ, Igoa A, Hidalgo-Mazzei D, et al. Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *International Journal of Bipolar Disorders.* 16 févr 2016;4(1):6.
141. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire: mise à jour 2014. *L'Encéphale.* 2015;41(1):93-102.
142. Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2015;14:15.

143. Faden J, Citrome L. Examining the safety, efficacy, and patient acceptability of inhaled loxapine for the acute treatment of agitation associated with schizophrenia or bipolar I disorder in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2273-83.
144. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. John Wiley & Sons; 2018. 1042 p.
145. Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*. mars 2004;78(3):201-8.
146. Vieta E, Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(2):165-79.
147. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2):97-170.
148. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 8 oct 2011;378(9799):1306-15.
149. ZYPREXA 10 mg pdre p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
150. HAS. ALD n° 23 - Troubles bipolaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires)
151. Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig*. sept 2013;10(3):218-24.
152. *Psychopharmacologie essentielle (4e édition)*. [Internet]. Santé Mentale. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santementale.fr/librairie/livres/psychopharmacologie-essentielle-4e-edition.html>
153. *Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur*, STAHL Stephen M., pages liminaires [Internet]. calameo.com. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/00128213615805fa8015d>
154. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disorders*. 2003;5(6):407-20.
155. Chun BJDH, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*. févr 2004;6(1):32-42.
156. Goldberg JF, Ernst CL. What to Do When Your Depressed Patient Develops Mania. *Fed Pract*. mars 2016;33(Suppl 2):265-33S.
157. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 juin 2013;346:f3646.



158. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J Bipolar Disord.* déc 2015;3(1):32.
159. Abou-Saleh MT, Müller-Oerlinghausen B, Coppen AJ. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* déc 2017;5(1):11.
160. Joyce PR. Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* avr 1988;3(2):123-9.
161. Calabrese JR, Woysville MJ. A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J Clin Psychiatry.* 1995;56 Suppl 3:11-8.
162. Hirschfeld RMA, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* déc 2004;7(4):507-22.
163. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/>
164. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moeller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2009;10(2):85-116.
165. Popova E, Leighton C, Bernabarre A, Bernardo M, Vieta E. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Expert Rev Neurother.* juin 2007;7(6):617-26.
166. Pfleger G, Tosi J-M. Oxcarbazépine versus Carbamazépine dans les troubles de l'humeur. *Pharmacopsy Alsace : VOS TROIS MINUTES MENSUELLES.* 2019;(N°13 JANVIER 2019).
167. Khazaal Y, Tapparel S, Chatton A, Rothen S, Preisig M, Zullino D. Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 avr 2007;31(3):727-30.
168. Won E, Kim Y-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 11 déc 2017;18(12).
169. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin J-M, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2018;19(1):2-58.
170. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2013;14(3):154-219.
171. ANSM. ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux, publié le 24/04/2019. 2019.
172. HAS. Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 29 juin 2020].

Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2579748/fr/femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579748/fr/femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses)

173. Magni LR, Ferrari C, Barlati S, Ridolfi ME, Prunetti E, Vanni G, et al. Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder: A pilot observational study in a real-world setting. *Psychiatry Res.* janv 2021;295:113556.
174. Mungo A, Hein M, Hubain P, Loas G, Fontaine P. Impulsivity and its Therapeutic Management in Borderline Personality Disorder: a Systematic Review. *Psychiatr Q.* déc 2020;91(4):1333-62.
175. Donald F, Arunogiri S, Lubman D. Substance use and borderline personality disorder: fostering hope in the face of complexity [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1039856219875061>
176. Ripoll LH. Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* juin 2013;15(2):213-24.
177. Stoffers JM, Lieb K. Pharmacotherapy for borderline personality disorder--current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep.* janv 2015;17(1):534.
178. Stoffers-Winterling J, Storebø OJ, Lieb K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. *Curr Psychiatry Rep.* 5 juin 2020;22(8):37.
179. Stoffers-Winterling J, Lieb K, Völlm B. Full article: Is pharmacotherapy useful for treating personality disorders? [Internet]. 2021 [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2021.1873277>
180. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 févr 2010;(2):CD003499.
181. Belli H, Ural C, Akbudak M. Borderline personality disorder: bipolarity, mood stabilizers and atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Med Res.* oct 2012;4(5):301-8.
182. Mula M, Bell GS, Sander JW. Assessing suicidal risk with antiepileptic drugs. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 5 oct 2010;6:613-8.
183. Caley CF, Perriello E, Golden J. Antiepileptic drugs and suicide-related outcomes in bipolar disorder: A descriptive review of published data. *Ment Health Clin.* mai 2018;8(3):138-47.
184. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Aripiprazole for Borderline Personality Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 [cité 8 avr 2021]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447555/>
185. ANSM. ANSM. Mise en garde sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole et sur le risque de suicide. Février 2016. 2016.
186. Mihanović M, Restek-Petrović B, Bodor D, Molnar S, Oresković A, Presecki P. Suicidality and side effects of antidepressants and antipsychotics. *Psychiatr Danub.* mars 2010;22(1):79-84.

187. Montastruc F, Nie R, Loo S, Rej S, Dell’Aniello S, Micallef J, et al. Association of Aripiprazole With the Risk for Psychiatric Hospitalization, Self-harm, or Suicide. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2019;76(4):409-17.
188. Abraham PF, Calabrese JR. Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *Journal of Affective Disorders*. 2008;111(1):21-30.
189. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. janv 2010;196(1):4-12.
190. Grootens KP, Verkes RJ. Emerging evidence for the use of atypical antipsychotics in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(01):20-3.
191. Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(6).
192. HAS. Modalités d’arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age)
193. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l’enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l’adulte, psychiatrie de l’enfant et de l’adolescent, addictologie. 2016.
194. Bergeret J. La personnalité normale et pathologique. Vol. 2. Dunod Paris; 1974.
195. Teti GL, Rebok F, Grendas LN, Rodante D, Fógola A, Daray FM. Patients hospitalized for suicidal ideation and suicide attempt in a Mental Health Hospital: Clinicodemographical features and 6-month follow-up. *Vertex*. juin 2014;25(115):203-12.
196. Sansone RA, Watts DA, Wiederman MW. The misuse of prescription pain medication and borderline personality symptomatology. *J Opioid Manag*. août 2013;9(4):275-9.
197. Argument. *Revue française de psychanalyse*. 2002;Vol. 66(2):357-60.
198. Llorca P-M, Charpeaud T, Nourry A, Samalin L. Les apports de « l’Evidence-Based Medicine » (médecine basée sur les preuves) ou comment optimiser la prise en charge de l’épisode dépressif majeur. *L’Encéphale*. 1 déc 2011;37(6):457-65.
199. Benoit M, Bellivier F, Llorca P-M, Millet B, Passamar M, Schwan R, et al. L’initiation thérapeutique dans les épisodes psychotiques et maniaques: recueil des attitudes françaises par Focus Group. *L’Encéphale*. 2012;38(3):266-73.
200. Battegay R, Wacker HR. Prescription habits for psychotropic drugs at a university psychiatric outpatient-clinic. *Comprehensive psychiatry*. 1983;
201. Lapeyre-Mestre M, Desboeuf K, Aptel I, Chale J-J, Montastruc J-L. A Comparative Survey of Antidepressant Drug Prescribing Habits of General Practitioners and Psychiatrists: Clinical Drug Investigation. 1998;16(1):53-61.

202. Larousse É. Définitions : habitude - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/habitude/38783>
203. Clark AF, Holden NL. The persistence of prescribing habits: a survey and follow-up of prescribing to chronic hospital in-patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1987;150(1):88-91.
204. Hamann J, Langer B, Leucht S, Busch R, Kissling W. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(7):1301-4.
205. Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca P-M. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011;199(4):239-43.
206. Muijen M, Silverstone T. A Comparative Hospital Survey of Psychotropic Drug Prescribing. *Br J Psychiatry*. avr 1987;150(4):501-4.
207. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca P-M. Clinicians' Attitudes Toward the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. juill 2013;201(7):553-9.
208. Se former tout au long de sa carrière [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/carriere/former-long-carriere>
209. Article 11 - Développement professionnel continu [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-11-developpement-professionnel-continu>
210. Méthodes d'élaboration des recommandations de bonne pratique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique)
211. Glikman J, Pazart L, Casadebaig F, Philippe A, Lachaux B, Kovess V, et al. Assessing the impact of a consensus conference on long-term therapy for schizophrenia. *International journal of technology assessment in health care*. 2000;16(1):251-9.
212. Foucher JR, Gawlik M, Roth JN, de Crespigny de Billy C, Jeanjean LC, Obrecht A, et al. Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>of endogenous psychoses: a review of their validity. *Dialogues Clin Neurosci*. mars 2020;22(1):37-49.
213. Moncrieff J. The medicalisation of « ups and downs »: the marketing of the new bipolar disorder. *Transcult Psychiatry*. août 2014;51(4):581-98.
214. Watkins C. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ*. 29 mai 2003;326(7400):1178-9.
215. Goupil B, Balusson F, Naudet F, Esvan M, Bastian B, Chapron A, et al. Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *bmj*. 2019;367:l6015.

216. Moncrieff J, Thomas P. The pharmaceutical industry and disease mongering. Psychiatry should not accept so much commercial sponsorship. *BMJ*. 27 juill 2002;325(7357):216; author reply 216.
217. Moncrieff J. Psychiatric drug promotion and the politics of neoliberalism. *The British Journal of Psychiatry*. avr 2006;188(4):301-2.
218. Moncrieff J. Co-opting psychiatry: the alliance between academic psychiatry and the pharmaceutical industry. *Epidemiol Psychiatr Soc*. sept 2007;16(3):192-6.
219. Lieb K, Koch C. Medical students' attitudes to and contact with the pharmaceutical industry: a survey at eight German university hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. sept 2013;110(35-36):584-90.
220. Bernard J-C. Les motivations de l'auto-expérimentation des médicaments psychotropes par le psychiatre: une note de recherche. In: *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Elsevier; 2019. p. 551-6.
221. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(4):227-38.
222. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. An update on zolpidem abuse and dependence. *J Addict Dis*. 2014;33(1):15-23.
223. Freud S. Pour introduire le narcissisme [Internet]. Éditions in Press. 1914 [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inpress.fr/livre/pour-introduire-le-narcissisme/>
224. Widlöcher D. L'avenir nous apprendra peut-être... Psychothérapie et chimiothérapie: quels rapports? *Revue française de psychanalyse*. 2002;66(2):361-9.
225. Odier B. Psychopathologie de la prescription quotidienne de psychotropes. *Revue française de psychanalyse*. 2002;66(2):541-7.
226. McCann E. The expression of sexuality in people with psychosis: breaking the taboos. *J Adv Nurs*. juill 2000;32(1):132-8.
227. Moreau A, Bousageon R, Girier P, Figon S. Efficacité thérapeutique de "l'effet médecin" en soins primaires. *La Presse Médicale*. 1 juin 2006;35(6, Part 1):967-73.
228. Balint M. Le médecin, son malade et la maladie [Internet]. Babelio. 1957 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.babelio.com/livres/Balint-Le-medecin-son-malade-et-la-maladie/37106>
229. Clark AF, Holden NL. The persistence of prescribing habits: a survey and follow-up of prescribing to chronic hospital in-patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1987;150(1):88-91.
230. Freud S. *Abrégé de psychanalyse*. 1938.
231. Moatti JP, Le Corroller AG. Réflexions économistes sur l'éthique médicale. *J écon méd*. 1996;14(2):67-78.

Université

de Strasbourg



Faculté  
de médecine

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Mettauer Prénom : Jeanne

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale : -

A Muhlbach, le 06/04/2021.

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## **RESUME :**

L'émergence des psychotropes modernes dans les années 1950 a constitué une révolution thérapeutique dans la pratique psychiatrique, jusque-là quasi dénuée de moyens médicamenteux véritablement « efficaces ». Mais prescrire en psychiatrie n'en est pas devenu pour autant une chose aisée, normée, prédéfinie. Les effets des psychotropes ne sont pas reconnus de manière consensuelle, générant des pratiques disparates que les recommandations de bonne pratique n'ont jamais fait disparaître. Si dans la théorie, introduire un antidépresseur devant un tableau dépressif peut sembler simple et évident, la réalité peut être tout autre et donc bien plus complexe. Alors que la plupart des psychotropes d'une même classe peuvent apparaître similaires sur de nombreux points, ils peuvent également grandement différer de par leur tolérance, leurs contre-indications, leurs règles d'association, leurs profils pharmacocinétiques ainsi que leurs subtilités d'effets thérapeutiques. C'est pour cette raison qu'au sein de la même discipline, les pratiques de prescription peuvent beaucoup varier entre deux professionnels face à la même situation clinique. Par ailleurs, en plus des propriétés pharmacologiques de nos molécules, d'autres facteurs d'influence, parfois totalement étrangers aux caractéristiques du médicament et plus ou moins directement liés au médecin qui le prescrit, entrent également en jeu dans les processus décisionnels à l'origine de ces différences de prescriptions observables. Mais prescrire en psychiatrie ne se limite pas au choix entre tel ou tel psychotrope. Car bien que reposant grandement de nos jours sur les thérapies pharmacologiques, notre pratique dispose en plus de bien d'autres outils, parfois négligés au profit du seul médicament. Cet état de fait nous impose de penser la prise en charge psychiatrique dans sa globalité dans laquelle l'irruption des traitements psychotropes modernes, par la quasi systématisation de leur prescription au décours des consultations, a totalement remanié la dynamique décisionnelle, thérapeutique et relationnelle. Nous sommes ainsi invités, en tant que psychiatres, à élargir notre conception du soin et notre réflexion prescriptive, ce qui constitue une part de l'extrême richesse de notre discipline.

Nous nous sommes ainsi proposé d'effectuer dans une première partie une analyse des pratiques de prescription des psychotropes au sein de la communauté psychiatrique, d'abord par l'intermédiaire d'une revue de la littérature sur le sujet, puis grâce à une étude (qualitative et semi-quantitative) réalisée au niveau locorégional par le biais d'un questionnaire. Dans le cadre d'une deuxième partie, nous avons cherché à identifier de façon non exhaustive les principaux facteurs pouvant influencer nos prescriptions médicamenteuses, avant de proposer finalement une réflexion plus large sur la prescription en psychiatrie, reposant sur certaines représentations et croyances, ainsi que ses implications réelles et symboliques.

---

**Rubrique de classement :** Psychiatrie

---

### **Mots-clés :**

Psychiatrie, psychotropes, prescriptions, pratiques, influences

---

### **Président :**

Monsieur le Professeur Fabrice BERNA

### **Directeur :**

Monsieur le Docteur Hervé JAVELOT

### **Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Gilles BERTSCHY

Monsieur le Docteur Sylvain LEMOINE

Monsieur le Professeur Pierre VIDAILHET

---

### **Adresse de l'auteur :**

13, rue du Sendenbach  
68380 Muhlbach-sur-Munster