

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 mai 2021

Par

Audrey FOLCHER

Née le 7 avril 1994 à Nouméa,

L'hypersialorrhée induite par la clozapine : analyse des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale

Thèse dirigée par Mme. Adeline EGRON

Examineurs :

M. Nicolas Picard, PU-PH, CHU de Limoges

M. Patrick Poucheret, PU, CHU de Montpellier

M. Jérémie Jost, MCU-HU, CHU de Limoges

M. Antoine Barlatier, PH, CH de Cadillac

Mme. Nathalie Messer, PH, CH de Cadillac



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 mai 2021

Par Audrey FOLCHER

Née le 7 avril 1994 à Nouméa

L'hypersialorrhée induite par la clozapine : analyse des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale

Thèse dirigée par Mme. Adeline EGRON

Examineurs :

M. Nicolas Picard, PU-PH, CHU de Limoges

M. Patrick Poucheret, PU, CHU de Montpellier

M. Jérémy Jost, MCU-HU, CHU de Limoges

M. Antoine Barlatier, PH, CH de Cadillac

Mme. Nathalie Messer, PH, CH de Cadillac

Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Nicolas Picard,

Je suis honorée que vous présidiez ce jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Patrick Poucheret,

Je vous remercie sincèrement pour vos enseignements de qualité à Montpellier, dont je réalise l'importance dans ma pratique courante, et qui sont des prérequis dans ce sujet de thèse ! Grâce à vous, j'ai également pu réaliser un trimestre d'externat à Melbourne, ce qui a été une expérience très enrichissante.

C'est avec grand plaisir que je vous retrouve, quelques années plus tard, dans mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Jeremy Jost,

Je te remercie pour ton encadrement lors de mon semestre en oncologie à Limoges. Tu as pris le temps de m'enseigner les bases de la pharmacie clinique, tu m'as donné des réflexes que j'ai gardés, et que tu reconnaîtras peut-être dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Antoine Barlatier,

Je suis très heureuse de te compter parmi les membres de ce jury. Merci pour tes précieux conseils, et d'avoir pris le temps de me donner ton avis sur certains points. Ton expérience de terrain a été d'une grande aide en tant que prescripteur de clozapine aguerri !

A Madame la Docteur Nathalie Messer,

Je te remercie beaucoup d'avoir accepté de relire ce travail, et d'avoir pris le temps de répondre à mes interrogations. Tes précieux conseils ont été d'une grande aide, témoins de ton travail toujours consciencieux.

Madame le Docteur Adeline Egron, ma directrice de thèse,

Adeline, j'ai réellement apprécié de travailler avec toi sur ce sujet de thèse.

Merci mille fois pour ton aide et ton soutien inestimables, tes relectures et conseils, mais aussi pour ton amitié et ton sens de l'humour.

J'espère pouvoir t'accueillir chez moi avec ta petite famille un de ces jours.

J'aimerais également remercier toute l'équipe de la PUI de Cadillac ainsi que l'ergothérapeute et la chirurgien-dentiste de l'établissement.

A Laurence, je vous exprime ma gratitude pour ces deux semestres passés dans votre service au cours desquels j'ai pu mener à bien ce travail, tout en apprenant la pharmacie clinique en psychiatrie.

A Christelle, merci pour ta bienveillance et tes conseils. Je suis très heureuse d'avoir fait ta connaissance !

Bernie, Céline, Christine, Laure, Marie, Sophie, Isabelle, Bruno et Éric : vous êtes une super équipe, c'était un plaisir de travailler avec vous dans la bonne humeur !

Mikeldi et Théophile, merci pour votre expertise en statistiques qui m'a été d'une grande aide.

A Nathalie Cuadrado, je te suis très reconnaissante pour les explications que tu m'as fournies en tant qu'ergothérapeute. J'ai apprécié ton enthousiasme et ta gentillesse.

Au Docteur Darriet, merci pour vos explications et votre collaboration.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à ma famille et tous mes proches.

A Flavian, merci d'être là en toutes circonstances, de me faire rire, de parcourir tout ce chemin à mes côtés (et ce n'est que le début !) et de rendre la vie encore plus belle.

A toute ma famille, qui malgré les 22 000 kilomètres nous séparant, est toujours proche de mon cœur. A mes grands-parents qui veillent sur moi du ciel ou de la terre.

Plus particulièrement, à mes parents pour leur amour et leur soutien moral inconditionnel. Merci Papa de m'avoir transmis ta passion pour la musique, merci Maman pour ton positivisme contagieux, et à tous les deux pour votre relecture.

A ma sœur, qui a toujours été et sera toujours là pour moi. Vivement nos retrouvailles (Fioflo t'es pas prêt !), j'ai hâte de revivre nos fous-rires, et de devenir une super Tatie.

A mon frère, merci de nous donner la banane, du haut de ta colline !

Je remercie également mes amis sans qui la vie serait bien triste :

Les DS du Ouen Toro, de nos années lycée à aujourd'hui, tant de souvenirs... On dit que dans la vie, on ne perd pas d'amis, on découvre seulement qui sont les vrais... Alors vous êtes les vraies !

Alyssa et Marjo, pour votre amitié et votre soutien qui traversent les océans : pour le meilleur et pour le pire, je n'ai aucun doute que l'on sera toujours là les unes pour les autres !

La PDMS**, je suis tellement heureuse qu'on se soit trouvés ! Si différents et si complémentaires, une équipe au top. J'espère que vous viendrez me rendre visite sur mon île.

Les Cheeky Monkeys, que dire de nos années fac... merci pour tous ces bons moments qui resteront gravés à vie !

Je remercie enfin Änna, ma super prof de danse pour son dynamisme : en cette période difficile, tes cours sont une vraie bouffée d'oxygène.

Table des matières

Table des illustrations	11
Table des tableaux	13
Liste des abréviations	14
Introduction	16
1. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	17
1.1 LA SCHIZOPHRENIE ET LA CLOZAPINE.....	17
1.1.1 Une pathologie complexe au pronostic variable	17
1.1.2 Antipsychotiques typiques et atypiques.....	19
1.1.3 La clozapine, chef de file des antipsychotiques atypiques	21
1.1.3.1 Historique et obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	21
1.1.3.2 Pharmacologie	22
1.1.3.3 Pharmacocinétique	24
1.1.3.4 Effets indésirables.....	25
1.2 PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION SALIVAIRE ET DE LA DEGLUTITION	25
1.3 L'HYPERSIALORRHEE INDUITE PAR LA CLOZAPINE (HIC).....	29
1.3.1 Quel impact chez les patients ?	29
1.3.2 Mécanismes de l'HIC	34
1.3.2.1 Hypothèse d'un effet par antagonisme α_2	35
1.3.2.2 Hypothèse d'un effet par agonisme muscarinique sur certains récepteurs	35
1.3.2.3 Hypothèse de la diminution du péristaltisme laryngé ou du réflexe de déglutition....	36
1.3.3 Évaluation de l'HIC.....	37
1.3.4 Stratégies de gestion de l'HIC.....	38
1.3.4.1 Stratégies non pharmacologiques.....	38
1.3.4.2 Stratégies pharmacologiques liées à la clozapine elle-même.....	40
1.3.4.3 Stratégies pharmacologiques utilisant d'autres principes actifs.....	40
1.3.4.3.1 Hypothèse d'un antagonisme adrénergique sur les récepteurs α_2 : stratégie par les agonistes α_2	40
1.3.4.3.1.1 La clonidine	40
1.3.4.3.2 Hypothèse d'un agonisme muscarinique sur les récepteurs M4 : stratégie par les anticholinergiques	41
1.3.4.3.2.1 L'atropine	42
1.3.4.3.2.2 La scopolamine.....	44
1.3.4.3.2.3 L'ipratropium	46
1.3.4.3.2.4 L'amitryptiline	47
1.3.4.3.2.5 Le trihexyphénidyle	48
1.3.4.3.2.6 Autres anticholinergiques.....	49
1.3.4.3.3 Hypothèse d'une diminution du péristaltisme laryngé ou du réflexe de déglutition : réduction posologique des benzodiazépines associées	49
1.3.4.3.4 Autres mécanismes d'action.....	50
1.3.4.3.4.1 Les dérivés du benzamide	50
1.3.4.3.4.2 La toxine botulique	55
1.3.4.3.5 Homéopathie.....	58
1.3.4.3.5.1 Rana Bufo.....	58
1.3.4.3.5.2 Jaborandi.....	59
2 ANALYSE DES PRATIQUES AU CH DE CADILLAC, SPECIALISE EN SANTE MENTALE	62
2.1 Matériel et méthodes :	62
2.1.1 Constitution d'une base de données.....	62
2.1.2 Comparaison des deux antisialagogues utilisés dans notre établissement : atropine par voie sublinguale et scopolamine par voie transcutanée.	63
2.2 Résultats	64

2.2.1	Résultats du recueil et des questionnaires.....	64
2.2.1.1	Population étudiée.....	64
2.2.1.2	Clozapine et hypersialorrhée	65
2.2.1.3	Association de l'HIC à d'autres symptômes	69
2.2.1.4	Hypersialorrhée et antipsychotiques associés à la clozapine	72
2.2.1.5	Hypersialorrhée et thymorégulateurs associés à la clozapine.....	74
2.2.1.6	Hypersialorrhée et antidépresseurs associés à la clozapine.....	75
2.2.1.7	Hypersialorrhée et benzodiazépines associées à la clozapine.....	75
2.2.1.8	Scores anticholinergiques, hypersialorrhée et laxatifs utilisés chez les patients traités par clozapine	77
2.2.2	Comparaison des deux antisialagogues utilisés au CH de Cadillac	79
2.2.2.1	Hypersialorrhée et antisialagogues prescrits dans notre établissement	79
2.2.2.2	Détermination d'un score d'hypersialorrhée.....	80
2.2.2.3	Efficacité des antisialagogues prescrits.....	81
2.2.2.4	Effets indésirables des antisialagogues prescrits	83
2.3	Discussion	84
2.3.1	Prescription de clozapine au sein de la population étudiée.....	84
2.3.2	Caractérisation de l'hypersialorrhée	85
2.3.2.1	Données générales et ressenti du patient	85
2.3.2.2	Effet dose-indépendant	85
2.3.2.3	Rythme nyctéméral de l'hypersialorrhée	86
2.3.2.4	Effet indépendant de la durée de traitement.....	86
2.3.2.5	Effet indépendant de la répartition des prises	86
2.3.3	Comment agir sur l'HIC ?	86
2.3.3.1	Évaluation de l'hypersialorrhée	87
2.3.3.2	Recherche de complications et symptômes associés à l'hypersialie	88
2.3.3.2.1	Existe-t-il une dysphagie ?.....	88
2.3.3.2.2	Existe-t-il une dysarthrie ?.....	88
2.3.3.2.3	Existe-t-il des troubles dentaires ?.....	89
2.3.3.2.4	Existe-il des troubles gastriques ?	89
2.3.3.3	Analyse des traitements associés à la clozapine.....	89
2.3.3.3.1	Association à d'autres antipsychotiques.....	89
2.3.3.3.2	Association à un thymorégulateur.....	90
2.3.3.3.3	Association à un antidépresseur.....	91
2.3.3.3.4	Association aux benzodiazépines.....	91
2.3.3.3.5	Score anticholinergique	91
2.3.3.4	Choix d'un antisialagogue adapté au patient.....	93
2.3.3.5	Traiter l'hypersialorrhée, <i>primum non nocere</i>	97
2.3.3.6	Avantage et inconvénients des principaux antisialagogues retrouvés dans la littérature...98	
2.3.3.7	Élaboration d'un guide de prise en charge de l'HIC.....	100
2.3.4	Limites et biais de l'étude	104
	Conclusion.....	105
	Références bibliographiques	106
	Annexes	113
	Table des annexes	135
	Serment de Galien.....	136

Table des illustrations

Figure 1 : Les voies dopaminergiques (6).....	19
Figure 2 : Des neuroleptiques aux antipsychotiques : évolution des traitements de 1930 à 2000 (7)...	20
Figure 3 : Structure chimique de la clozapine, dibenzodiazépine (14)	22
Figure 4 : Anatomie des glandes salivaires principales (28).....	26
Figure 5 : Structure histologique d'une glande salivaire (29).....	26
Figure 6 : Modification de composition de la salive primaire par les cellules ductales, sous contrôle du système nerveux autonome via l'Ach (30).....	27
Figure 7 : Anatomie des différents éléments intervenant dans la déglutition (34).....	29
Figure 8 : Schéma récapitulatif des complications engendrées par l'hypersialorrhée induite par la clozapine.....	33
Figure 9 : Le système nerveux autonome, ou végétatif : une balance perpétuelle entre le système sympathique et parasympathique (48).....	34
Figure 10 : Représentation schématique de l'action de la clozapine, de l'atropine, de l'acétylcholine et de la noradrénaline sur les glandes salivaires au niveau des récepteurs α_2 et M4 (40).....	36
Figure 11 : Protection des voies respiratoires par abaissement de la tête lors de la déglutition (64)....	39
Figure 12 : Les effets indésirables induits par les anticholinergiques, classés par organe (70).....	42
Figure 13 : <i>Datura stramonium</i> L. : illustration botanique à gauche, photo à droite (72).....	44
Figure 14 : Structures chimiques de l'atropine et de la scopolamine (42)	45
Figure 15 : Structures chimiques de l'amisulpride (à gauche) et du noyau benzamide (à droite) (105)51	
Figure 16 : Effet de l'amisulpride, comparé à celui d'un véhicule seul, sur le flux salivaire après induction d'une hypersalivation par la clozapine par voie IV.	52
Figure 17 : Sécrétion salivaire de la glande parotide en réponse à une stimulation parasympathique aux fréquences de 1 et 10 Hz pendant 1 minute dans un groupe de 4 rats en présence d'amisulpride à doses croissantes, et dans un autre groupe de 4 rats en présence d'un véhicule. Les colonnes vides indiquent les valeurs de pré-administration.	53
Figure 18 : Membrane du côté intracytoplasmique. A gauche, le témoin négatif. A droite, un acinus après exposition à l'amisulpride (108).....	54
Figure 19 : Structure chimique du métoclopramide (à gauche) comparée à celle d'un noyau benzamide (à droite) (90).....	54
Figure 20 : Mécanisme d'action de la toxine botulique au niveau d'une synapse (112).....	56
Figure 21 : Injection de toxine botulique B dans la glande parotide d'un patient présentant une hypersialorrhée sévère, sous contrôle ultrasonique (113)	57
Figure 22 : Le crapaud commun, <i>Bufo bufo</i> ou <i>Rana bufo</i>	58
Figure 23 : Structure chimique de la pilocarpine.....	Erreur! Signet non défini.
Figure 24 : Illustration botanique de <i>Pilocarpus jaborandi</i>	60
Figure 25 : Répartition de la population en fonction du sexe et du service d'hospitalisation	64
Figure 26 : Répartition des patients traités par clozapine en fonction du diagnostic psychiatrique posé	65
Figure 27 : Répartition (nombre de patients en ordonnée) des 90 patients en fonction de la dose journalière de clozapine (en abscisse) prescrite en mg.....	65
Figure 28 : Proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée, n'en souffrant pas et pour lesquels cette donnée n'est pas disponible.....	66
Figure 29 : Score d'hypersialorrhée (en ordonnée, de 0 à 10) objectivé par l'équipe soignante, d'une part selon leur jugement, d'autre part selon le ressenti du patient, chez les 30 individus (en abscisse) concernés par le questionnaire A.....	66
Figure 30 : Score d'hypersialorrhée diurne et nocturne (en ordonnée, de 0 à 10) objectivé par l'équipe soignante chez 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse).....	67
Figure 31 : Pourcentage de patients (en ordonnée) parmi les 90, souffrant d'hypersialorrhée en fonction de la dose journalière de clozapine en mg (en abscisse).....	68
Figure 32 : Nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée ou non, en fonction du temps passé depuis l'introduction de la clozapine parmi la population étudiée	68
Figure 33 : Nombre de patients, parmi la population étudiée, souffrant d'hypersialorrhée ou non, en fonction de la répartition de la dose journalière de clozapine	69

Figure 34 : Scores d'hypersialorrhée, de dysphagie et de dysarthrie objectivés par l'équipe soignante (en ordonnée, de 0 à 10) chez les 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse)	70
Figure 35 : Scores d'hypersialorrhée, de troubles gastriques et dentaires objectivés par l'équipe soignante (de 0 à 10, en ordonnée) chez les 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse).....	70
Figure 36 : Nombre de patients parmi les 90 (en ordonnées) traités par antiacides en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule.	71
Figure 37: Nombre de déclarations de ptyalisme au CRPV de Bordeaux, classées par médicament suspecté d'être à l'origine de cet effet indésirable	72
Figure 38 : Nombre de patients traités par AP1G et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque neuroleptique apparaît en gris.....	73
Figure 39 : Nombre de patients traités par AP2G et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque AP2G apparaît en gris.....	73
Figure 40 : Nombre de patients traités par normothymique et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque thymorégulateur apparaît en gris.....	75
Figure 41 : Nombre de patients traités par antidépresseur en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par antidépresseur. Le score anticholinergique (AIS) de chaque molécule apparaît en gris.....	75
Figure 42 : Nombre de patients traités par BZD en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par BZD. Le score anticholinergique (AIS) de chacune apparaît en gris	76
Figure 43 : Pourcentage d'hypersialorrhée (en ordonnée) en fonction du score anticholinergique (en abscisse) calculé à partir des prescriptions de chaque patient de la population étudiée	78
Figure 44 : Scores AIS et consommation de laxatifs (en ordonnée) dans la population des 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse).....	79
Figure 45 : Nombre de patients (en abscisse) ayant ou non une notion d'hypersialorrhée (actuelle ou révolue), répartis en fonction de l'antisialagogue prescrit (en ordonnée)	80
Figure 46 : Réponses des médecins du CH de Cadillac et du CHU de Bordeaux quant au choix d'une échelle d'évaluation de l'hypersialorrhée	80
Figure 47 : Sites d'absorption en fonction de la voie d'administration d'un médicament (143) et anatomie de la veine jugulaire interne (144)	94
Figure 48 : Tableau comparatif en terme d'avantages et d'inconvénients des principaux traitements utilisés hors-AMM dans le traitement de l'hypersialorrhée induite par la clozapine.	100

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Récepteurs cibles de la clozapine en tant qu'antagoniste ou agoniste (liste non exhaustive des récepteurs liant la clozapine) (15–17).....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2 : K_i en nM de plusieurs antipsychotiques vis-à-vis de sous-types de récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques humains, inversement proportionnels à leur affinité (20)</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 3 : Synthèse des cas publiés d'effets indésirables chez des patients traités par une association de clozapine et de benzodiazépines (45)</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 4 : Tableau de contingence montrant la proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée et celle de patients traités par amisulpride en association à la clozapine.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 5 : Tableau de contingence montrant la proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée et celle de patients traités par benzodiazépines en association avec la clozapine.....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 6 : Résultats obtenus pour les scores choisis : DSFS (sévérité et fréquence) et CGI-C (amélioration), pour les 10 patients traités par atropine par voie sublinguale.</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 7 : Résultats obtenus pour les scores choisis : DSFS (sévérité et fréquence) et CGI-C (amélioration), pour les 11 patients traités par scopolamine par voie transcutanée.....</i>	<i>81</i>

Liste des abréviations

#
 α 1. Récepteurs adrénergiques de type alpha 1
 α 2. Récepteurs adrénergiques de type alpha 2
 μ g. Microgramme

5
5-HT1a. Récepteurs sérotoninergiques de type 1a
5-HT2a. Récepteurs sérotoninergiques de type 2a

A
Ach. Acétylcholine
AFNOR. Association Française de Normalisation
AIS. Anticholinergic Impregnation Scale
AMM. Autorisation de Mise sur le Marché
AP1G. Antipsychotique de 1ère génération
AP2G. Antipsychotiques de 2ème génération
ATB. Antibiotiques

B
BHE. Barrière Hémato-Encéphalique
BZD. Benzodiazépines

C
CGI-C. Clinical Global Impression of Change
CH. Centre Hospitalier, Dilution Centésimale Hahnemanniennne
CNIL. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19. Coronavirus Disease 2019
CYP1A2. Cytochrome P450 1A2

D
D2. Récepteurs Dopaminergiques de type 2
DIS. Drooling Impact Scale
DRS. Drooling Rating Scale
DSFS. Drooling Severity and Frequency Scale
DSS. Drooling Severity Score

E
EVA. Echelles Visuelles Analogiques

F
FDA. Food and Drugs Administration
FR. Fausse Route

G
G/L. Giga par Litre

H
H₀. Hypothèse nulle
H₁. Hypothèse inverse
HCO₃⁻. Hydrogénocarbonates
HIC. Hypersialorrhée induite par la clozapine

I
IgA. Immunoglobulines A
IPP. Inhibiteur des pompes à protons
IV. Intraveineuse

K
K_d. Constante de dissociation
K_i. Constante d'inhibition

M
M1. Récepteurs Muscariniques M1, Récepteurs Muscariniques M1
M3. Récepteurs Muscariniques M3
M4. Récepteurs Muscariniques M4
M5. Récepteurs Muscariniques M5
MALT. Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MDS. Movement Disorder Society
mg/j. milligramme par jour, milligrammes par jour
mg/kg. milligrammes par kilo
mL. millilitre
mM. millimoles par litre
mTDS. modified Teacher's Drooling Scale

N
Nad. Noradrénaline
NDMC. N-desmethylozapine
NHRS. Nocturnal Hypersalivation Rating Scale

O
OMS. Organisation Mondiale de la Santé

P
PTSD. Post Traumatic Stress Disorder
PUI. Pharmacie à Usage Intérieur

R
RCP. Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO. Reflux Gastro-œsophagien

S

SARS-Cov2. *Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère*
SCS-PD. *Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease*
SSO. *Sphincter Supérieur de l'Oesophage*

T

TDAH. *Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité*

U

UHSA. *Unité Hospitalière Spécialement Aménagée*
UI. *Unités Internationales*
UMD. *Unité pour Malades Difficiles*
UPDRS. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

X

χ^2 . *Khi-deux*

Introduction

Depuis les années 90, la clozapine est utilisée dans le traitement de la schizophrénie résistante.

Son efficacité est indéniable, mais sa prescription reste restreinte à certaines conditions en raison d'effets indésirables hématologiques, notamment, très redoutés.

Si ces éventuelles leuco-neutropénies sont rigoureusement surveillées, d'autres effets indésirables, jugés moins graves mais bien plus fréquents, ne sont pas à négliger. C'est le cas de l'hypersialorrhée : cette production excessive de salive touche en effet 7 à 80% des patients, selon les différentes sources de la littérature.

Le mécanisme de l'hypersialorrhée induite par la clozapine (HIC) peut s'expliquer par plusieurs théories, potentiellement toutes imbriquées. Il paraît toutefois paradoxal de retrouver un tel effet avec un médicament au profil fortement anticholinergique tel que la clozapine.

Cet effet indésirable est très invalidant sur le plan social, physique et économique: il s'agirait de l'évènement le plus mal vécu par les patients, selon une enquête menée chez 56 personnes traitées par clozapine.

Une hypersialorrhée peut être responsable d'inobservances, de ruptures thérapeutiques voire d'arrêts de traitements entraînant des ré-hospitalisations plus fréquentes.

De plus, des complications cliniques parfois graves voire fatales comme des pneumopathies d'inhalation engendrées par des fausses routes peuvent en être la conséquence.

La gestion de cet effet indésirable est alors primordiale afin d'éviter une perte de chance chez des patients dont la prise en charge est déjà difficile.

L'instauration d'un traitement médicamenteux inhibiteur de la sécrétion salivaire doit cependant être réalisée avec prudence, et réévaluée de manière régulière.

D'une part, les médicaments les plus utilisés pour traiter une hypersialorrhée sont des anticholinergiques : leur absorption, selon la voie d'administration, expose à des effets systémiques additifs à ceux de la clozapine, et peuvent être responsables notamment de constipation.

D'autre part, il convient de bien distinguer une production excessive d'une stase salivaire.

Une salive de qualité reste indispensable aux fonctions de déglutition et de protection des voies aériennes : le risque d'une « paralysie » des glandes salivaires entraînerait une hypo-voire une asialie, conduisant à une xérostomie.

La prise en charge de l'HIC est donc loin de se résumer à la prescription d'une ligne de traitement supplémentaire.

Elle devrait comprendre un diagnostic adéquat, des mesures non pharmacologiques associées ou non à la prescription d'un médicament, et d'une réévaluation régulière.

Ce travail prend place au Centre Hospitalier (CH) de Cadillac, établissement spécialisé en santé mentale comprenant notamment une Unité pour Malades Difficiles (UMD), responsable d'un tiers des prescriptions de clozapine.

En première partie est réalisée une revue de la littérature sur le sujet. La seconde partie présente l'analyse des pratiques chez les patients hospitalisés au CH de Cadillac, dont les résultats sont discutés par la suite.

A l'issue de ce travail, il est proposé un guide de prise en charge validé de façon pluridisciplinaire.

1. REVUE DE LA LITTERATURE

1.1 LA SCHIZOPHRENIE ET LA CLOZAPINE

1.1.1 Une pathologie complexe au pronostic variable

Décrite au début du XXe siècle, la schizophrénie est aujourd'hui classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les dix maladies entraînant le plus d'invalidité, en particulier chez les sujets jeunes (1).

C'est une maladie psychiatrique chronique complexe qui s'exprime schématiquement par trois types de symptômes (2) :

- Productifs (ou positifs) qui sont les plus impressionnants : ce sont les délires et hallucinations pouvant se traduire par un sentiment de persécution (schizophrénie paranoïde), une mégalomanie, des idées invraisemblables, mystiques ou encore des hallucinations sensorielles (auditives souvent, mais également visuelles, olfactives, tactiles ou gustatives).
- Négatifs (ou déficitaires) caractérisés par un appauvrissement affectif et émotionnel : le patient s'isole de son cercle familial, amical et social, et présente une émotivité réduite avec davantage d'apathie et une aboulie. Ce syndrome déficitaire peut évoquer un syndrome dépressif.
- De désorganisation (autrefois dits dissociatifs) qui correspondent à une perte de cohérence de la pensée, des paroles, des émotions et des comportements. Le patient montre des difficultés à se concentrer, à comprendre ou à se faire comprendre, à planifier des tâches simples ce qui peut s'avérer handicapant au quotidien, sur le plan professionnel comme personnel.

Ce syndrome de désorganisation peut être :

- Cognitif, avec une altération du cours de la pensée se traduisant par des barrages (brusque interruption du discours) ou des *fading* (ralentissement du discours et/ou réduction du volume sonore) et une altération du système logique et du langage.
- Affectif, marqué par une ambivalence émotionnelle : affects inadaptés, rires immotivés témoignant de l'incohérence entre le discours et les émotions exprimées.
- Comportemental, reflet de l'absence de cohésion entre les différentes parties du corps, ou entre les pensées et le comportement. Un maniérisme gestuel, des parakinésies, voire un syndrome catatonique peuvent être retrouvés.

D'autres symptômes peuvent être associés, notamment thymiques. Ils concernent 80% des patients lors du premier épisode psychotique. Effectivement, l'épisode dépressif caractérisé post-psychotique constitue la complication la plus fréquente au décours d'un épisode aigu.

En 2016, la prévalence de la schizophrénie est estimée entre 0,6 et 1% : elle touche 600 000 personnes en France (3).

Sa fréquence serait corrélée à l'exposition à certains facteurs environnementaux. En effet, l'origine de cette pathologie est plurifactorielle. Son développement résulterait d'une vulnérabilité génétique précipitée par des paramètres environnementaux créant une

dimension épigénétique. Deux éléments ont clairement été identifiés comme facteurs de risque (1,2) :

- Le stress, décrit comme pouvant altérer différents mécanismes biologiques, notamment la neurogénèse, au niveau de plusieurs structures cérébrales (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal...) et ce depuis la vie *in utero*. Il existe une multitude de facteurs de stress environnementaux qui expliqueraient l'incidence plus élevée de la maladie en milieu urbain ou parmi les sujets ayant eu un parcours de migration pendant l'enfance ou l'adolescence.
- La consommation de substances psychogènes, particulièrement le cannabis : le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) perturberait la maturation cérébrale en agissant sur les récepteurs qu'il active, notamment au niveau des zones du cerveau impliquées dans les pathologies psychiatriques (système limbique particulièrement) et dans les régions où la plasticité est importante à l'adolescence. Ainsi, l'usage récurrent de cannabis avant l'âge adulte doublerait le risque de développer une schizophrénie chez la personne prédisposée. D'ailleurs, des variants génétiques particuliers ont été mis en évidence chez les consommateurs les plus sensibles aux effets psychotiques du cannabis.

La physiopathologie de la schizophrénie est donc complexe. Trois hypothèses peuvent se superposer :

- ✓ L'hypothèse dopaminergique, selon laquelle le syndrome positif serait lié à une hyperactivation de la transmission de dopamine au niveau mésolimbique et le syndrome négatif à une déplétion en dopamine au niveau mésocortical.
- ✓ L'hypothèse neuro-développementale : la schizophrénie serait la conséquence tardive de processus développementaux ayant débuté des années avant (vie intra-utérine ou période périnatale) et se révélant au moment de la maturation du cerveau à l'adolescence.
- ✓ Le modèle stress / vulnérabilité, qui attribue à chaque sujet un degré de vulnérabilité qui lui est propre ; les facteurs environnementaux (cannabis, complications obstétricales, migration...) s'additionnant, une schizophrénie pourrait se développer.

Plus récemment, la piste virale est étudiée : la réactivation d'un rétrovirus endogène humain pourrait être à l'origine de troubles psychotiques, notamment la schizophrénie (4).

La maladie débute classiquement à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune, entre 15 et 25 ans mais il existe des formes rares pré-pubertaires, ou tardives après 35 ans.

Elle touche autant les femmes que les hommes même si ces derniers développent des formes plus précoces et invalidantes.

La schizophrénie survient généralement au décours d'un épisode psychotique inaugural, qui n'est malheureusement pas toujours identifié ni pris en charge. Son évolution fluctue ensuite avec des symptômes chroniques auxquels se surajoutent parfois des phases de psychose aiguë. Elle peut ensuite se stabiliser avec des symptômes résiduels d'intensité variable selon les personnes.

Le pronostic dépend de l'engagement du patient et de son entourage dans sa prise en charge, le risque principal étant le suicide. En effet, 50% des patients souffrant de schizophrénie font une tentative de suicide, dont 10% décèdent. Le facteur pronostic principal est l'observance du traitement, d'où l'importance de l'éducation thérapeutique. En effet, plus de la moitié des patients interrompent leur traitement au cours de la première année ce qui induit un risque de

rechute élevé. Les causes d'inobservance sont le déni des troubles (on parle alors de faible *insight*, c'est-à-dire « faible conscience des troubles »), l'impression de rémission et les effets indésirables des médicaments (1).

1.1.2 Antipsychotiques typiques et atypiques

Pour rappel, les 4 voies dopaminergiques représentées sur le schéma ci-dessous (figure 1) sont les voies (5) :

- Nigrostriée, impliquée dans la motricité
- Mésolimbique, siège des émotions et du circuit de la récompense
- Mésocorticale, responsable des fonctions cognitives et affectives
- Tubéro-infundibulaire, régissant entre autres la sécrétion hormonale de prolactine

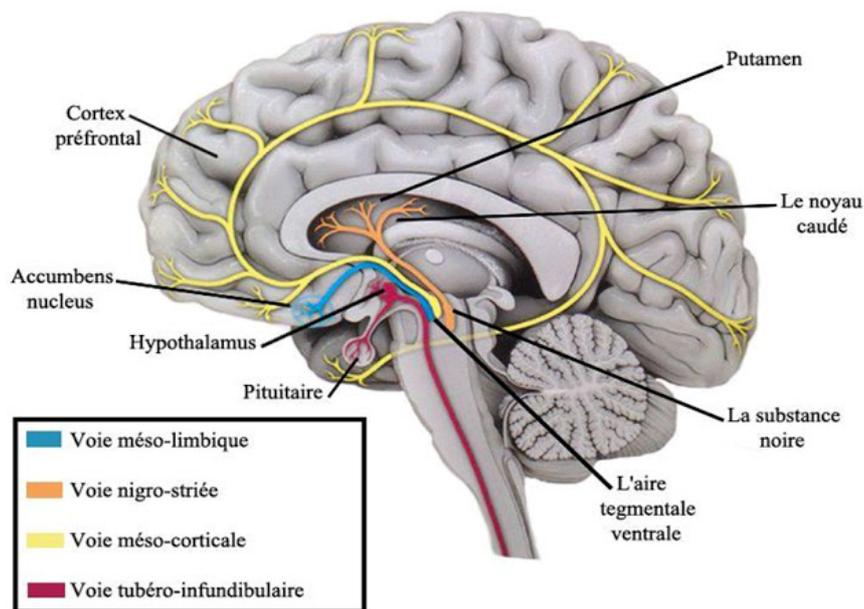


Figure 1: Les voies dopaminergiques (6)

Les antipsychotiques typiques, grâce à leur propriété antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2), contrent l'hyperdopaminergie mésolimbique présente chez les patients schizophrènes, mais accroissent l'hypodopaminergie mésocorticale : ils corrigent les symptômes positifs mais n'ont pas d'effet bénéfique sur les symptômes négatifs, voire les accentuent.

De surcroît, par blocage des voies nigrostriée et tubéro-infundibulaire, ils peuvent notamment être responsables, respectivement d'un syndrome extrapyramidal et d'une hyperprolactinémie à l'origine de troubles sexuels et d'une gynécomastie, voire d'une galactorrhée.

Avec l'arrivée de la clozapine dans les années 70, le concept d'antipsychotique de seconde génération, ou antipsychotique atypique, émerge, avec le constat majeur de la réduction des effets extrapyramidaux (figure 2).

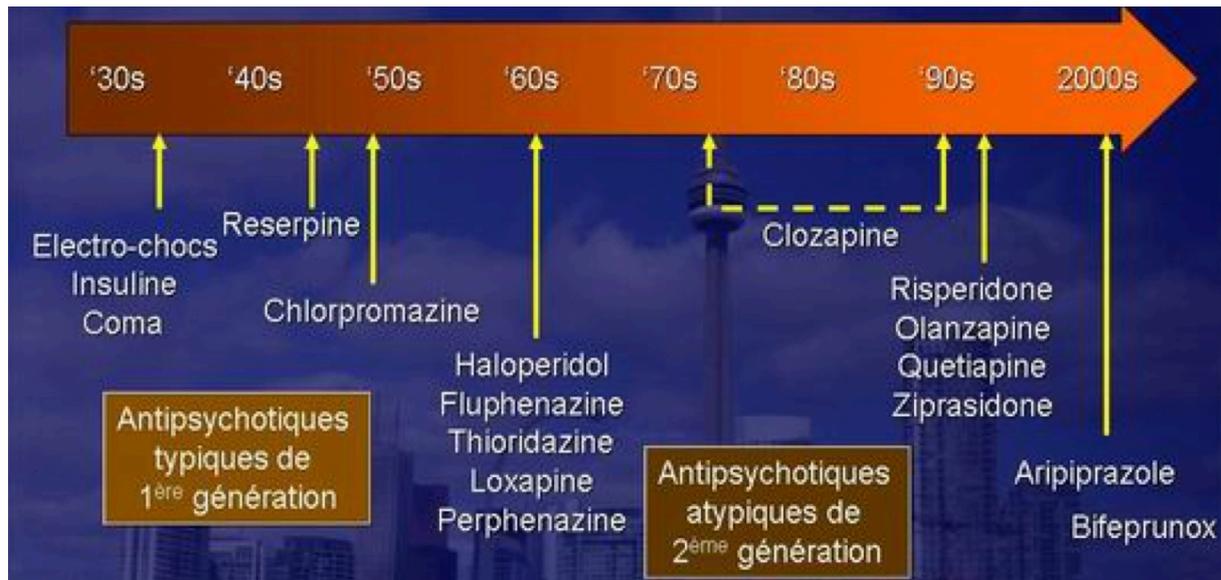


Figure 2 : Des neuroleptiques aux antipsychotiques : évolution des traitements de 1930 à 2000 (7)

Les antipsychotiques atypiques permettent en effet de réduire le pseudo-parkinsonisme, ainsi que les symptômes négatifs, de plusieurs manières. La clozapine le réalise de 3 façons :

- Antagonisme des récepteurs sérotoninergiques de type 2a (5-HT_{2a}) : physiologiquement, la liaison de la sérotonine à ce type de récepteur diminue la libération de dopamine ; le blocage de ces récepteurs augmente donc la quantité de dopamine, tout en diminuant l'effet de l'antagonisme D₂ dans les zones souhaitées.
- Agonisme des récepteurs sérotoninergiques de type 1a (5-HT_{1a}) : contrairement aux récepteurs 5-HT_{2a}, les récepteurs 5-HT_{1a}, lorsque stimulés par la sérotonine, provoquent une augmentation de la libération de dopamine. La clozapine agit sur ces récepteurs de la même façon que le ligand naturel.
- Dissociation rapide : c'est ce qui explique des posologies souvent élevées afin d'obtenir une efficacité ; après une occupation à court terme des récepteurs D₂, la dopamine endogène synaptique déplace la clozapine par compétition. En effet, la constante de dissociation (K_d) de la clozapine est très élevée vis-à-vis des récepteurs D₂ ; l'agent est donc très peu affiné pour ce type de récepteurs.

Aussi, contrairement aux médicaments de première génération, les antipsychotiques atypiques n'entraînent que peu ou pas d'augmentation de la concentration de prolactine plasmatique¹ (8) : les effets indésirables tels que gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée ou impuissance sont donc moins fréquents (9).

Mais s'ils font preuve d'une meilleure tolérance neurologique, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment métaboliques et cardiaques. Ils augmentent en effet le risque de survenue ou d'exacerbation de diabète, d'obésité (10) et peuvent induire (à moindre degré par rapport aux neuroleptiques) des torsades de pointes. En considérant la mortalité intrinsèquement plus élevée chez les patients schizophrènes, il est

¹ Sauf pour l'amisulpride et la rispéridone, ayant tendance à augmenter le taux plasmatique de prolactine.

important de prendre en compte ces effets qui augmentent significativement le risque cardiovasculaire.

Les antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^e génération sont présentés en annexe (annexe 1).

1.1.3 La clozapine, chef de file des antipsychotiques atypiques

1.1.3.1 Historique et obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Elle est synthétisée en 1959 par Münziker, qui pensait avoir mis au point un nouvel antidépresseur. Malgré ses effets sur les psychoses, son absence d'effets pseudo-parkinsoniens conduit à penser qu'elle n'est pas antipsychotique : elle est donc laissée de côté pendant plusieurs années (11).

En 1971, de nouvelles expérimentations, démontrant sa supériorité face à la chlorpromazine et à l'halopéridol, entraînent un regain d'intérêt pour la clozapine avec la naissance du concept d'antipsychotique « atypique ».

Mais bien qu'elle réponde efficacement à la fois aux symptômes positifs et négatifs de la maladie, ses effets indésirables graves, notamment l'agranulocytose ayant causé le décès de certains patients, entraînent son retrait du marché en 1975 (12).

Quinze ans plus tard aux États-Unis, une étude de référence sur la clozapine va permettre sa réintroduction : il s'agit des travaux de Kane et ses collaborateurs (13). Cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle, établit la supériorité de la clozapine par rapport à la chlorpromazine chez des patients souffrant de schizophrénie résistante. Des critères de résistance seront ainsi repris par la Food and Drugs Administration (FDA). Cette dernière approuve le médicament dans la schizophrénie réfractaire aux autres médicaments, avec obligation de mise en garde contre l'agranulocytose, mais également la myocardite et d'autres effets cardiorespiratoires.

La clozapine reste aujourd'hui le traitement de référence de la schizophrénie résistante (11).

Son AMM en France limite son utilisation aux « patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante » (9).

Elle est également indiquée dans le traitement des troubles psychotiques au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle (9).

Les conditions de prescriptions sont les suivantes :

- Patients devant initialement présenter une numération formule leucocytaire dans les normes (un nombre de globules blancs $\geq 3,5$ Giga par Litre (G/L) et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ≥ 2 G/L).
- Possibilité de déterminer régulièrement le nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles aux intervalles suivants : une fois par semaine pendant les 18 premières

semaines de traitement, puis au moins une fois toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement et ce, jusqu'à un mois après l'arrêt. (9,11)

1.1.3.2 Pharmacologie

La clozapine est un antipsychotique atypique faisant partie des dibenzodiazépines. Elle possède un noyau tricyclique dont l'hétérocycle central a deux atomes d'azote. Sa formule brute est $C_{18}H_{19}ClN_4$ et sa structure chimique se représente comme suit (figure 3) :

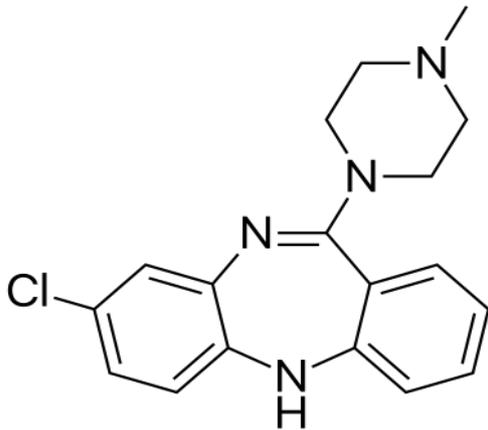


Figure 3: Structure chimique de la clozapine, dibenzodiazépine (14)

La clozapine est un médicament à large spectre, au mécanisme d'action complexe et non clairement élucidé. Elle se lie à de multiples récepteurs, comme le résume le tableau ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 : Récepteurs cibles de la clozapine en tant qu'antagoniste ou agoniste (liste non exhaustive des récepteurs liant la clozapine) (15–17)

	ANTAGONISTE puissant	ANTAGONISTE modéré ou faible	AGONISTE
Dopaminergiques	D4	D1, D2, D3, D5	
Sérotoninergiques	5HT2a, 5HT2b, 5HT3		5HT1a
Adrénurgiques	$\alpha 1$, $\alpha 2$		
Muscariniques	M1, M3, M5		M4
Histaminiques	H1		

Les effets antipsychotiques de la clozapine résultent notamment du blocage des récepteurs dopaminergiques. Parmi ceux-ci, elle est la plus affine pour les D4, dont la densité maximale s'observe dans le cortex frontal et l'amygdale, alors qu'ils sont faiblement représentés dans le striatum ou l'hypothalamus. Cela explique en partie la faible incidence des effets extrapyramidaux et des hyperprolactinémies. Ces effets pseudo-parkinsoniens des antipsychotiques résulteraient notamment d'une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2, pour lesquels l'affinité de la clozapine est faible (18).

En effet, comme le montre le tableau ci-dessous (tableau 2), la constante d'inhibition K_i de la clozapine pour le récepteur D2 est de 130 millimoles par litre (mM), soit près de 93 fois celle

de l'halopéridol : ce dernier est donc 93 fois plus affiné pour le récepteur D2 que la clozapine. Notons que le syndrome extrapyramidal est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez les patients traités par halopéridol (19).

Tableau 2 : K_i en nM de plusieurs antipsychotiques vis-à-vis de sous-types de récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques humains, inversement proportionnels à leur affinité (20)

Molécule	D2	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT7
Chlorpromazine	25	19		900	
Clozapine	130	8,9	17	100	66
Cyamémazine	16	3,5	36	5723	39
Halopéridol	1,4	120	4700	> 10 000	6000
Olanzapine	20	3,3	10		10
Quétiapine	180	220	1400		41 000
Risperidone	2,2	0,29	10	> 10 000	2000
Sulpiride	130	> 10 000	> 10 000	> 10 00	> 10 000

Mais cette quasi-absence d'effets pseudo-parkinsoniens s'explique également par le fort pouvoir anticholinergique de la clozapine.

Les anticholinergiques, aussi appelés atropiniques ou anti-muscariniques, sont des molécules agissant par antagonisme sur les récepteurs muscariniques, au niveau des terminaisons des fibres nerveuses parasympathiques. Ils constituent en effet le traitement des dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques, et font partie de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la maladie de Parkinson.

La clozapine est donc a priori non pourvoyeuse d'effets extrapyramidaux grâce à son profil atypique vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques, mais également au moyen de ses propriétés anticholinergiques.

Il n'est pas possible de parler des propriétés de la clozapine sans mentionner son métabolite actif majeur : la N-desmethylozapine (NDMC) ou norclozapine, formée à partir de la clozapine dans le foie et les intestins (21). Ce dérivé actif serait même plus important que le composé breveté pour améliorer les fonctions cognitives des patients schizophrènes (22) : alors que la clozapine est un antagoniste puissant des récepteurs M1, la NDMC serait un agoniste partiel de ces récepteurs muscariniques. Elle augmenterait la libération de dopamine et d'Ach au niveau du cortex préfrontal, et non au niveau limbique. Cette action de la NDMC étant atténuée par la clozapine², cela amène à penser que l'administration du métabolite seul aurait un bénéfice supérieur sur la cognition.

² La clozapine étant antagoniste des récepteurs 5-HT1, elle provoque une diminution de la dopamine corticale libérée suite à l'action de la NDMC.

1.1.3.3 Pharmacocinétique

Il est important de considérer la pharmacocinétique de la clozapine puisqu'il existe une grande variabilité interindividuelle et intra-individuelle de ses concentrations sanguines :

- Le pic plasmatique a lieu 1 à 4 heures après administration orale
- Un effet de premier passage hépatique important conduit à une biodisponibilité d'environ 50%
- Le métabolisme hépatique par le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) conduit à la N-desmethylclozapine (NDMC), ou norclozapine citée ci-dessus (1.1.3.2) . Cette dernière est ensuite métabolisée en dérivé inactif.

Le CYP1A2, acteur majeur dans l'élimination de la clozapine, voit son expression varier en fonction du phénotype des individus. En plus de cette variabilité interindividuelle, il peut être induit ou inhibé chez un même individu, par des substances exogènes ou endogènes.

- **Les inhibiteurs du CYP1A2** peuvent faire augmenter la clozapinémie et conduire à un surdosage voire une toxicité.

Une étude montre que la caféine a la capacité d'inhiber la clairance de la clozapine (23). Douze hommes non-fumeurs reçoivent 12,5 mg de clozapine par jour, avec ou sans apport de caféine (400-1000 mg/j, ces doses étant représentatives d'une consommation réelle). Chez les consommateurs de café, une augmentation de 19% de la clozapinémie a été mesurée. Une surveillance des effets indésirables, voire une adaptation posologique peut donc être nécessaire chez les buveurs de café. A l'inverse, une période d'abstinence de caféine de 5 jours diminue les taux de clozapine d'environ 50% (9).

L'inhibition de cette enzyme peut également être due à une infection. Un cas a notamment été rapporté au Royaume-Uni où un patient a vu son taux plasmatique de clozapine doubler au cours d'une infection respiratoire sévère (24). Plus globalement, les hyperclozapinémies en lien avec des syndromes infectieux ont été citées de nombreuses fois dans la littérature (25). Dans le cas d'infections avec fièvre, il est donc recommandé de surveiller d'éventuels signes de surdosage de clozapine, voire de diminuer de moitié la posologie de l'antipsychotique jusqu'à résolution de l'infection (24).

Il est intéressant de noter que les deux points précédents peuvent parfois s'imbriquer. Lors d'une infection virale, notamment au SARS-Cov2, une asthénie et une faiblesse musculaire peuvent inciter à une consommation accrue de caféine pendant une courte période : chez des patients traités par clozapine, une mise en garde s'impose pour éviter cet « effet yo-yo » des taux sanguins de leur antipsychotique (25).

Il existe d'autres inhibiteurs puissants du CYP1A2, notamment la fluvoxamine. Cette dernière peut être responsable d'une augmentation du taux plasmatique de clozapine d'un facteur 5. Si elle est déconseillée en association à la clozapine à cause de ce risque de surdosage, elle est parfois utilisée en tant que « booster pharmacocinétique » chez des patients métaboliseurs ultra-rapides de clozapine. Plusieurs cas montrent l'intérêt de l'association de fluvoxamine et de clozapine chez des patients non répondeurs à de fortes posologies de clozapine (notamment fumeurs et ayant une expression phénotypique particulière du CYP1A2) (26).

- **Les inducteurs du CYP1A2** accroissant le métabolisme de la clozapine, ils peuvent diminuer son efficacité.

Les goudrons contenus dans la fumée de cigarette étant de puissants inducteurs de ce cytochrome, les fumeurs peuvent avoir des taux plasmatiques de clozapine moindres. On considère que l'induction maximale du métabolisme de la clozapine se produit avec 7 à 12 cigarettes par jour, donnant des clozapinémies diminuées de 40 à 50%, comparées à celles de non-fumeurs (25).

Tous les patients fumeurs ne sont pas concernés de façon aussi spectaculaire par cette induction : des analyses génétiques ont mis en évidence un génotype du cytochrome en question, lui conférant une forte inductibilité d'activité chez les fumeurs.

Outre ce risque d'inefficacité, lors d'un éventuel sevrage tabagique (arrêt ou substitution nicotinique³), une augmentation plus ou moins rapide de la clozapinémie peut entraîner un surdosage. Les patients doivent être informés d'un tel risque, et une surveillance accrue, clinique, voire biologique est préconisée.

- L'élimination se fait exclusivement sous forme de métabolites inactifs dans les urines et dans les fèces, environ à parts égales.

1.1.3.4 Effets indésirables

Les perturbations de la formule sanguine et les myocardites constituent une iatrogénie sévère justifiant une étroite surveillance biologique et clinique. Mais d'autres effets indésirables bien plus fréquents et responsables de ruptures thérapeutiques existent, notamment en lien avec ses effets anticholinergiques.

Nous nous concentrerons ici sur l'hypersialorrhée, dont la gestion peut s'avérer difficile compte tenu de l'absence de recommandations ou de médicament ayant une AMM dans cette indication.

1.2 PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION SALIVAIRE ET DE LA DEGLUTITION

La salive, liquide biologique indispensable à la déglutition et à la digestion, est composée à 99,5% d'eau. Même s'il paraît insignifiant, le pourcentage restant est l'essence même de la salive : électrolytes, mucus et protéines sont primordiales pour les fonctions salivaires qui seront détaillées par la suite.

L'humain produit quotidiennement 500 à 1000 mL de salive. Son débit salivaire est en moyenne de 0,5 mL par minute. Mais ce flux varie en fonction des situations : proche de zéro

³ Les substituts nicotiques sont dépourvus de goudrons, donc d'effets sur les cytochromes.

la nuit, il est stimulé par la perceptions d'odeurs ou la vue d'aliments, et inhibé par le stress (27).

Comme représentées sur la figure ci-dessous (figure 6), trois paires de glandes salivaires, dites principales, synthétisent 90% de la salive :

- Les parotides, les plus volumineuses. Elles possèdent un canal excréteur (canal de Sténon) débouchant dans la cavité buccale, à la face interne de la joue en regard de la 1^{ère} ou 2^e molaire supérieure.
- Les sous-maxillaires, ou submandibulaires : de la taille d'une amande, elles sont situées sous la branche horizontale de la mandibule. Leur canal excréteur (canal de Wharton), chemine le long du plancher buccal pour s'aboucher au niveau du frein lingual.
- Les sublinguales, de forme allongée, de part et d'autre du frein lingual.

Ces glandes renferment (figure 7) :

- **Des éléments sécréteurs** : les lobules regroupés en grappes et composés d'acini séreux (les croissants de Gianuzzi), muqueux ou séro-muqueux
- Un **système canalaire ramifié** : les canaux intralobulaires se composent des canaux intercalaires (drainant chacun un acinus) et des canaux striés (drainant chacun un lobule).

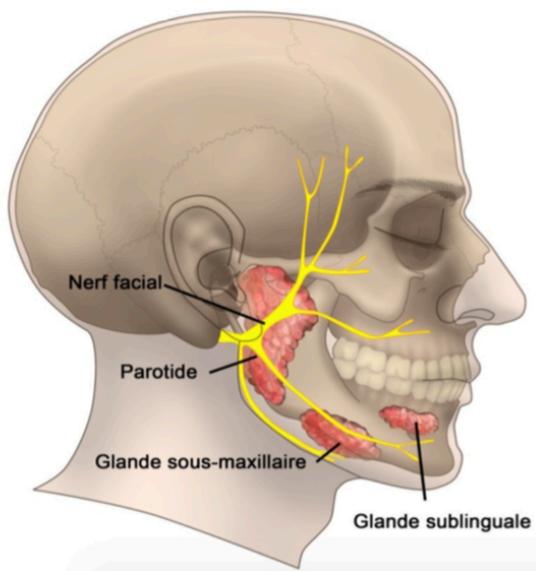


Figure 4 : Anatomie des glandes salivaires principales (28)

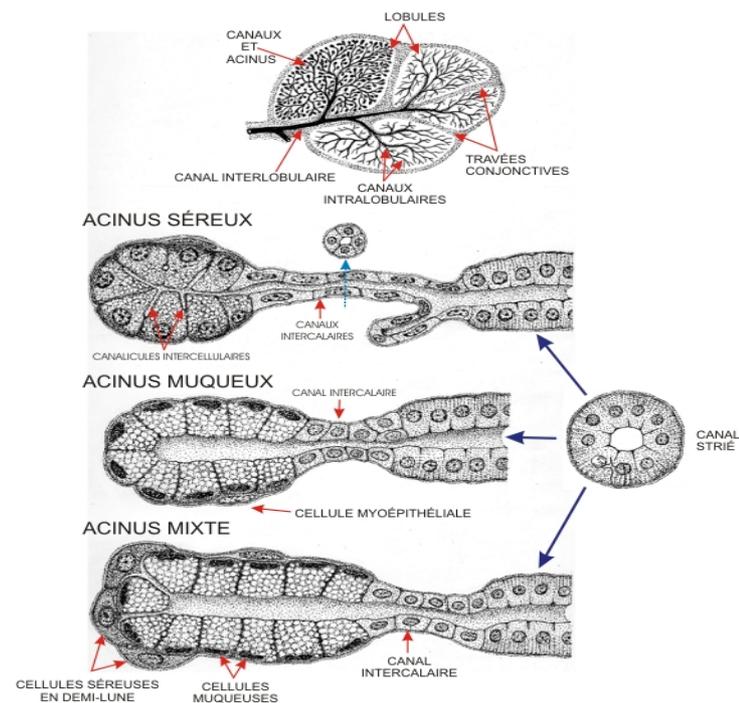


Figure 5 : Structure histologique d'une glande salivaire (29)

Les 10% restants sont produits par les glandes salivaires accessoires (disséminées dans le chorion des muqueuses jugales, labiales, linguales...) constituées de quelques acini drainés par un canal excréteur court, non ou peu ramifié. Généralement, les acini séreux et muqueux

sont mélangés mais on trouve de petites glandes purement séreuses ou purement muqueuses.

La salive primaire est produite par les acini ; elle est isotonique et riche en potassium. Ce sont les cellules ductales qui ont pour rôle de modifier cette salive primaire : globalement, les ions sont réabsorbés durant ce transit.

La sécrétion est sous contrôle hormonal que nous n'aborderons pas ici, mais aussi sous contrôle nerveux et plus particulièrement du système autonome :

- Parasympathique, dominant :

Au niveau des cellules ductales, lors de la liaison de l'acétylcholine (Ach) à son récepteur, le flux salivaire est augmenté : le neuromédiateur induit la production de salive par les cellules acineuses et la contraction des cellules myoépithéliales. Cette augmentation du flux empêche la réabsorption totale des ions, la composition de la salive se rapproche alors de la composition du plasma à l'exception des ions hydrogencarbonates (HCO_3^-) dont le transporteur est stimulé par l'Ach (30).

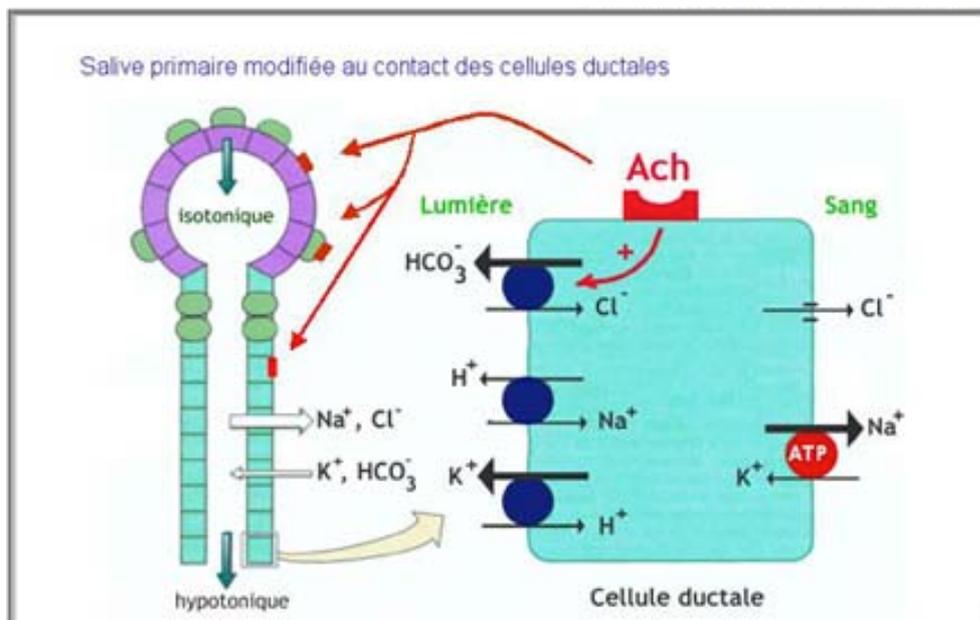


Figure 6 : Modification de composition de la salive primaire par les cellules ductales, sous contrôle du système nerveux autonome via l'Ach (30)

- Sympathique :

Après stimulation des récepteurs adrénergiques par la noradrénaline (Nad), la salive produite est peu abondante, épaisse, riche en mucus. Ainsi, elle se raréfie lors d'un stress, donnant la sensation d'avoir la « bouche sèche ».

La salive a une composition qui varie en fonction du débit sécrétoire ; physiologiquement, elle est composée de constituants inorganiques, les ions qui maintiennent notamment le pH salivaire légèrement alcalin.

Ceci permet aux composants organiques suivants d'exercer leur rôle :

- Les enzymes qui interviennent dans la première étape de la digestion. Lors de la mastication, l' α -amylase dégrade les glucides, la lipase salivaire est active sur 20% des triglycérides.
- Les enzymes ayant un rôle antiseptique, comme le lysozyme et les lactoperoxydases.
- Les immunoglobulines A (IgA) sécrétées, formant la première barrière immunologique grâce aux lymphocytes du système « Mucosa Associated Lymphoid Tissue » (MALT).
- Les mucines, qui ont une activité antimicrobienne et forment le gel de mucus. Ce dernier confère à la salive une certaine viscosité, ce qui en fait un nettoyant mécanique efficace, mais également un lubrifiant indispensable pour la parole, la mastication et la déglutition (31).

La déglutition consiste à « faire passer volontairement le bol alimentaire, les liquides ou la salive, de la bouche dans le pharynx, puis de les faire progresser de manière réflexe dans le pharynx, dans l'œsophage et dans l'estomac [...]. Ne retenir de la déglutition que la fonction liée à l'alimentation serait réducteur, et cacherait son rôle très important de protection des voies respiratoires ». En effet, l'air (lors de la respiration ou de la phonation) passe par la bouche ou le nez, le pharynx, le larynx et la trachée. L'air et les aliments ou la salive partagent donc un carrefour commun : la bouche et le pharynx (32).

La déglutition fait appel à différentes aires corticales et à certains centres du tronc cérébral par l'intermédiaire de plusieurs nerfs crâniens qui innervent les glandes et muscles effecteurs. Pour passer de la cavité orale au pharynx, puis à l'œsophage, les aliments sont propulsés par la langue sous le contrôle du cortex cérébral, notamment moteur. Le schéma ci-dessous (*figure 9*) permet de visualiser les différentes phases :

- **La phase pharyngée** débute par la stimulation des récepteurs tactiles dans l'oropharynx par le bol alimentaire. Le réflexe de déglutition est alors activé, passant par le tronc cérébral :
 - La langue bloque le reflux des aliments dans la bouche
 - Le palais mou bloque le passage des aliments au niveau nasal
 - Les cordes vocales se resserrent, élevant le larynx, ce qui abaisse l'épiglotte qui couvre alors la trachée. C'est la protection laryngée, qui « garde au sec » les voies aériennes.

Le bol alimentaire se dirige donc vers l'œsophage par ouverture du sphincter œsophagien supérieur, où débute l'étape suivante :

- **La phase œsophagienne** : les ondes de péristaltisme, par contraction des fibres musculaires lisses, propulsent le bol alimentaire jusqu'à l'estomac.

Si la déglutition est fonctionnelle, la salive passe continuellement dans le tractus gastro-intestinal où elle est réabsorbée (33).

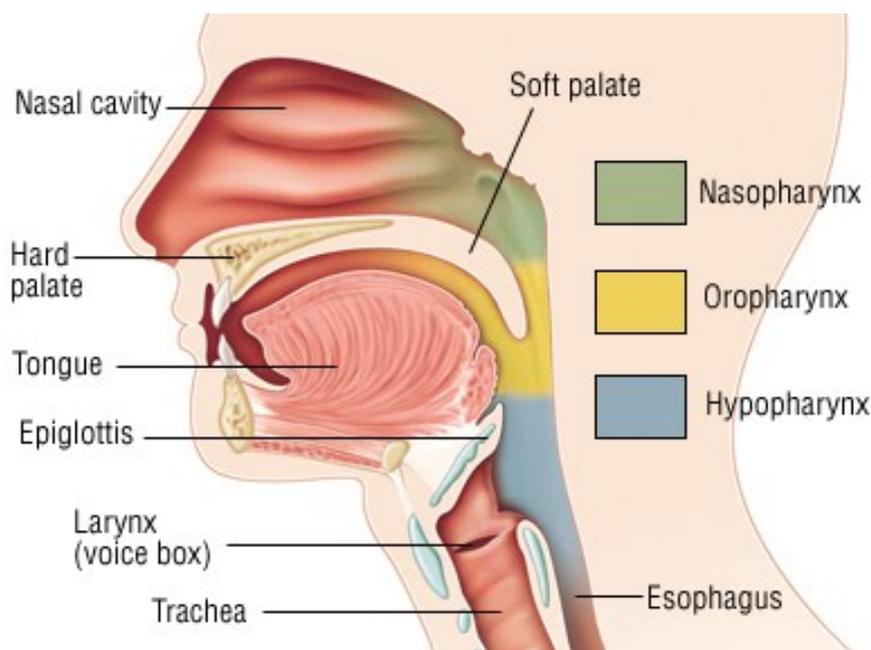


Figure 7 : Anatomie des différents éléments intervenant dans la déglutition (34)

Tous ces éléments peuvent ainsi faire penser qu'un déséquilibre dans ce rouage peut avoir des conséquences à plusieurs niveaux.

1.3 L'HYPERALORRHEE INDUITE PAR LA CLOZAPINE (HIC)

L'hyperalorrhée est aussi appelée hypersalivation, hypersialie ou ptyalisme (du grec « ptyalismos » signifiant « salivation continue »). Elle se définit par une sécrétion excessive de salive (35).

Les causes d'hyperalorrhée sont diverses ; elles peuvent être neurodégénératives, comme dans la maladie de Parkinson, ou iatrogènes.

1.3.1 Quel impact chez les patients ?

Si la plupart des médicaments antipsychotiques assèchent la cavité buccale, l'image de la psychiatrie est surtout marquée par le stéréotype de l'hyperalorrhée : nombreuses références littéraires entretiennent ce cliché. Par exemple, Franck Thilliez, dans son roman « Rêver », écrit « Dans sa tête, des images de camisoles, d'injections, des filets de bave sur des lèvres », ou encore Julia Romp avec la phrase suivante : « Mais j'arrêtais les cachets le jour où je vis George étendu sur le canapé du salon, un filet de bave aux lèvres et le regard complètement absent. Pas besoin de manuel de psychiatrie ni de blouse blanche pour comprendre que le remède risquait d'être pire que le mal ! ». Robert Ludlum quant à lui, décrit un hôpital psychiatrique enfermant d'anciens espions américains : « il laissa un petit filet de bave couler lentement sur son menton, le regard [...] vide, hébété ».

Plusieurs antipsychotiques peuvent en effet provoquer un excès de salivation, notamment l'halopéridol et la rispéridone (dépourvus d'activité atropinique), ou même certains d'entre eux ayant une composante anticholinergique. Le mécanisme de cette hyperalorrhée étant parfois

paradoxal, il est très difficile, chez un patient donné, de prévoir la survenue d'une hypo- ou d'une hypersalivation après instauration d'un antipsychotique.

Lors de la recherche « (antipsychotics) AND (sialorrhea) » sur PubMed, la plupart des résultats portent sur la clozapine.

Une analyse bibliographique publiée en 2020 a comparé la prévalence de l'hypersialorrhée chez les patients traités d'une part par la clozapine, d'autre part par un autre antipsychotique. La sialorrhée a été rapportée presque 4 fois plus souvent avec l'utilisation de la clozapine qu'avec d'autres antipsychotiques. (36)

L'HIC apparaît rapidement après l'instauration de clozapine et touche environ 30% des patients sous clozapine, mais sa prévalence varie de 7 à 80% selon les sources, sachant qu'elle serait sous-estimée (15,37–40). Dans le RCP du médicament, la sialorrhée est recensée parmi les effets indésirables « très fréquents », c'est-à-dire survenant chez plus d'une personne sur 10 (9). Cet effet indésirable surviendrait 100 fois plus fréquemment que l'agranulocytose induite par la clozapine (38,41).

Cet excès de salive est responsable de nombreuses ruptures thérapeutiques. Une étude chez 15 patients souffrant d'HIC montre que plus d'un quart d'entre eux a arrêté le traitement antipsychotique pour excès de salivation. Dans ce groupe, aucun n'avait reçu de traitement antisialagogue (15).

Même si une réduction de la dose de clozapine pourrait partiellement améliorer la salivation (15), il semble que l'hypersialorrhée ne soit pas corrélée à la dose journalière de clozapine, ni à ses taux plasmatiques, ou à la durée de traitement (30,31).

Dans une étude portant sur la prévalence et l'impact de l'HIC menée par *interviews* chez 98 patients traités par clozapine (37), 91,8% d'entre eux souffrent d'hypersialorrhée : cette dernière est diurne pour 48% des patients questionnés et 84,7% d'entre eux déclarent le caractère nocturne de ce symptôme. Parmi ces patients souffrant d'hypersialorrhée nocturne :

- Près d'un tiers déclare que ce symptôme les réveille en plein sommeil
- La moitié de ces patients déclare un changement fréquent de taie d'oreiller ou l'utilisation d'une serviette pour absorber l'excès de salive. En effet, le « wet-pillow sign », ou « signe de l'oreiller mouillé » est caractéristique chez ces personnes (38).

Une enquête auprès d'autres patients traités par clozapine révèle que l'hypersalivation est l'effet secondaire le plus mal vécu du traitement par clozapine (42).

En plus de cet impact désagréable et financier pour les patients (changements plus fréquents de vêtements et linge de lit, lessives plus fréquentes...), l'HIC peut avoir des conséquences graves : des pneumopathies d'inhalation déclarées, les sujets décrivant des sensations d'étouffement diurnes ou nocturnes, et des fausses routes, pendant ou entre les repas (43).

Effectivement, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la clozapine, sont recensés dans les effets indésirables rares ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$) : « fausse route, pneumonie et infection du tractus respiratoire inférieur pouvant être fatal » (9).

L'hypersialorrhée est donc un symptôme très stigmatisant pour les patients en psychiatrie. Il peut exacerber le repli sur soi et l'isolement social, d'autant plus qu'une dysarthrie peut en être la conséquence. Le cas échéant, la difficulté à se faire comprendre la rend d'autant plus pénible à accepter.

Une position anormale de la langue serait la conséquence de l'excès de salivation, entraînant cette dysarthrie.

Une mauvaise hygiène dentaire résulterait aussi de la sialorrhée : en effet, la fluidité de la

salive est nécessaire à son passage entre les dents, afin d'y exercer son pouvoir nettoyant et antimicrobien. Cependant, si celle-ci est de mauvaise qualité (notamment trop liquide), elle perd en efficacité : les endroits difficiles d'accès ne sont pas irrigués par la salive.

A l'inverse, les infections dentaires stimulant la sécrétion salivaire pour son pouvoir antimicrobien, il se crée souvent un cercle vicieux entre caries et salivation (44).

A cela viendrait s'ajouter une acidification de la salive, qui modifierait le microbiote buccal et l'activité enzymatique, donnant des caries et une érosion dentaire et gingivale.

En effet, l'excès de salive rendrait la mastication difficile : les aliments ne seraient pas suffisamment dégradés, créant une surcharge au niveau de l'estomac et un reflux gastro-œsophagien (RGO) par débordement.

En psychiatrie, chez des patients dont la santé bucco-dentaire est très négligée par rapport à la population générale (45), l'hypersialorrhée serait un facteur supplémentaire entraînant un sur-risque d'infections dentaires avec potentiellement une surconsommation d'ATB (antibiotiques).

Comme évoqué en partie 1.2, pour une déglutition appropriée, il est primordial d'avoir une salive fonctionnelle, en quantité adaptée.

Plusieurs entretiens avec une ergothérapeute du CH de Cadillac, spécialisée dans les troubles de la déglutition, ont notamment permis de comprendre les risques encourus par l'hypersialorrhée et leur mécanisme.

Une fausse route (FR) est définie par la pénétration d'un corps étranger alimentaire dans les voies aériennes. En général, elle est signalée par une toux réflexe, mais s'il s'agit d'une fausse route à la salive, elle peut également être repérée par une « voie mouillée », témoin de la présence de liquide au niveau des cordes vocales situées dans la partie laryngée (32).

Il existe plusieurs types de fausses routes selon leur mécanisme. Ici, nous parlons de fausse route après déglutition, ou secondaire par débordement de la stase salivaire dans les voies aériennes : la salive s'accumule dans le pharynx, et peut déborder dans le larynx après la déglutition.

D'autre part, il peut exister une stase provoquée par les neuroleptiques qui créent une sorte de paralysie pharyngée. Il s'ajoute alors un déficit de propulsion du pharynx : lors de la reprise respiratoire, le contenu du pharynx s'écoule dans le larynx puis dans la trachée. La salive étant abondante et très fluide, elle arrive sans difficulté jusqu'aux bronches.

En fonction du contenu salivaire, cette fausse route peut passer inaperçue, ou être à l'origine de pneumopathies récidivantes à bas bruit (créant par exemple des pics fébriles à 37,8 – 38°C). Mais elle peut également provoquer un étouffement brutal, une insuffisance respiratoire aiguë, ou une pneumopathie d'inhalation grave (32).

Il est également important de considérer l'impact psychologique chez les patients ayant vécu une première fausse route.

Il s'agit d'un évènement traumatisant qui peut générer un stress important, pouvant lui-même faire apparaître ou aggraver un RGO, et augmenter le risque de récurrence.

Parallèlement à ce risque de fausse route, la salive étant inefficace, elle perd son rôle lubrifiant indispensable à la liaison du bol alimentaire. Le passage de ce dernier, insuffisamment lié, jusqu'à l'estomac provoque une irritation œsophagienne. Cela peut conduire à un œdème du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO). Si un RGO existe, cet œdème est soumis à l'acidité gastrique qui ne fait qu'aggraver cette inflammation œsophagienne.

Le patient est très algique lors des repas, ce qui peut donner lieu à une sensation de gêne : on parle alors de dysphagie.

Ainsi, un patient souffrant de dysphagie aura des difficultés à s'alimenter normalement, à cela s'ajoutant le risque de fausse route.

Quant à l'association de troubles gastriques et d'hypersalivation, il est difficile de conclure en un lien de cause à effet : s'il en existe un, la littérature serait plus favorable à une hypersialorrhée induite par un RGO que l'inverse.

La sialorrhée serait en effet aggravée par un RGO, comme lors du ptyalisme gravidique (ou « ptyalism gravidum ») (46). Mandel et al. décrivent le réflexe oesophagosalivaire, qui surviendrait à la suite d'un RGO afin de « diluer » l'acide gastrique et ainsi alcaliniser les remontées du contenu stomacal.

S'il est difficile de déterminer quel phénomène est à l'origine de l'autre, il est certain qu'une hypersialie et un RGO ne font pas « bon ménage ». La mauvaise qualité de la salive dans l'HIC crée une irritation de l'œsophage lors du passage des aliments : cette irritation est accentuée par le reflux du contenu gastrique, ce qui crée potentiellement un réflexe oesophagosalivaire via les nerfs crâniens pneumogastriques, accroissant la quantité de salive produite, et ainsi de suite.

Un autre aspect négatif de l'hypersialorrhée apparaît en 2020, lors de la crise sanitaire liée au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov2) : les gestes barrières contre la Coronavirus Disease (COVID-19) comprennent le port d'un masque obligatoire pour les soignants et les patients, y compris ceux des hôpitaux psychiatriques dès lors qu'ils sortent de leur chambre.

Intrinsèquement, ce type de mesure est difficilement respecté en établissement psychiatrique. Mais chez les patients souffrant d'hypersialorrhée, l'efficacité des masques (même si ceux-ci sont portés correctement) peut être encore plus compromise. En effet, selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), « Un masque, qu'il soit de type chirurgical ou en tissu, est moins efficace s'il est mouillé par la pluie ou rendu humide par son usage (respiration, transpiration...) » (47).

L'hypersialorrhée pourrait donc rendre inefficaces certaines mesures barrières visant à limiter la propagation de la COVID-19.

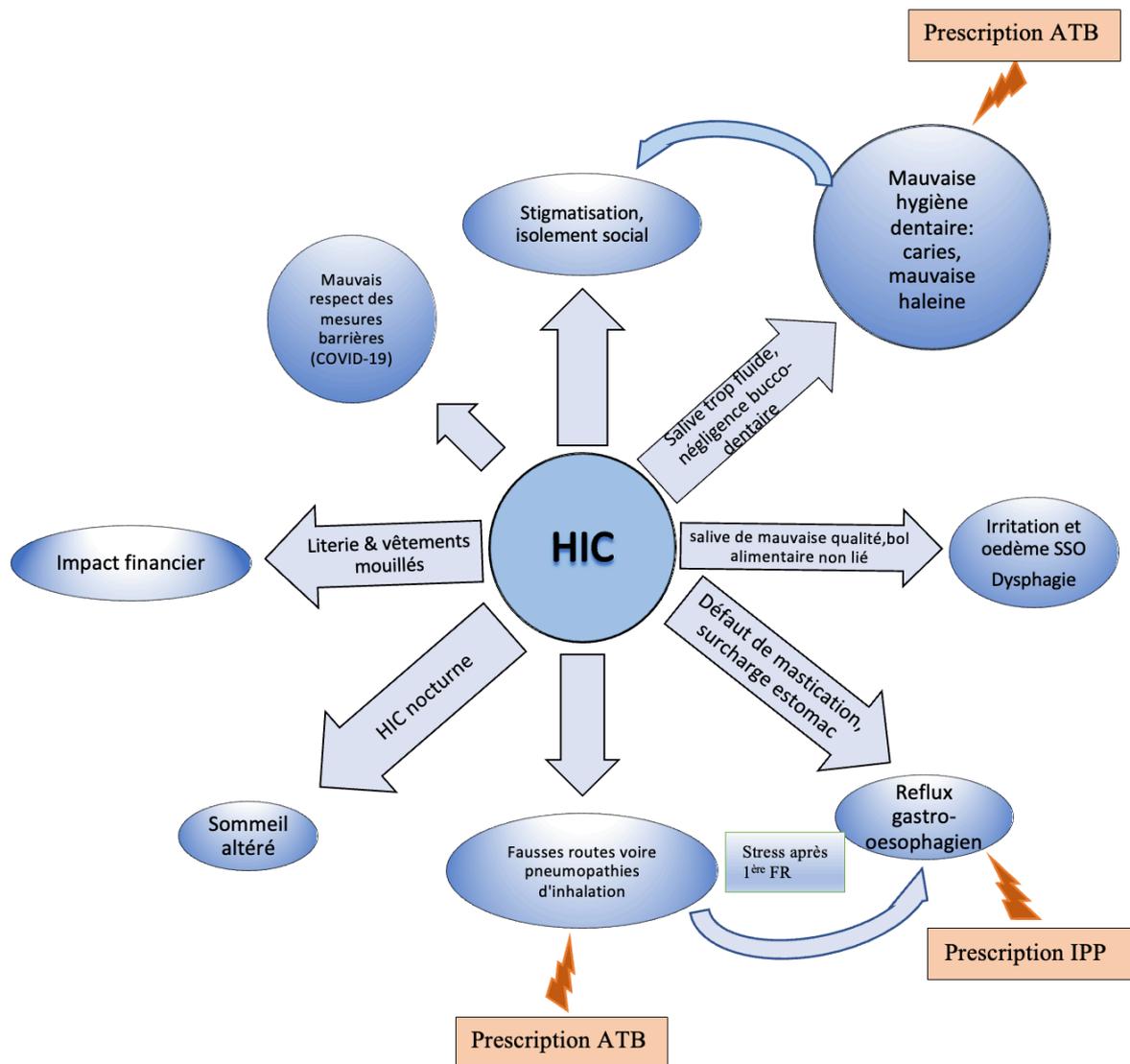


Figure 8 : Schéma récapitulatif des complications engendrées par l'hypersialorrhée induite par la clozapine.

L'hypersialorrhée est un symptôme qui apparaît rapidement après l'introduction du traitement. Elle peut être très invalidante et donner lieu à une mauvaise observance voire à un arrêt de traitement, causant lui-même une perte de chance et/ou une ré-hospitalisation. Selon plusieurs *case reports*, de nombreux cas de rupture de traitement par clozapine ont eu lieu à cause de ce symptôme (41).

La gestion de cet effet indésirable est donc primordiale. Cependant, il n'existe pas de recommandations officielles pour traiter cette sialorrhée et aucun médicament ne dispose d'AMM dans l'indication décrite.

Les prescriptions hors-AMM méritent donc une attention particulière afin d'évaluer leur efficacité mais également leurs risques.

1.3.2 Mécanismes de l'HIC

Si les stratégies de traitement ne sont pas clairement établies, le mécanisme physiopathologique de cette hypersialorrhée ne l'est pas non plus. En effet, d'après le profil fortement anticholinergique de la clozapine, il semble paradoxal de retrouver une augmentation de la salivation : une hyposialie (donnant une xérostomie) résultant du blocage des récepteurs muscariniques serait plutôt attendue.

En effet, comme le rappelle le schéma ci-dessous (figure 11), les réflexes sont contrôlés par le système neuro-végétatif, ou système nerveux autonome, qui implique pour chaque organe effecteur une double innervation, chacune par un système :

- Le système sympathique : activé en situation de stress, d'urgence ou d'émotions fortes. Schématiquement, il coordonne la réponse de « fuite ou de lutte » : les catécholamines en sont ses principales activatrices.
- Le système parasympathique : impliqué dans les grandes fonctions biologiques telles que le stockage, la digestion, l'économie d'énergie. Le neurotransmetteur principal en est l'acétylcholine.

Ainsi, dans l'exemple des glandes salivaires comme organe effecteur, le système sympathique (via l'adrénaline et la noradrénaline) provoque une diminution des sécrétions alors que celles-ci sont augmentées par le système parasympathique, par libération d'acétylcholine lors de la digestion notamment.

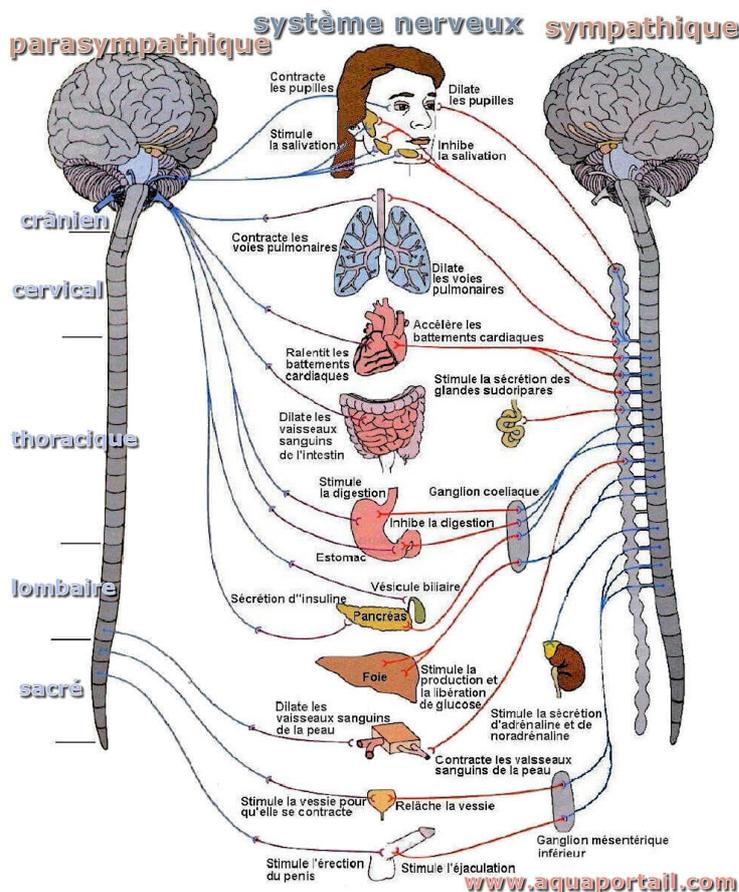


Figure 9 : Le système nerveux autonome, ou végétatif : une balance perpétuelle entre le système sympathique et parasympathique (48)

1.3.2.1 Hypothèse d'un effet par antagonisme α_2

La clozapine a une activité antagoniste adrénergique α_1 et α_2 .

Or, comme expliqué précédemment, la stimulation des récepteurs α_2 centraux réduit la sécrétion des glandes salivaires (38).

L'antagonisme des récepteurs α_2 provoque donc une hypersialorrhée.

Cette hypothèse est vérifiée par l'action de la yohimbine, alcaloïde extrait de l'écorce de yohimbe, utilisée depuis des années pour ses vertus aphrodisiaques. En effet, cet antagoniste puissant des récepteurs α_2 centraux pourrait être bénéfique sur les dysfonctions érectiles (37, 38).

Mais la yohimbine possède une AMM dans le traitement d'appoint des hypotensions orthostatiques, en particulier celles induites par les antidépresseurs tricycliques (51). Dans ce cadre, il a été noté que la yohimbine avait également résolu l'hyposialie dont souffraient les patients traités par tricycliques. L'effet stimulant de la yohimbine sur la sécrétion salivaire impliquerait le blocage des récepteurs α_2 présynaptiques au niveau du *chorda tympani*, nerf facial innervant les glandes salivaires (52).

D'autres médicaments vont cependant à l'encontre de cette hypothèse :

- La miansérine, antagoniste avec une affinité plus forte pour les α_2 que la clozapine, ne donnerait pas d'hypersialorrhée mais au contraire une réduction de la salivation.
- Le remoxipride, antipsychotique atypique, ayant une très faible affinité pour les récepteurs α_2 , causerait une hypersialorrhée.

Mais ces derniers sont moins sélectifs des récepteurs α_2 que la yohimbine, et l'action sur d'autres récepteurs pourrait compenser le blocage des α_2 .

1.3.2.2 Hypothèse d'un effet par agonisme muscarinique sur certains récepteurs

La clozapine est un antagoniste des récepteurs M3 et M5, mais des études *in vitro* montrent qu'elle est agoniste des récepteurs M4.

La stimulation des récepteurs M3 et M4 au niveau des glandes salivaires entraîne une augmentation des sécrétions.

La clozapine bloque les récepteurs M3 mais stimule les M4 : l'effet net pourrait résulter de l'effet de la stimulation M4, soit une hypersialorrhée. (38)

Cette hypothèse est renforcée par l'efficacité de la pirenzépine (31, 41, 42) qui est un antagoniste périphérique M1 et M4.

Si la clozapine a montré sa capacité à antagoniser les récepteurs M1 *in vitro* et *in vivo*, il a été montré que son métabolite actif, le NDMC, est un agoniste partiel du récepteur M1 (22).

La figure 10 schématise les deux mécanismes cités.

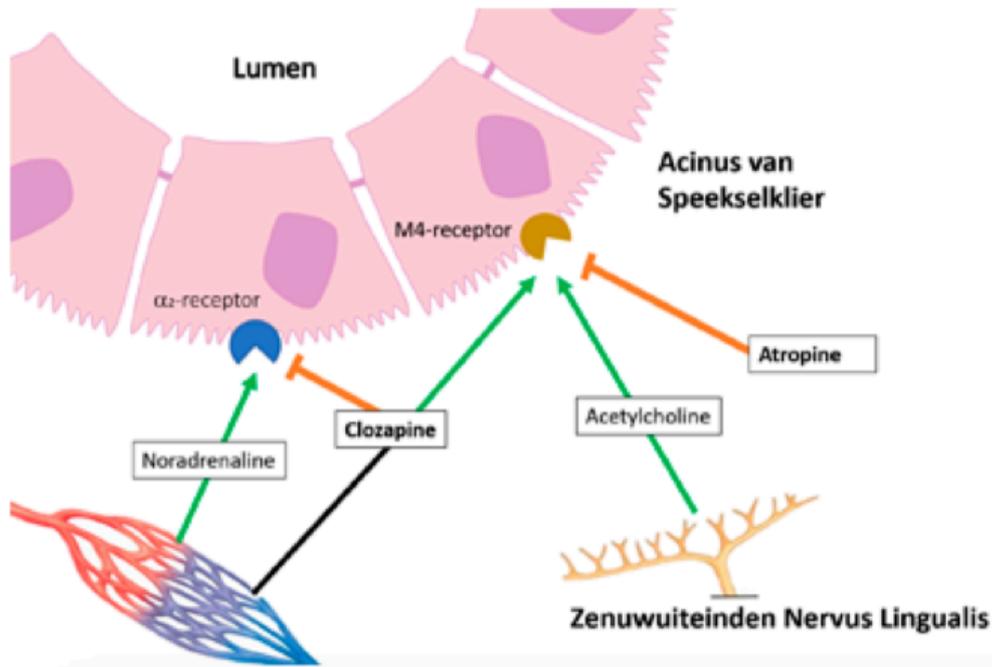


Figure 10 : Représentation schématique de l'action de la clozapine, de l'atropine, de l'acétylcholine et de la noradrénaline sur les glandes salivaires au niveau des récepteurs α_2 et M4 (40)

1.3.2.3 Hypothèse de la diminution du péristaltisme laryngé ou du réflexe de déglutition

Une étude (38) suggère qu'il n'y a pas de différence de production de salive entre les patients sous clozapine et le groupe contrôle : la clozapine interférerait avec la déglutition en bloquant les récepteurs du pharynx ou des muscles responsables du réflexe de déglutition. L'hypersialorrhée nocturne serait le résultat d'un réflexe de déglutition inhibé durant le sommeil.

En 1994, Pearlman montre également une diminution du péristaltisme laryngé. En suivant du baryum marqué avalé par un patient souffrant d'HIC, il remarque la rétention de celui-ci retenu au niveau des sinus piriformes plus longtemps que chez un sujet sain, avant d'être évacué après plusieurs déglutitions volontaires, suggérant une stase salivaire liée à la clozapine (55).

En outre, les neurotransmetteurs majeurs agissant au niveau des centres de la déglutition sont l'acétylcholine, la norépinephrine, la dopamine et la sérotonine. Sachant que la clozapine est antagoniste des récepteurs de tous ces neurotransmetteurs, elle pourrait perturber d'une part les influx qui signalent le remplissage buccal au cerveau, d'autre part ceux des nerfs crâniens qui déclenchent la déglutition (38)

Ainsi, sans modifier la quantité de salive produite, la clozapine perturberait les signaux responsables de la déglutition et favoriserait la stase salivaire.

1.3.3 Évaluation de l'HIC

En psychiatrie, il n'existe pas de recommandations officielles pour l'évaluation de l'hypersialorrhée.

Pourtant, il existe de nombreuses échelles et scores, même si ceux-ci sont créés pour une indication précise : ils sont parfois difficilement extrapolables au patient schizophrène.

En pratique, l'hypersialorrhée est rarement quantifiée : le plus souvent, elle est évaluée subjectivement par le patient et l'équipe soignante au travers de l'impact physique qu'elle a sur la qualité du sommeil, la facilité de déglutition pendant les repas, le fait de retrouver la taie d'oreiller ou les draps trempés au lever.

Mais cette absence de quantification est un frein à l'évaluation de l'efficacité des traitements et explique peut-être en partie le manque de consensus en termes de stratégies de gestion de l'HIC.

Chez les enfants souffrant de paralysie des motoneurones, 3 principales échelles (annexes 2, 3 et 4 respectivement) sont utilisées :

1. *Drooling Impact Scale* (DIS), traduite en français (56), est un questionnaire validé chez les enfants souffrant d'hypersialorrhée par paralysie de muscles faciaux. Chaque item est renseigné sur une échelle visuelle analogique. Elle prend en compte tous les aspects de l'hypersialorrhée mais elle est peu adaptée à l'adulte.
2. *Drooling Rating Scale* (DRS) (57), qui évalue le degré de l'hypersialorrhée de 0 (pas de salivation excessive) à 3 points (salivation continue, linge mouillé, ou utilisation constante de mouchoirs) dans différentes situations (en position assise, debout, au lit, en parlant, en mangeant ou en buvant). Ce score est facile à administrer, mais l'inconvénient majeur est l'absence de prise en compte de l'impact psychosocial sur le patient. Elle n'est pas spécifique à la pédiatrie.
3. *Modified Teacher's Drooling Scale* (mTDS) : elle consiste à noter la sialorrhée par les parents ou les soignants de 1 (aucune anomalie, ne bave jamais) à 9 (hypersialorrhée profuse : vêtements, mains, plateau, objets mouillés fréquemment). Elle est facile à utiliser pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Chez le patient parkinsonien, chez qui une hypersialorrhée est fréquemment retrouvée, l'évaluation de l'hypersialorrhée peut se faire (57,58) :

- De manière objective, par la mesure du volume et du flux salivaire. Mais ces mesures demandent beaucoup de temps, et ne prennent pas en compte l'impact psychosocial de l'hypersialorrhée, qui a une dimension d'autant plus importante en psychiatrie.
- De manière subjective, par des outils développés prenant en compte la qualité de vie du patient et de son entourage :
 - Non spécifiques de la salivation, comme l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) qui comporte un item sur la salivation, la notant de 0 (normale) à 4 (sévère) (annexe 5).
 - Spécifiques de la sialorrhée, recommandées par le *Movement Disorder Society* (MDS) :

1. *Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS)* (annexe 6), largement utilisée dans la maladie de Parkinson. Elle comporte 2 parties : une sur la sévérité (sur 5 points), l'autre sur la fréquence (sur 4 points). Cette échelle a démontré une bonne corrélation avec un autre score, plus difficile à administrer, le « Drooling Quotient » (59). Ce dernier n'est en pratique pas fréquemment utilisé puisque ses conditions de réalisation sont strictes et ne sont pas réunies dans le cas d'un patient agité, ou souffrant de troubles moteurs trop importants. La DSFS a donc été validée comme une mesure rapide et précise. Mais elle ne prend pas en compte l'impact psychosocial du patient.
2. *Drooling Rating Scale (DRS)*, également utilisée chez l'enfant (annexe 3)
3. *Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease (SCS-PD)* (annexe 7): les patients notent chaque question de 0 à 3. Au cours de la semaine précédente, la gravité, la fréquence, la sensation d'inconfort, la prise de parole et la participation sociale sont prises en compte. Cette échelle comprend plusieurs aspects notamment psychosociaux, et elle a été validée par sa corrélation avec les volumes de salive mesurés.

On retrouve dans plusieurs études également la *Nocturnal Hypersalivation Rating Scale (NHRS)*. Il s'agit d'une échelle comportant 5 items permettant de quantifier la gravité de l'hypersialorrhée nocturne. Le score minimal correspond à l'absence d'hypersialorrhée nocturne, le maximal à plus de 3 réveils par nuit.

D'autres scores non spécifiques de l'hypersialorrhée sont parfois utilisés, comme le *Clinical Global Impression of Change (CGI-C)* (annexe 8) dans lequel le patient évalue l'amélioration d'un symptôme après une intervention ou un traitement (60).

Dans certaines études, la tâche de salive sur l'oreiller a été mesurée au réveil (61).

Ainsi, plusieurs de ces échelles pourraient être utilisées dans le cadre de l'HIC : la DRS, la mTDS, la DSFS et l'UPDRS-II sont des mesures objectives n'incluant pas l'aspect social, mais pouvant être utiles pour évaluer l'efficacité d'un traitement, tout comme la CGI-C, non spécifique de l'hypersialorrhée.

Pour une évaluation plus complète permettant de coter l'impact physique et psychologique du patient, la SCS-PD peut être plus adaptée.

1.3.4 Stratégies de gestion de l'HIC

Une fois le diagnostic d'HIC posé, en considérant ces 3 hypothèses quant au mécanisme de l'HIC, une action sur les cibles décrites peut être envisagée pour tenter de diminuer cette sialorrhée (10).

1.3.4.1 Stratégies non pharmacologiques

Avant toute prescription médicamenteuse, l'hypersialorrhée doit être évaluée : selon sa sévérité, des mesures non pharmacologiques peuvent suffire à gérer ce symptôme, c'est pourquoi elles doivent être proposées en première intention (62).

Lorsqu'un traitement pharmacologique est toutefois nécessaire, ces mesures ne doivent pas être écartées car plusieurs études ont démontré leur bénéfice.

Une étude (53) a comparé l'efficacité d'une part d'un traitement pharmacologique seul, d'autre part d'une association de celui-ci à des techniques non pharmacologiques : la gestion de l'effet indésirable était meilleure dans le deuxième cas.

L'éducation thérapeutique du patient vis-à-vis de ces effets indésirables peut aider à apaiser le sentiment de peur et le repli sur soi lié à la stigmatisation, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. Même si certaines de ces techniques ne réduisent pas la sialorrhée, elles peuvent participer à l'acceptation du patient vis-à-vis de ce symptôme.

Différentes techniques peuvent être proposées aux patients afin de favoriser la déglutition :

- Plusieurs études montrent que le fait de mâcher un chewing-gum pendant la journée diminue la sécrétion de salive, comme dans le *case report* de Bourgeois et al. dans lequel l'HIC d'un patient a décré de 60% (63).
- Pour réduire la sensation d'étouffement liée à l'HIC, il peut être conseillé de déglutir volontairement 2 ou 3 fois sans inhaler (par compression des narines) (55).
- Afin d'éviter le risque de fausses routes lors des repas, le fait de baisser la tête pendant la déglutition permet de protéger l'entrée des voies aériennes par abaissement du larynx (figure 13). D'autres conseils peuvent être donnés lors des repas : il est important de ménager une atmosphère calme et une plage horaire étendue afin que le patient ne soit pas stressé, ou encore de fractionner les repas (annexe 9). Les aliments à risque de fausses routes doivent être évités (semoule, fruits à pépins, biscottes ou autres aliments s'émiettant...). Si la mastication est rendue difficile par l'excès de salive, un menu haché peut être plus adéquat. (annexe 9)
- Pour les patients ayant rapporté une sensation d'étouffement nocturne, il peut être conseillé de dormir la tête surélevée par plusieurs oreillers.
- Pour ceux ayant une HIC profuse, le patient peut être maintenu en position de décubitus latéral afin de réduire le risque d'inhalation.
- Une serviette peut être placée sur l'oreiller si la sialorrhée est handicapante la nuit.

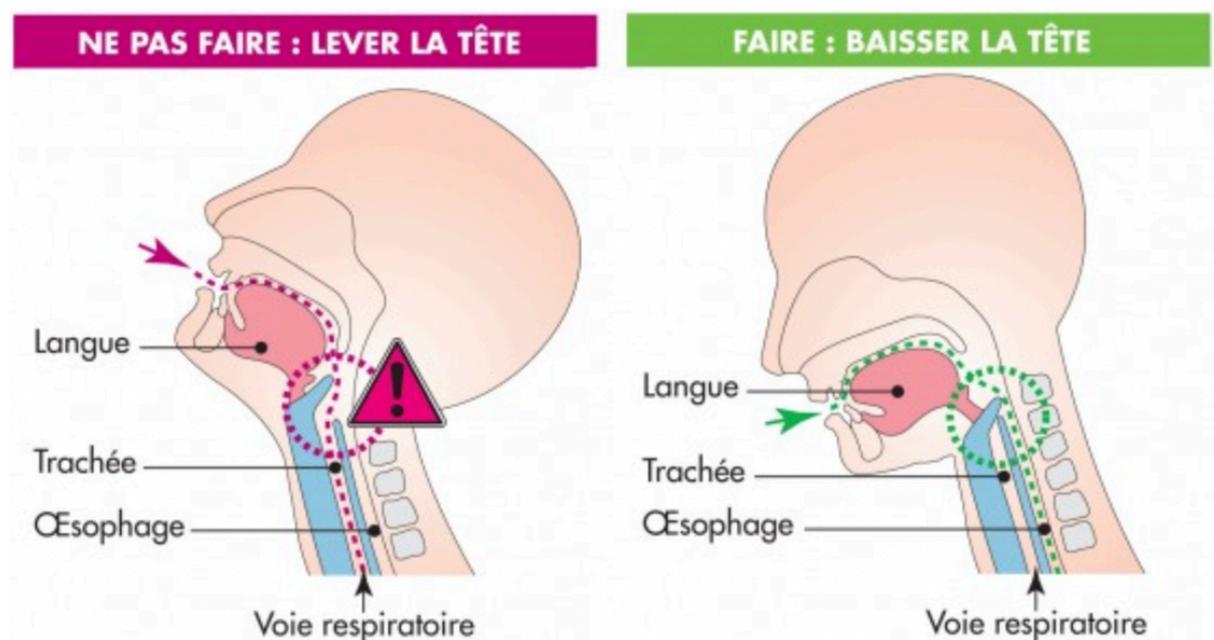


Figure 11 : Protection des voies respiratoires par abaissement de la tête lors de la déglutition (64)

1.3.4.2 Stratégies pharmacologiques liées à la clozapine elle-même

Lors de l'introduction de la clozapine, la titration lente permettrait d'éviter l'apparition d'effets indésirables (65).

Si une HIC apparaît en cours de traitement, une diminution de posologie de la clozapine peut être envisagée mais s'ensuivra une perte d'efficacité. Ceci est à décider en fonction de la clinique et de clozapinémie, qui est un bon indicateur de la fourchette thérapeutique et d'un éventuel surdosage ou sous-dosage.

Cependant, d'autres données suggèrent que l'HIC n'est pas dose-dépendante : une réduction de posologie ne semble donc pas être une option thérapeutique intéressante (42).

1.3.4.3 Stratégies pharmacologiques utilisant d'autres principes actifs

1.3.4.3.1 Hypothèse d'un antagonisme adrénergique sur les récepteurs α_2 : stratégie par les agonistes α_2

1.3.4.3.1.1 La clonidine

La clonidine est un agoniste partiel des récepteurs adrénergiques présynaptiques de type α_2 . Elle a une AMM en France en tant qu'antihypertenseur adréno-lytique à action centrale : son action sur le centre vasomoteur du tronc cérébral provoque une diminution de la résistance périphérique, de la résistance vasculaire rénale, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (66)

En partant du postulat que l'HIC est causée par un blocage des récepteurs α_2 , la clonidine pourrait théoriquement être efficace pour la contrer. Il en est de même pour les substances *clonidine-like* qui ont un profil d'action similaire : la méthyl dopa et la moxonidine, également commercialisées en tant qu'antihypertenseurs centraux.

D'ailleurs, l'utilisation de la clonidine en psychiatrie est en augmentation, dans diverses indications allant du trouble de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) au *Post Traumatic Stress Disorder* (PTSD) en passant par la potomanie (67).

C'est en 1992 que Grabowski est le premier à publier sur l'action bénéfique de la clonidine chez des patients atteints d'HIC ayant reçu de la clonidine par voie transdermique. Sur 4 patients, il observe une nette amélioration de l'hypersialie après quelques jours chez 2 d'entre eux. Un patient présente une efficacité modérée, alors qu'aucun bénéfice n'apparaît chez le dernier. La posologie est d'un patch par semaine, délivrant 0,1 à 0,2 mg par jour de principe actif.

Le patch de clonidine n'étant pas disponible en France, qu'en est-il de la forme orale ? Selon Praharaj (68), les comprimés de clonidine peuvent être administrés au coucher, à raison de 50 à 100 microgrammes (μg) par jour, selon une série de cas de 12 patients souffrant d'HIC, surtout nocturne.

Après 2 semaines, les patients relèvent d'une part le diamètre de la tâche mouillée sur leur oreiller, d'autre part une mesure subjective de l'amélioration de leur sialorrhée :

- La tolérance de la clonidine est bonne : aucun arrêt de traitement, ni effet indésirable n'est observé.
- Sur les 12 patients, 11 perçoivent un effet bénéfique, au moins partiel, sur leur hypersialorrhée. Trois d'entre eux notent une bonne amélioration clinique.

Cependant, un monitoring de la tension artérielle semble primordial puisque des hypotensions orthostatiques peuvent survenir. En effet, la clonidine diminue les taux circulants de noradrénaline (Nad) : c'est cet effet sympatholytique qui diminue la fréquence cardiaque et provoque une vasodilatation.

La clozapine, en tant qu'antagoniste α_1 , peut diminuer les résistances périphériques, faisant chuter la tension artérielle.

Une utilisation concomitante de ces 2 vasodilatateurs conduit donc potentiellement à des hypotensions, voire des chutes.

De plus, sur la base de l'inhibition de la libération de Nad, la clonidine peut théoriquement provoquer ou aggraver une dépression. D'éventuelles variations thymiques doivent donc être attendues.

D'autre part, un cas de thrombopénie asymptomatique est relevé chez un patient souffrant d'HIC traitée par clonidine (69) : chez ce patient recevant 50 μg de clonidine de façon biquotidienne, la résolution de la sialorrhée est spectaculaire. Avant l'introduction de la clonidine, le patient se réveille jusqu'à 5 fois par nuit pour « cracher dans une bouteille » et ses draps sont trempés le matin. Ces « symptômes » disparaissent 2 jours après l'introduction de la clonidine.

Cependant, il apparaît une thrombocytopénie, résolutive à l'arrêt de la clonidine.

S'il paraît difficile d'inculper la clonidine dans cette thrombopénie, d'un point de vue chronologique ou mécanistique, il faut néanmoins rester prudent et prendre en compte ce risque.

En résumé, la clonidine a montré son efficacité dans l'HIC, mais elle impose un monitoring strict de la tension artérielle et un suivi des plaquettes, notamment lors des premières semaines de traitement. Des phénomènes de tolérance peuvent également apparaître, limitant son usage à court terme.

1.3.4.3.2 Hypothèse d'un agonisme muscarinique sur les récepteurs M4 : stratégie par les anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques, par définition, diminuent la concentration de l'acétylcholine au niveau synaptique.

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur activant le système parasympathique (figure 14). Les anticholinergiques, par blocage des récepteurs muscariniques, ont donc une action parasympatholytique.

Les récepteurs muscariniques étant présents dans tous les organes, de nombreux effets indésirables peuvent survenir, selon la pharmacocinétique des médicaments. La figure ci-dessous les met en évidence ; ils peuvent également être déduits de la figure 11.

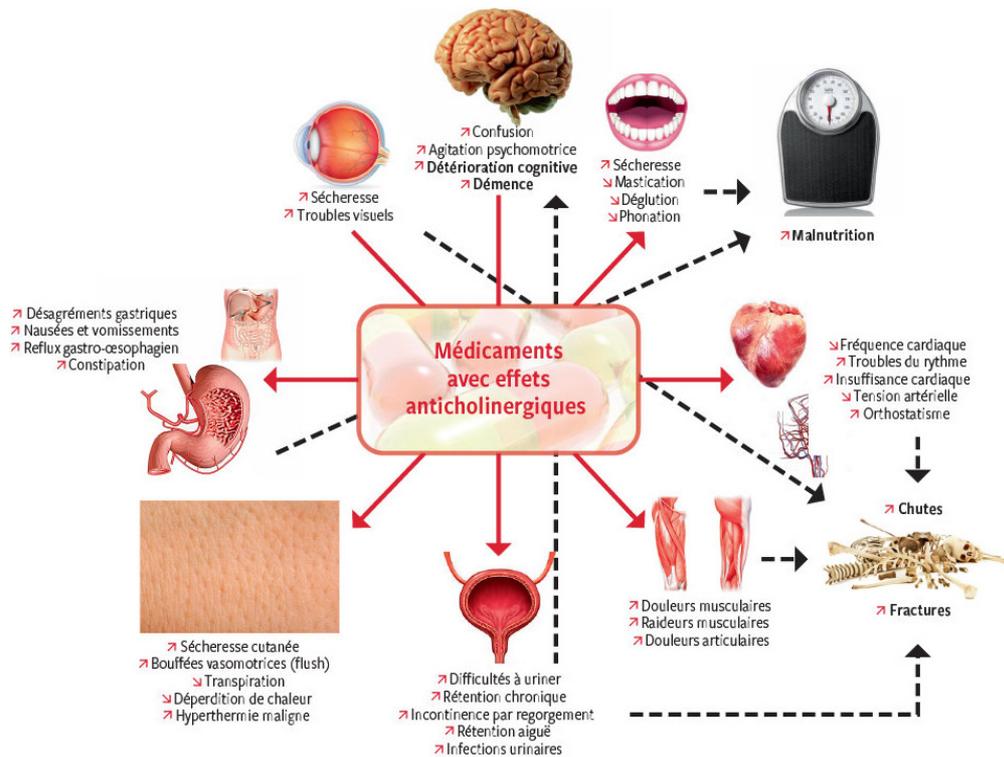


Figure 12 : Les effets indésirables induits par les anticholinergiques, classés par organe (70)

Dans le cas de l'hypersialorrhée, si l'on considère l'hypothèse selon laquelle la clozapine est agoniste des récepteurs muscariniques M4, les anticholinergiques pourraient être efficaces. Ils nous confrontent cependant à une difficulté : comme dit précédemment, la clozapine est très anticholinergique par son action antagoniste sur la plupart des récepteurs muscariniques, provoquant des effets indésirables, notamment à type de constipation, parfois engageant le pronostic vital (71).

Le challenge consiste donc à réduire la concentration d'acétylcholine au niveau des glandes salivaires, tout en épargnant les récepteurs muscariniques du reste de l'organisme, notamment au niveau colique.

1.3.4.3.2.1 L'atropine

L'atropine est extraite de solanacées hallucinogènes : belladone, datura, mandragore, jusquiame. Ce mélange racémique de L-hyoscyamine et D-hyoscyamine est l'anticholinergique par excellence. Il exerce un effet parasympholytique par antagonisme compétitif avec l'acétylcholine sur tous les récepteurs muscariniques, y compris centraux, sans sélectivité (72).

On peut donc imaginer que cette propriété appliquée aux glandes salivaires, largement innervées par le système parasymphatique, soit bénéfique dans l'hypersialorrhée.

Un *case report* (73) décrit une femme de 44 ans souffrant d'HIC résistante à la diminution de posologie de clozapine. L'administration d'une à 2 gouttes de collyre d'atropine 1% par voie sublinguale chaque matin, montre une nette réduction de l'HIC, perdurant sur toute la journée.

Santana et al. décrivent une résolution de l'HIC chez 3 patients avec 1 à 3 gouttes d'atropine 1% en sublingual, générant une amélioration de la qualité du sommeil, de l'adhésion à la clozapine, sans aucun signalement d'effet secondaire anticholinergique.

Un patient présente une xérostomie lorsque cette posologie est dépassée, c'est-à-dire avec 3 gouttes au coucher (40).

Un autre article rapporte le cas d'un patient souffrant d'HIC résistante à la scopolamine traité par atropine (74).

En effet, malgré la butylscopolamine prescrite par voie orale (forme non commercialisée en France), cet homme de 46 ans, souffrant d'une élocution altérée par sa salivation abondante, ne peut bénéficier de la titration prévue de clozapine. Il n'est donc pas stabilisé sur le plan psychiatrique, avec un effet indésirable handicapant.

Un traitement local par une solution d'atropine 1% par voie sublinguale est donc instauré, à raison d'une goutte 3 fois par jour : la salivation se normalise instantanément, permettant d'augmenter les doses de clozapine. La butylscopolamine est conservée mais réduite de 2/3. L'hypersialorrhée ne récidive pas après l'arrêt du traitement correcteur 7 jours après.

Plus globalement, une revue systématique (40) compile les données de 13 études (allant de 1991 à 2018) avec celles de leur centre hospitalo-universitaire en Belgique. Au total, 91 patients souffrant d'hypersialorrhée, clozapine-induite pour 24 d'entre eux, sont recensés : parmi eux, 21 patients (soit 87,5% d'entre eux) voient leur symptôme résolu après administration sublinguale d'atropine à raison d'une à 4 gouttes par jour, en une à deux prises. Outre les propriétés de la molécule, son administration locale (sublinguale) semble être un atout majeur : en effet, par voie systémique, l'atropine pourrait avoir des propriétés anticholinergiques additives à celles de la clozapine, aggravant les effets de ce type, notamment la constipation, la rétention urinaire ou l'arythmie cardiaque, dont peuvent déjà souffrir les patients concernés. Aucun effet indésirable de ce type n'a été rapporté, même dans un cas de surdosage accidentel, ce qui suggère que le passage systémique de l'atropine est négligeable : elle exerce son effet bénéfique localement, bloquant préférentiellement les récepteurs muscariniques du système salivaire.

Il faut cependant noter que la durée d'action de l'atropine administrée par voie sublinguale est approximativement la même que celle par voie orale ou intramusculaire, soit d'environ 4h, ce qui peut expliquer chez certains patients une hypersialorrhée de fin de dose, en fin de nuit en cas d'administration au coucher (75).

De surcroît, les auteurs mettent en garde contre le risque de surdosage ou d'administration par voie ophtalmique ayant eu lieu accidentellement : en effet, certains parents font part de difficultés à administrer la posologie prescrite à leur enfant.

Un patient désorganisé s'administre quant à lui la totalité du flacon par voie sublinguale (heureusement, sans conséquence systémique).

Même en établissement de santé, certains personnels distraits pourraient administrer le collyre par voie ophtalmique, et il est montré qu'un surdosage est plus à même de se produire par voie ophtalmique que par voie nasale notamment.

En effet, un cas d'administration accidentelle par voie ophtalmique a lieu : une mydriase apparaît, durant 5 jours. Le patient rapporte une vision floue durant cette période, mais aucun autre effet n'est relevé (75).

Cette revue, tout comme une autre revue allemande (76), conclut que l'utilisation de l'atropine par voie sublinguale est sans danger et efficace, suggérant ce traitement en première intention dans l'HIC, à une posologie limitée à 2 gouttes de collyre d'atropine 1% de façon biquotidienne (même si la pharmacocinétique suggérerait trois administrations par jour, compte tenu de sa courte demi-vie, pour éviter un éventuel effet « fin de dose »).

Une mise en garde est faite contre le surdosage accidentel, notamment par voie ophtalmique.

En résumé, cette méthode très peu coûteuse permet de soulager rapidement les patients atteints d'HIC (délai d'action d'environ 15 minutes) en exerçant une action locale et ciblée sans effet systémique décrit. Toutefois, sa forme pharmaceutique peu adaptée ne permet pas d'assurer un respect strict de la posologie et de la voie d'administration prescrites, et il est noté chez plusieurs patients une hypersialorrhée de fin de dose à cause de sa courte demi-vie.

1.3.4.3.2.2 La scopolamine

La scopolamine est un alcaloïde issue de *Datura stramonium* L., une plante sauvage de la famille des Solanacées qui renferme également de l'atropine.

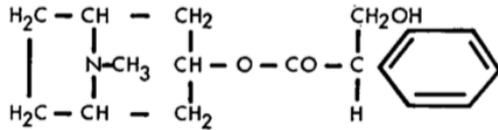


Figure 13 : *Datura stramonium* L. : illustration botanique à gauche, photo à droite (72)

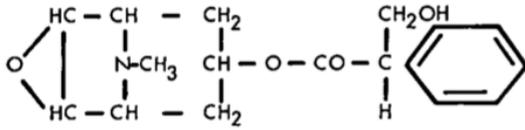
L'extrait de cette plante voit son usage détourné, notamment en Colombie où il est communément appelé « burundanga ». En Europe, il est connu sous le nom de « drogue du voleur » ou « souffle du diable », par son mode de soumission chimique via une inhalation de quelques secondes à l'insu de la victime. Une très faible dose provoque une amnésie antérograde et des hallucinations ; cette substance est utilisée par certains escrocs afin de soutirer de l'argent ou des biens à leurs victimes (77,78).

Elle aurait même été utilisée comme sérum de vérité par les nazis durant la Seconde Guerre mondiale (77).

La scopolamine, ou L-hyoscine, est en effet une molécule antagoniste puissant des récepteurs muscariniques sans sélectivité, tout comme l'atropine. Elle est structurellement proche de l'atropine, comme on peut le voir sur l'image ci-dessous : ses propriétés y sont ainsi superposables, mais sa pharmacocinétique et donc son profil de tolérance peuvent légèrement différer.



DL-HYOSCYAMINE (Atropine)



L-HYOSCINE (Scopolamine)

Figure 14 : Structures chimiques de l'atropine et de la scopolamine (42)

Son sel de butylbromure est utilisé en tant qu'antispasmodique et commercialisé uniquement sous forme injectable en France. En effet, son action parasympholytique est mise à profit dans cette indication en créant une réduction des contractions des muscles lisses du tractus gastro-intestinal, pouvant aller jusqu'à une akinésie colique. Sa structure en ammonium quaternaire empêche son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) : ce sel est dépourvu d'effets anticholinergiques centraux (42). Cette forme pharmaceutique ne permet pas son utilisation régulière dans les cas d'hypersialorrhées.

Également commercialisée en France sous forme de dispositif transdermique, la scopolamine est indiquée dans la « prévention du mal des transports et dans le traitement des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires en soins palliatifs ». C'est un ammonium tertiaire qui atteint la circulation générale et traverse la BHE (79) : peu de données sur la distribution de la scopolamine sont disponibles, mais le médicament est bien distribué et atteint le système nerveux central. Dans les indications de l'AMM, le dispositif doit être appliqué « derrière l'oreille à un endroit sec, sain et dépourvu de cheveux ».

Elle est largement distribuée dans l'organisme et agit sur tous les récepteurs muscariniques qu'elle rencontre.

Ainsi, l'hyoscine peut provoquer un large éventail d'effets secondaires : somnolence, étourdissements et akinésie colique, cette dernière pouvant être un effet indésirable fatal de la clozapine. De plus, les déficits cognitifs déjà présents dans la schizophrénie peuvent être exacerbés (troubles de la mémoire visuelle et verbale, hallucinations) (42).

L'action de scopolamine sur les glandes salivaires semble être plus puissante que celle de l'atropine. Son administration orale étant suivie d'un pic plasmatique important, les effets indésirables anticholinergiques systémiques importants ne permettent pas cette voie d'administration (80).

Administrée via un dispositif transdermique, la vitesse de délivrance du principe actif, même si plus élevée les 24 premières heures suivant la pose du dispositif transdermique, est constante avec une cinétique d'ordre 0, évitant ainsi le pic plasmatique retrouvé avec la voie orale, donc le risque de surdosage.

Chez un patient atteint de sclérose amyotrophique latérale, l'application d'un patch en position rétro-auriculaire permet de soulager le patient de son hypersialorrhée. Cependant, des effets indésirables atropiniques, notamment centraux (sédation, confusion, hallucinations) peuvent survenir, nécessitant une étroite surveillance (80).

Le *case report* (43) d'une patiente de 25 ans souffrant d'une schizophrénie chimio-résistante

témoigne d'une hypersialorrhée nocturne invalidante dès l'instauration de clozapine. Cette HIC s'aggrave avec l'augmentation de dose de clozapine, et une constipation a nécessité la consommation quotidienne de laxatifs. L'HIC la réveille plusieurs fois par nuit, et son oreiller et ses draps sont trempés au réveil. Une préparation hospitalière de scopolamine hydrobromide 5% est réalisée et appliquée quotidiennement au niveau rétro-auriculaire, à raison d'environ 0,2 grammes de chaque côté. L'HIC est considérablement réduite au bout de 6 jours, ce qui permet d'augmenter la dose de clozapine et de contrôler sa pathologie psychiatrique sans réveils nocturnes.

Cependant, une apparition de nausées et d'anorexie conduisent à l'interruption du traitement par scopolamine, compte tenu de son potentiel anticholinergique. Finalement, après une recrudescence de l'hypersialorrhée et des effets indésirables toujours présents, la clozapine est arrêtée.

Le sel utilisé dans ce *case report* est l'hydrobromide : il traverse la BHE, ce qui explique son indication dans la prévention des vomissements. Il est donc peu probable qu'il ait été responsable des nausées chez cette patiente (81).

La scopolamine par voie transdermique semble efficace pour traiter l'hypersialorrhée.

Cependant, de nombreux cas de confusion mentale sévère, parfois associée à des hallucinations sont décrits dans la littérature suite à l'application d'un dispositif transdermique de scopolamine (82–84).

Des effets visuels y sont également décrits chez des enfants ayant de la scopolamine par voie transdermique pour une hypersialorrhée ; leur vision de près se dégrade, puis se normalise après le retrait du patch.

1.3.4.3.2.3 L'ipratropium

L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique utilisé par voie inhalée. Il entraîne un effet parasympatholytique par antagonisme muscarinique.

Plusieurs formes pharmaceutiques sont commercialisées : le spray nasal, l'aérosol-doseur (flacon pressurisé), la solution pour nébuliseur en récipient unidose, ce dernier étant un médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie (85).

Certaines études suggèrent d'utiliser la solution pour nébuliseur par voie sublinguale afin que l'effet anticholinergique se manifeste localement, au niveau des glandes salivaires, pour réduire l'hypersialorrhée.

Contrairement aux deux dernières, il ne traverse que de manière négligeable la BHE (86) : le risque d'effet anticholinergique central est donc quasi-inexistant, même si une part du produit passe en systémique.

Selon Tessier et al (40), l'ipratropium a montré une efficacité comparable à celle de l'atropine, avec l'avantage d'être plus facilement reproductible en terme de dose administrée, et d'avoir une durée d'action plus longue, évitant l'effet « fin de dose » que l'on peut retrouver avec l'atropine. L'inconvénient réside principalement au niveau du goût désagréable du produit.

En effet, la monographie de l'ipratropium décrit « une substance cristalline blanche au goût amer » (87).

A Toronto, une étude randomisée en double aveugle est menée chez 17 patients souffrant d'hypersialorrhée induite par la maladie de Parkinson en *cross-over* (88) : pendant 2 semaines, chaque patient reçoit un flacon pulvérisateur soit de placebo, soit d'ipratropium, qu'il peut s'auto-administrer à raison d'une à deux pulvérisations (soit 21 à 42 µg de bromure d'ipratropium), jusqu'à 4 fois par jour. Après une période de *wash-out* d'une semaine, l'expérience est renouvelée en *cross-over*, chaque patient étant ainsi son propre témoin.

Si aucun effet indésirable n'est enregistré, aucune différence significative n'en ressort : ni de façon objective avec la mesure de production salivaire, ni de façon subjective avec un questionnaire rempli par les patients sur l'amélioration de leur hypersialorrhée.

Une étude randomisée en double aveugle évalue l'efficacité de l'ipratropium chez 20 patients atteints d'HIC (89). Les auteurs comparent la réponse de chaque sujet de l'ipratropium à celle d'un placebo, sur deux périodes de *cross-over* d'une durée de 2 semaines séparées d'une période de *wash-out* d'environ 10 jours. Notons que la demi-vie de l'ipratropium est de l'ordre de 3,5h (87) : son élimination de l'organisme est considérée comme totale au bout de 7 demi-vies, soit 24,5h.

Un score d'hypersialorrhée, le *Toronto Nocturnal Hypersalivation Scale* (TNHS), et deux scores non spécifiques de ce symptôme, le *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S) et le *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I) sont utilisés.

Aucune différence significative n'est observée avec ces échelles.

D'autre part, le RCP de l'ipratropium mentionne que « La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire».

Selon les patients, l'administration sublinguale peut s'avérer compliquée puisqu'elle nécessite de ne pas déglutir le produit. Si l'ipratropium passe dans le tractus digestif, jusqu'à 30% de la dose peut ainsi se retrouver dans la circulation générale et additionner ses effets atropiniques à ceux de la clozapine, aggravant notamment la constipation iatrogène (86).

En résumé, l'utilisation de la solution pour inhalation d'ipratropium par voie sublinguale n'a pas montré de résultat bénéfique dans l'hypersialorrhée, même si l'on peut souligner le manque de puissance des études citées.

1.3.4.3.2.4 L'amitryptiline

L'amitryptiline est un antidépresseur tricyclique aminé qui inhibe la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, facilitant leur transmission synaptique.

Elle a également des propriétés anticholinergique puissantes, centrales et périphériques, à l'origine d'effets indésirables, mais également thérapeutiques, notamment dans l'énurésie chez l'enfant. En effet, l'amitryptiline a un score AIS égal à 3 (90), soit aussi élevé que celui de la clozapine.

De plus, elle est antagoniste des récepteurs histaminiques, ce qui lui confère un effet sédatif. Il est d'ailleurs recommandé d'être prudent, d'après le RCP de l'amitryptiline, lors de son association avec des médicaments sédatifs, atropiniques et abaissant le seuil épileptogène ; trois caractéristiques retrouvées également chez la clozapine.

Il faut également noter que les propriétés adrénolytiques de l'amitryptiline peuvent être à l'origine d'une hypotension orthostatique (91).

Une étude de 1991 (92) rapporte 4 cas d'HIC très invalidante, résistante aux antiparkinsoniens.

L'effet anticholinergique de ces derniers étant insuffisant, l'amitryptiline est proposée à une posologie de 75 à 100 mg par jour. L'amélioration de la sialorrhée est marquée et durable chez ces 4 patients, sans que les symptômes psychotiques soient exacerbés.

Une étude russe (93) incluant 10 patients souffrant d'hypersialorrhée induite par un trouble neurodégénératif compare l'efficacité de la toxine botulique A à celle de l'amitryptiline.

Les deux traitements diminuent la production salivaire de manière comparable.

Sur les 5 patients recevant l'amitryptiline à une dose de 50 mg par jour, 3 d'entre eux manifestent des effets indésirables : constipation, troubles de l'accommodation, xérostomie,

sédation et troubles de la concentration. Ces effets témoignent du caractère *atropine-like* de l'amitryptiline.

Deux autres *case reports* montrent un effet bénéfique de l'amitryptiline à faible, voire très faible dose :

- L'un (94) rapporte le cas d'un patient de 35 ans souffrant à la fois d'HIC, surtout nocturne, et d'énurésie depuis l'instauration de clozapine. Afin de juguler ces 2 symptômes, l'amitryptiline est introduite à la dose de 25 mg par jour : une résolution rapide et complète de l'énurésie et de l'hypersialorrhée diurne est observée ; l'hypersialorrhée nocturne est améliorée, mais pas totalement résolue.
- Un autre cas (95) décrit une résolution complète en 3 jours d'une HIC grâce à la prescription de 10 mg par jour d'amitryptiline. Aucun effet indésirable n'est observé.

Finalement, il semble peu judicieux d'associer ces deux molécules à la charge anticholinergique élevée, notamment à cause du risque d'effets systémiques graves. Cependant, chez des patients souffrant à la fois d'énurésie et d'hypersialorrhée liées à la clozapine, une très faible dose d'amitryptiline pourrait être une option intéressante afin de résoudre ces deux effets indésirables. Cette alternative pourrait éviter la prescription de deux molécules anticholinergiques supplémentaires, soit une pour chaque symptôme.

1.3.4.3.2.5 Le trihexyphénidyle

Les antipsychotiques, comme expliqué précédemment, peuvent être pourvoyeurs de syndromes pseudo-parkinsoniens. Dans cette indication, deux correcteurs anticholinergiques ont une AMM en France : le trihexyphénidyle et la tropatépine.

Leur potentiel anticholinergique central et périphérique estompe les dyskinésies, c'est pourquoi ils sont souvent prescrits aux patients sous antipsychotiques de première génération notamment.

Il n'y a pas de réel intérêt à associer ces correcteurs à la clozapine, elle-même très anticholinergique donc très peu pourvoyeuse de syndrome extrapyramidal, voire même protectrice vis-à-vis de celui-ci.

Cependant, chez certains patients à la fois sous clozapine et neuroleptique typique, des dyskinésies peuvent nécessiter la prescription d'un correcteur anticholinergique.

Le trihexyphénidyle pourrait-il, par son action antagoniste muscarinique, être bénéfique sur l'HIC ?

Nous ne parlerons pas de la tropatépine, pour laquelle aucune étude n'est recensée sur Pub Med dans l'hypersialorrhée.

Le cas d'un patient de 21 ans (96) à New Delhi décrit une hypersialorrhée (surtout nocturne, mais également diurne) et une énurésie nocturne quotidienne induites par la clozapine. Ce patient est traité par 350 mg de clozapine par jour répartis en deux prises, ainsi que du clonazépam. L'arrêt de ce dernier n'est d'aucun bénéfice sur les 2 symptômes décrits.

L'introduction d'amitryptiline (25 mg puis 50 mg par jour) est sans succès, le patient se plaignant de sédation et de vertiges importants.

Le trihexyphénidyle est finalement prescrit à la dose de 6 mg par jour : l'énurésie et l'hypersialorrhée diurne sont alors enrayerées ; la nuit, l'hypersialorrhée est considérablement améliorée. Aucun effet indésirable n'est rapporté par le patient ou l'équipe soignante.

Une étude suisse ouverte (97) incluant 14 patients souffrant d'HIC met aussi en évidence l'effet bénéfique du trihexyphénidyle sur cette hypersialorrhée, mais à dose plus élevée, soit à une moyenne de 10,7 mg par jour.

La sialorrhée, évaluée par l'échelle NHRS, est réduite de 44% en moyenne, au 12^e jour de traitement.

La taille de l'échantillon semble insuffisante pour conclure à l'efficacité du trihexyphénidyle ; de plus, les effets indésirables ne sont pas mentionnés dans cette étude.

C'est ce que montre le cas d'un enfant de 8 ans (98) traité par trihexyphénidyle pour diminuer une hypersialorrhée induite par une paralysie cérébrale. Cet enfant souffre d'hypomotilité colique chronique. Après augmentation de la dose de trihexyphénidyle à 15 mg par jour en 3 prises, il développe un syndrome d'Olgivie, c'est-à-dire une pseudo-obstruction du côlon aigüe. Cet effet indésirable grave nécessite une laparotomie et une iléostomie d'urgence.

Comme l'illustre bien le dernier cas, il est fortement recommandé aux prescripteurs d'être prudents lors de la prescription de trihexyphénidyle chez des patients ayant une motilité colique diminuée.

1.3.4.3.2.6 Autres anticholinergiques

D'autres anticholinergiques sont mentionnés dans la littérature, mais peu de données sont disponibles.

- L'oxybutynine, antispasmodique urinaire grâce à ses propriétés anticholinergiques. Un seul *case report* (99) montre un effet bénéfique sur l'HIC chez une patiente désirant arrêter son traitement antipsychotique à cause de son importante sialorrhée. Le trospium, autre antispasmodique à visée urinaire, n'est pas étudié.

- La pirenzépine, qui n'est plus commercialisée en France.
- Le bipéridène, à l'instar du trihexyphénidyle, indiqué dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Son efficacité est comparée, dans une étude randomisée en double aveugle, à celle du glycopyrrolate non commercialisé en France (100). A l'issue de cette étude, le bipéridène n'est pas retenu comme option thérapeutique dans l'HIC, étant efficace mais causant plus d'effets négatifs sur les fonctions cognitives que l'autre médicament.

1.3.4.3.3 Hypothèse d'une diminution du péristaltisme laryngé ou du réflexe de déglutition : réduction posologique des benzodiazépines associées

En prenant en compte l'hypothèse d'une inhibition du réflexe de déglutition, les benzodiazépines (BZD), pourraient aggraver ce phénomène par leurs propriétés myorelaxantes et sédatives.

Au même titre que les neuroleptiques, les BZD présentent un risque dose-dépendant d'hypersialorrhée (101).

Des expériences montrent que l'administration systémique de diazépam inhibe le réflexe de déglutition provoqué par stimulation mécanique, chimique ou électrique, chez des rats (102).

Une association de BZD à la clozapine serait donc à même d'augmenter la sialorrhée. Le cas échéant, la diminution de la posologie, voire le sevrage progressif des BZD pourrait être bénéfique dans la gestion de l'effet indésirable.

De surcroît, le RCP de la clozapine invite à la prudence quant à cette association : « Une hypotension orthostatique, avec ou sans syncopes peut survenir. Rarement le collapsus circulatoire peut être sévère et être accompagné d'un arrêt cardiaque et/ou respiratoire. Ces manifestations sont davantage susceptibles de se produire en cas de co-administration d'une benzodiazépine » (9).

Pourtant, en pratique, les BZD sont souvent associées à la clozapine. Une étude rétrospective ayant lieu dans un établissement spécialisé en psychiatrie analyse les dossiers de 152 patients traités par clozapine et BZD : aucun décès n'est survenu (65).

D'autres études rapportent plusieurs cas de collapsus, de perte de connaissance et d'arrêts cardio-respiratoires dont deux à l'issue fatale (tableau 3).

Le mécanisme de cette interaction potentiellement mortelle n'est pas élucidé : il pourrait s'agir d'une augmentation de la clozapinémie induite par les BZD, la clozapine étant elle-même responsable d'hypotensions sévères dans de rares cas (103).

Tableau 3 : Synthèse des cas publiés d'effets indésirables chez des patients traités par une association de clozapine et de benzodiazépines (45)

Table 1. Summary of case reports involving adverse events in patients receiving concomitant clozapine and benzodiazepines					
<i>Publication</i>	<i>Age</i>	<i>Gender</i>	<i>Drug combination*</i>	<i>Event</i>	<i>Outcome</i>
Borentain et al. 2002 ⁴	28	M	Clonazepam + CLZ	Collapse and loss of consciousness	Recovered
Grohmann et al. 1989 ⁵	37	M	Oxazepam + CLZ	Cardiac arrest	Death
	29	M	Flurazepam + CLZ	Unconsciousness	Recovered
	34	F	Lorazepam + CLZ	Collapse and respiratory arrest	Recovered
	41	M	Diazepam, clobazam, lorazepam + CLZ	Toxic delirium and respiratory arrest	Recovered
	52	M	Diazepam + CLZ	Collapse and loss of consciousness	Recovered
Klimke and Klieser 1994 ⁶	43	M	Lorazepam, flunitrazepam + CLZ	Respiratory arrest	Death
Cobb et al. 1991 ⁷	33	F	CLZ + lorazepam	Unresponsive to verbal stimuli	Recovered
	48	M	CLZ + lorazepam	Ataxic and lethargic	Recovered

**Drugs listed in the order in which they were initiated; CLZ: clozapine*

Les benzodiazépines doivent donc être utilisées avec prudence chez les sujets traités par clozapine, et leur diminution posologique pourrait théoriquement être bénéfique dans la réduction de l'hypersialorrhée.

Cela semble être une piste intéressante en première intention, avant d'alourdir la prescription des patients souffrant d'HIC.

1.3.4.3.4 Autres mécanismes d'action

1.3.4.3.4.1 Les dérivés du benzamide

Différentes études mettent en évidence un effet bénéfique sur l'hypersialorrhée des dérivés du benzamide : amisulpride, sulpiride, moclobémide ou métoclopramide (62,104).

Nous détaillerons l'amisulpride et le métoclopramide, les plus représentés dans la littérature.

- ❖ L'amisulpride est un membre de la famille des benzamides, comme le montre la figure ci-dessous (figure 15). C'est un antagoniste puissant sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

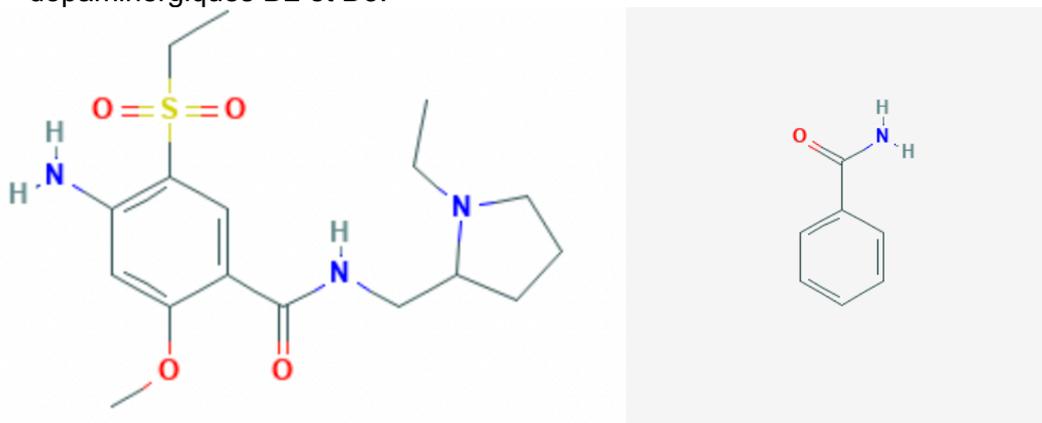


Figure 15 : Structures chimiques de l'amisulpride (à gauche) et du noyau benzamide (à droite) (105)

Dans une étude croisée en double aveugle, 20 patients sont randomisés d'une part dans le groupe amisulpride, d'autre part dans le groupe placebo.

Les doses journalières d'amisulpride vont de 100 à 400 milligrammes par jour (mg/j).

Rappelons que la dose recommandée dans le traitement de la schizophrénie varie de 400 à 800 mg/j ; des doses conséquentes sont donc utilisées.

Sur l'échelle choisie, la NHRs, la diminution de la sialorrhée est significative dans le groupe actif.

Selon la CGI-C, également utilisée, les patients ne jugent pas l'amisulpride bénéfique sur leur hypersialorrhée.

Les auteurs précisent que ce traitement doit être accompagné d'une surveillance biologique du taux sanguin de prolactine, qui est significativement accru chez 95% des patients.

La clozapine n'étant pas pourvoyeuse d'hyperprolactinémie (9), ce n'est pas un risque additif mais il est à prendre en compte.

Praharaj et al. (61) rapportent le cas d'un patient de 55 ans souffrant d'HIC. Selon l'échelle DSFS, le score de sévérité est égal à celui de fréquence de l'HIC, soit 4/5.

L'amisulpride est ajouté à la dose initiale de 50 mg/j, titré sur 2 semaines jusqu'à 150 mg/j.

A cette dose, une amélioration importante de la sialorrhée survient avec un DSFS chutant à 2 pour les 2 paramètres (fréquence et sévérité).

Il est noté un changement dans le comportement du patient lors des prises de clozapine avec une persécution moins marquée.

Cette amélioration du comportement du patient, en plus d'être liée à la gestion d'un effet indésirable gênant, s'explique potentiellement par l'addition des effets antipsychotiques de la clozapine et de l'amisulpride.

En effet, une revue de la littérature (106) suggère que le traitement concomitant par clozapine et amisulpride serait un enrichissement de l'arsenal thérapeutique dans les cas de schizophrénies résistantes. Ceci permettrait de gérer au mieux les symptômes positifs et négatifs de la pathologie, à des doses moindres de clozapine, réduisant les effets indésirables.

En regardant de plus près, après sensibilisation de glandes submandibulaires de rat par dénervation parasympathique, la quantité de salive émise est mesurée en la collectant dans des flacons pré-pesés (figure 16).

Pour s'affranchir de l'éventuel effet des catécholamines, l'expérience est faite en présence d'antagoniste des récepteurs alpha- et bêta-adrénrgiques (respectivement la phentolamine et le propranolol) (107).

Quinze minutes après une sécrétion salivaire induite par un bolus de clozapine par voie intraveineuse (IV) à raison de 3 mg/kg, l'amisulpride est administrée en IV à doses croissantes jusqu'à 55 mg/kg (n=7).

Cela n'a aucun effet significatif sur le débit de sécrétion des glandes, comparé à celui des rats recevant, au lieu de l'amisulpride, uniquement le véhicule en IV (n=5).

La diminution jusqu'à un plateau a toutefois semblé légèrement plus prononcée dans le groupe amisulpride.

La même expérience est conduite avec de l'atropine au lieu de l'amisulpride ; l'écoulement de salive a été supprimé, ce qui constitue un bon témoin positif de l'expérience.

Ce modèle expérimental ne permet donc pas de mettre en évidence un effet anti-sécrétoire de l'amisulpride sur les glandes salivaires.

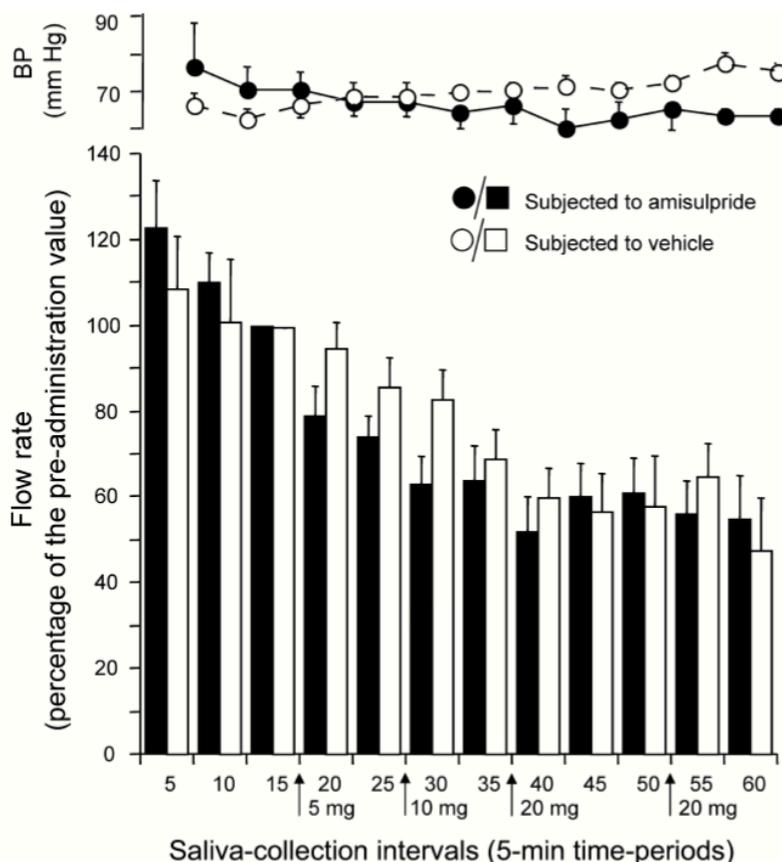


Figure 16 : Effet de l'amisulpride, comparé à celui d'un véhicule seul, sur le flux salivaire après induction d'une hypersalivation par la clozapine par voie IV.

Une autre étude des mêmes auteurs (107) évalue la réponse des glandes salivaires, après stimulation parasympathique, à des doses croissantes d'amisulpride.

Comme le montre la figure suivante (figure 17), le flux salivaire paraît plus élevé que le niveau basal (colonne vide) en présence d'amisulpride. En comparant par paire les résultats de la sécrétion salivaire avec amisulpride avec ceux en présence du véhicule (témoin négatif), ils concluent que la réponse salivaire augmente en présence d'amisulpride, sans que le véhicule n'ait d'effet significatif.

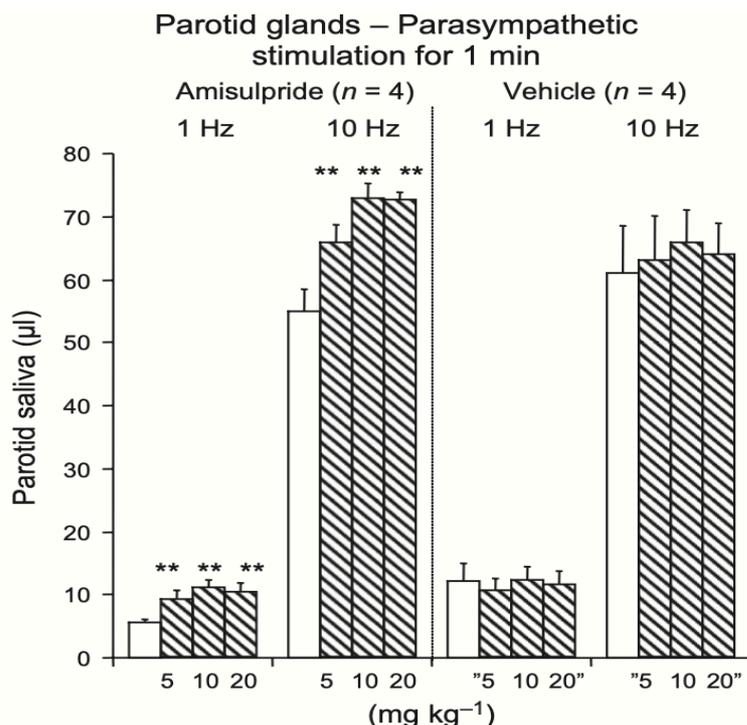


Figure 17 : Sécrétion salivaire de la glande parotide en réponse à une stimulation parasympathique aux fréquences de 1 et 10 Hz pendant 1 minute dans un groupe de 4 rats en présence d'amisulpride à doses croissantes, et dans un autre groupe de 4 rats en présence d'un véhicule. Les colonnes vides indiquent les valeurs de pré-administration.

En partant du constat que l'amisulpride pouvait diminuer l'hypersialorrhée clozapine-induite, une autre étude (108) est menée sur des glandes salivaires de rats afin d'en déterminer le mécanisme.

De façon inattendue, ils s'aperçoivent que l'amisulpride a au contraire la capacité de potentialiser la sécrétion salivaire ayant lieu suite à un stimulus (acide déposé sur la langue, stimulation électrique parasympathique ou administration de métacholine, un agoniste muscarinique).

Premièrement, afin de bloquer les récepteurs muscariniques et α - et β -adrénergiques, les cellules sont exposées respectivement à de l'atropine, de la phentolamine et du propranolol.

En microscopie électronique à transmission (MET), après exposition *in vitro* des acini à l'amisulpride, ceux-ci montrent une concentration élevée en granules de sécrétion, en plein processus d'ancrage à la membrane cellulaire en vue de leur exocytose, comme en témoigne la figure ci-dessous (figure 18).

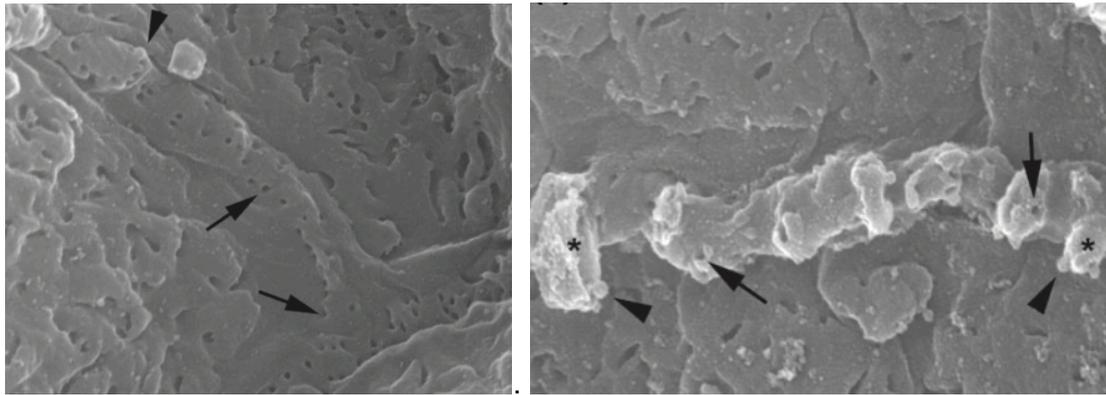


Figure 18 : Membrane du côté intracytoplasmique. A gauche, le témoin négatif. A droite, un acinus après exposition à l'amisulpride (108)

Les flèches mettent en évidence les microvillosités (reflétant le réarrangement du cytosquelette lié à l'exocytose), les triangles montrent des microbuds (reflétant les membranes de recyclage). Les astérisques représentent des protubérances (témoignant de l'ancrage des granules à la membrane).

Les mêmes caractéristiques ressortent sur les acini après ce type d'expérimentation *in vivo*.

L'amisulpride mettrait donc les cellules glandulaires dans un état de préparation à la sécrétion de salive, sans induire une réelle sécrétion à elle-seule.

Ils suggèrent ainsi que l'amisulpride serait une option intéressante en potentialisation du traitement de la xérostomie.

La littérature est donc très contradictoire sur l'amisulpride dans le traitement de l'hypersialorrhée.

- ❖ Le métoclopramide est un benzamide substitué, comme le montre sa structure chimique ci-dessous (figure 19)(109). Il a des effets gastroprokinétiques et antiémétiques. Par antagonisme dopaminergique sur les récepteurs D2 particulièrement, il bloque l'effet de relaxation du muscle lisse gastro-intestinal. Cette diminution de dopamine au niveau du tube digestif améliore la réponse du muscle lisse à la stimulation cholinergique : la vidange gastrique est accélérée.

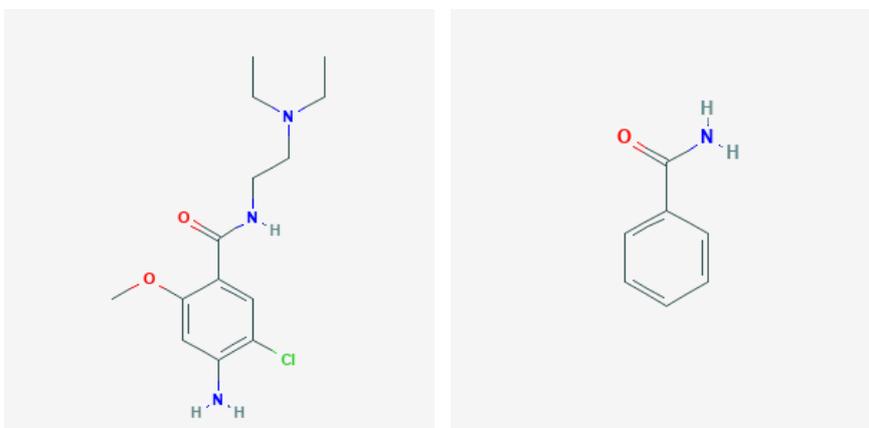


Figure 19 : Structure chimique du métoclopramide (à gauche) comparée à celle d'un noyau benzamide (à droite) (90)

Une étude randomisée en double aveugle (21) incluant 58 patients souffrant d'HIC, évalue l'efficacité du métoclopramide sur leur hypersialorrhée.

Pendant une semaine, les patients sont traités par 10 mg/j de métoclopramide ou de placebo. Les patients, sans amélioration au bout de la première semaine, ont vu leur dose doublée, voire triplée la semaine suivante.

Au bout de 3 semaines, l'évaluation est réalisée :

- Par l'équipe soignante :
 - A l'aide de la NHRS, qui n'évalue que le caractère nocturne de la salivation : une amélioration est constatée au bout de la 2^e semaine de traitement.
 - Par la Drooling Severity Score (DSS) qui correspond au 1er item de la DSFS. Il faut attendre la 3^e semaine de traitement, soit une dose de 30 mg/j de métoclopramide, pour obtenir une correction de l'hypersialie.
- Par les patients eux-mêmes, à l'aide du CGI-C : 20 patients du groupe métoclopramide déclarent une forte amélioration voire une disparition de leur sialorrhée, contre 8 patients dans le groupe placebo ($p = 0,031$).

Aucun effet indésirable n'est rapporté.

Cependant, cette étude, outre son faible échantillonnage, n'évalue les effets, notamment indésirables, que sur 3 semaines.

Or, le métoclopramide peut être responsable de dyskinésies tardives, surtout s'il est associé à un neuroleptique (bien que la clozapine soit dénuée de ce type de complication). C'est d'ailleurs une interaction « à prendre en compte » qui figure dans le RCP du métoclopramide (110).

De plus, l'amélioration est jugée comme significative à partir d'une décroissance de 30% du score NHRS. Ce paramètre ne prend pas en compte le degré initial de l'hypersialorrhée ce qui paraît insignifiant chez les patients souffrant d'HIC très sévère.

Au vu de ces données, il ne semble pas raisonnable de prescrire un traitement à base de métoclopramide dans le traitement de l'HIC.

1.3.4.3.4.2 La toxine botulique

La toxine botulique est une neurotoxine connue depuis la fin du XVIII^e siècle pour être responsable, suite à son ingestion, de botulisme. Il s'agit d'une affection neurologique grave caractérisée par une paralysie générale souvent mortelle (111).

Cette neurotoxine est produite par une bactérie, *Clostridium botulinum*, pouvant se développer dans les aliments mal conservés.

Après une incubation de quelques heures à quelques jours, les symptômes du botulisme apparaissent : en premier lieu, une atteinte oculaire, se manifestant par un défaut d'accommodation, puis une sécheresse buccale avec difficulté de déglutition voire d'élocution. Tous les muscles peuvent ensuite être atteints de parésie, puis de paralysie. C'est l'atteinte des muscles respiratoires qui rend le botulisme potentiellement mortel (111).

Comme l'illustre le schéma suivant (figure 20), la toxine botulique empêche la libération de l'Ach par exocytose au niveau de la jonction neuromusculaire. En effet, en clivant une protéine cellulaire indispensable à la fusion de la vésicule d'Ach avec la membrane de la synapse, elle bloque la sécrétion de neurotransmetteurs au niveau de la plaque motrice : c'est la dénervation chimique.

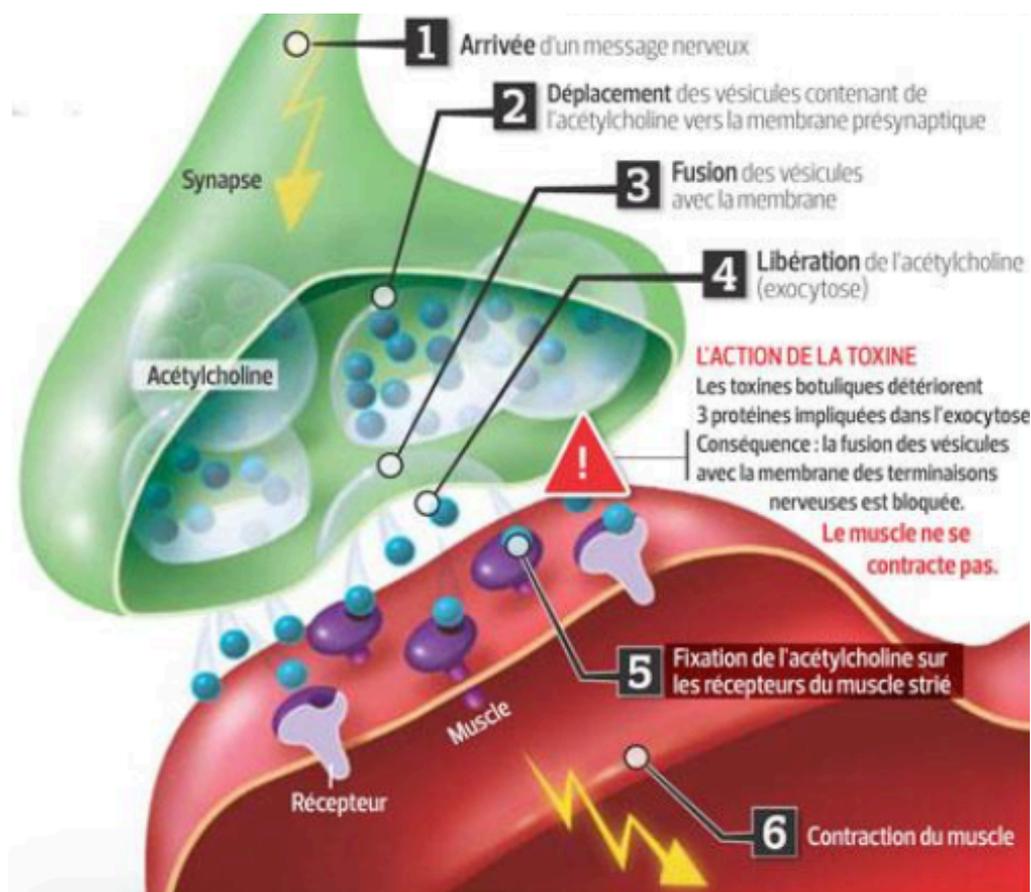


Figure 20 : Mécanisme d'action de la toxine botulique au niveau d'une synapse (112)

Il existe 7 sérotypes de toxine botulique, mais seuls les types A et B sont utilisés à des fins thérapeutiques.

En effet, certaines pathologies sont la conséquence d'un excès de transmission neuromusculaire, créant une dystonie de certains muscles : par exemple, dans le blépharospasme, ou encore dans la spasticité musculaire du membre supérieur post-AVC. L'injection de toxine botulique A ou B se fait par voie locale, générant une action uniquement sur les muscles cibles.

Même si le mécanisme d'action en diffère, la toxine botulique provoque certains effets comparables à ceux des anticholinergiques. L'application de ces propriétés aux glandes salivaires pourrait donc être bénéfique chez le patient souffrant d'HIC.

De nombreuses études montrent les effets bénéfiques de la toxine botulique A et B dans la réduction du flux salivaire chez des patients atteints de troubles neurologiques divers (113–115).

Kahl et coll. (113) rapportent le cas d'un patient souffrant d'HIC ayant montré une bonne réponse à la toxine botulique A. Une injection de 150 UI (Unités Internationales) dans chaque glande parotide a permis une réduction considérable de l'hypersialorrhée en 2 semaines, le patient notant une amélioration physique et sociale sur plus de 12 semaines (38).

Cependant, très peu d'études en double aveugle contre placebo sont décrites dans la littérature.

A l'université de Lübeck, une étude menée en double aveugle (115) compare l'effet de l'injection locale de toxine botulique B à celui d'une injection de chlorure de sodium chez des

patients souffrant d'hypersialorrhée (induite par un neuroleptique, ou par la maladie de Parkinson).

L'injection est faite sous contrôle ultrasonique, dans les glandes salivaires (figure 21) :

- Pour les patients du groupe expérimental, 1500 UI de toxine botulique sont injectées, à raison de 500 UI dans chaque glande parotidienne et 250 UI dans chaque sous-maxillaire.
- Pour le groupe contrôle, une solution de NaCl à 0,9% est injectée aux mêmes endroits, à volumes égaux.



Figure 21 : Injection de toxine botulique B dans la glande parotidienne d'un patient présentant une hypersialorrhée sévère, sous contrôle ultrasonique (113)

D'une part, des mesures objectives de la production salivaire sont réalisées : après déglutition, 6 rouleaux dentaires sont placés à différents endroits buccaux puis pesés à l'aide d'une balance de précision. La concentration en protéines de la salive est également déterminée.

D'autre part, une autoévaluation de la sialorrhée est faite grâce à des questionnaires complétés par les patients à l'aide d'EVA (Echelles Visuelles Analogiques).

Après 4 semaines, une réduction significative de la salivation chez les patients ayant reçu la toxine botulique B est mesurée versus les patients du groupe contrôle.

De plus, la salive des patients traités par le principe actif est enrichie en protéines : elle devient plus visqueuse après action de la toxine.

Aucun des 9 patients du groupe interventionnel n'a rapporté d'effet indésirable.

Finalement, malgré un faible échantillon de patients, les auteurs concluent que la toxine botulique B représente un traitement de l'hypersialorrhée efficace sur une durée de 8 à 16 semaines, sans danger apparent.

Il est cependant intéressant de noter qu'une réduction de la production de salive s'est également produite dans le groupe contrôle, dans une moindre mesure. Ceci avait déjà été noté dans une autre étude similaire (114).

Une revue systématique examine également les différents essais cliniques testant la toxine botulique B : les doses totales utilisées varient de 1500 à 4000 UI. La plupart des études montrent une amélioration significative de la sialorrhée par rapport au placebo, et cela pendant une période allant de 4 à 19,2 semaines. Les effets indésirables rapportés imputables à la toxine botulique semblent dose-dépendants : sécheresse buccale, modification de la viscosité salivaire, dysphagie transitoire, légère faiblesse de la mastication et diarrhée sont recensées.

L'étude pivot de phase III SIAXI (60) démontre l'efficacité et l'inocuité de l'*incobotulinumtoxinA* (toxine botulique A) dans le traitement de la sialorrhée chronique. Il s'agit d'une forme purifiée de la toxine botulique A obtenue à partir de culture de *C. botulinum*.

Ce médicament a une AMM « chez l'adulte dans le traitement symptomatique du blépharospasme, de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) et de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral » (116).

Les patients participant à cette étude sont pour la plupart atteints de la maladie de Parkinson. Un total de 184 patients est randomisé en double-aveugle en 2 groupes interventionnels (l'un recevant 75 UI, l'autre 100 UI d'incobotulinumtoxinA) et un groupe contrôle recevant un placebo. Les injections sont faites de la même manière que dans l'étude précédente : dans les mêmes glandes salivaires et en proportions égales dans chaque groupe.

Uniquement dans le groupe recevant la plus grosse dose de toxine, une réduction significative du débit salivaire est observée par rapport au placebo.

Le score CGI-C montre également une différence significative entre ce même groupe et le groupe contrôle.

Une minorité de patients rapporte des effets indésirables à type de sécheresse buccale et de dysphagie.

Malgré les conclusions des études citées, des effets indésirables graves, certes rares, peuvent se produire après injection de toxine botulique. Ils se traduisent par « des faiblesses musculaires excessives, des difficultés à avaler pouvant conduire à une pneumopathie d'inhalation d'évolution fatale dans de très rares cas » (117).

Ces difficultés de déglutition et d'élocution ne sont pas dues à un effet « atropine-like », à l'origine d'une sécheresse buccale qui serait plutôt bénéfique dans l'HIC. Ils résultent plutôt d'une paralysie des muscles impliqués dans ces fonctions.

Une diffusion locale ou à distance du site d'injection de la toxine n'est pas exclue (118). Par exemple, des cas de « dysphagie ont également été rapportés à la suite d'injections dans d'autres sites que les muscles du cou » (116).

1.3.4.3.5 Homéopathie

1.3.4.3.5.1 Rana Bufo

Le crapaud commun, *Bufo bufo* ou encore *Rana bufo*, que l'on peut voir sur la photo ci-dessous (figure 22) est un amphibien présent en Europe.



Figure 22 : Le crapaud commun, *Bufo bufo* ou *Rana bufo*.

Souvent associé à la sorcellerie, son venin toxique était utilisé dans l'antiquité, notamment à des fins meurtrières par les femmes romaines contre leur mari infidèle, en vain. En effet, une toxicité mortelle sur l'humain relève plus du mythe et de la laideur de l'animal que de la réalité. Il est toutefois admis que ce venin possède une action spastique et convulsivante sur le système nerveux central, développe un pouvoir suppuratif par action sur les leucocytes ainsi qu'un état hémorragique par action sur les hématies et les facteurs de la coagulation (119).

Cette toxicité semble liée à deux composés organiques propres à ce venin : la bufotaline et la bufoténine, mais il est désormais connu qu'il contient également de l'adrénaline, de la noradrénaline et des substances cardiotoniques : la bufadiénolide et la cardénolide.

Aujourd'hui, son venin est extrait pour en réaliser une préparation homéopathique. La teinture mère est constituée d'un lyophilisat de la sécrétion des glandes parotoïdes et cutanées du crapaud.

En homéopathie, la pathogénésie désigne un syndrome provoqué par l'administration d'une substance à un sujet sain. De la pathogénésie découle la loi fondamentale de l'homéopathie, de la similitude :

« Toute substance capable de provoquer chez l'homme sain et sensible un ensemble de symptômes, est capable, à dose extrêmement faible (infinitésimale), de faire disparaître un ensemble de symptômes semblables chez l'homme malade » (120).

Dans la pathogénésie de *Rana bufo*, est retrouvée en plus de la lymphangite qui est sa principale indication en homéopathie, une « salive sanguinolente » (119), ce qui justifie l'utilisation de *Rana bufo* dans l'hypersialorrhée.

Une dilution élevée est préconisée : *Rana bufo* 30 CH à raison de 2 doses par semaines à administrer par voie sublinguale (121).

1.3.4.3.5.2 Jaborandi

Pilocarpus Jaborandi est un arbuste originaire du Brésil dont les feuilles illustrées ci-dessous (figure 24) sont utilisées pour leur extrait (122) : un médicament homéopathique en est préparé, le *Jaborandi*. Si l'hypersialorrhée n'est pas l'indication principale du *Rana bufo*, le *Jaborandi* est, de par la molécule qu'il contient, clairement indiqué dans l'hyperhydrose, la fatigue oculaire et l'hypersialorrhée.

En effet, cet arbuste renferme de la pilocarpine, bien connue en médecine pour ses propriétés sur le système parasympathique (123). La pilocarpine est un alcaloïde imidazolé comme représenté ci-dessous (figure 23) à action parasympathomimétique directe. C'est un agoniste muscarinique M1 et M3, stimulant ainsi la sécrétion des glandes salivaires, sudoripares et lacrymales chez les volontaires sains (103).

La pilocarpine a d'ailleurs une AMM en France dans le traitement des hyposialies et xérostomies post-radiothérapeutiques chez l'adulte (124).

Si l'effet allopathique de la pilocarpine est l'augmentation du flux salivaire, il semble compréhensible, comme décrit pour le *Rana bufo*, qu'à dose homéopathique, elle soit indiquée dans les hypersialorrhées, causant une diminution de sécrétion salivaire.

La posologie retrouvée dans les rares sources de la littérature est de 5 CH à raison de 5 granules, de 2 à 4 fois par jour (122,125).



Figure 24 : Illustration botanique de *Pilocarpus jaborandi*

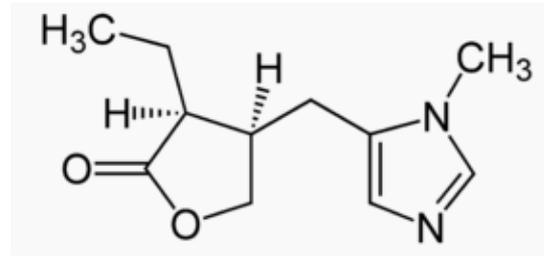


Figure 23 : Structure chimique de la pilocarpine

Le peu de données disponibles sur *Rana bufo* et *Jaborandi* dans la prise en charge de l'hypersialorrhée ne permet pas de conclure quant à son efficacité ou sa tolérance.

L'hypersialorrhée induite par la clozapine est un réel enjeu en psychiatrie. Cet effet indésirable, qui touche environ un tiers des patient traités par clozapine, a un impact physique et psychologique, avec des conséquences parfois graves. Pour éviter toute perte de chance, il est primordial d'adopter une bonne gestion de l'hypersalivation afin d'aider les patients à tolérer leur traitement antipsychotique.

La partie suivante présente l'étude menée au sein du CH de Cadillac, établissement spécialisé en santé mentale.

Cette analyse a pour objectif de comparer les données de la littérature aux pratiques courantes au sein de notre établissement psychiatrique.

Nous proposerons également un guide de prise en charge d'une hypersialorrhée clozapine-induite.

2 ANALYSE DES PRATIQUES AU CH DE CADILLAC, SPECIALISE EN SANTE MENTALE

2.1 Matériel et méthodes :

L'établissement dans lequel cette étude est réalisée comporte 460 lits d'hospitalisation répartis en 22 unités, elles-mêmes dispatchées sur plusieurs sites (Cadillac, Bazas, Bordeaux Métropole).

Le site principal est à Cadillac, en Gironde. Il se compose de 5 unités d'admission sous contrainte, une de soins libres, une de géronto-psychiatrie, 3 unités intersectorielles de long séjour, une unité de soins intensifs départementale, une UMD (Unité pour Malades Difficiles, accueillant uniquement des hommes) et une UHSA (Unité Hospitalière Spécialement Aménagée).

En 2020, l'établissement compte 78 médecins (psychiatres et somaticiens).

A l'UMD, 78% des patients de la file active ont un diagnostic de schizophrénie paranoïde, autre schizophrénie ou trouble schizo-affectif.

A l'UHSA, cette proportion est de 23% et dans le reste des unités, elle se limite à 18%.

2.1.1 Constitution d'une base de données

Un recueil de données est effectué sur Excel[®]. Il recense tous les patients hospitalisés au CHS de Cadillac pour lesquels de la clozapine est dispensée par la PUI (pharmacie à usage intérieur) entre le 30 juin et le 30 décembre 2020, soit sur une période de 6 mois.

Les informations nécessaires sont obtenues via deux sources :

1. A partir du logiciel Cristal Link[®], nous analysons leur prescription informatique et accédons à leur dossier médical afin de recueillir les paramètres suivants :
 - Données générales sur le patient : initiales, âge, sexe, poids.
 - Antécédents du patient : antécédents digestifs, consommation de toxiques.
 - Données concernant le traitement du patient : date d'instauration de la clozapine, indication et dose journalière de celle-ci ainsi que sa répartition, liste des autres traitements prescrits et posologies.
 - Recherche des effets indésirables : hypersialorrhée, reflux gastro-œsophagien, constipation, dyskinésies (présence ou absence, description, type de correcteur).
2. Afin de compléter ce tableau de recueil, le **questionnaire A** est réalisé (annexe 10). Il est destiné à être complété par un ou plusieurs membres de l'équipe soignante concernant chaque patient traité par clozapine.

Le questionnaire A est envoyé par e-mail, et via les caisses de médicaments destinées aux unités concernées.

Les questions portent sur la sévérité, la fréquence et l'impact des effets indésirables à type d'hypersialorrhée, d'éventuels troubles gastriques ou de constipation. L'efficacité présumée des traitements correcteurs et les habitudes de vie du patient sont également recueillies.

Chaque item comporte une échelle graduée de 0 à 10 (chiffre à entourer), ainsi que la possibilité d'ajouter du texte libre.

Les données issues de ce recueil sont triées sur Excel[®], et les résultats sont présentés sous forme de graphiques.

Des tableaux croisés dynamiques permettent d'obtenir des tableaux de contingence.

Le test statistique utilisé pour comparer certaines proportions est un Khi-deux (χ^2) d'indépendance.

Un χ^2 corrigé est également appliqué lorsque les effectifs théoriques ne sont pas tous supérieurs à 5.

2.1.2 Comparaison des deux antisialagogues utilisés dans notre établissement : atropine par voie sublinguale et scopolamine par voie transcutanée.

Un sondage sur Google Form[®] est communiqué par e-mail à l'ensemble des médecins du CH de Cadillac, à une ergothérapeute intervenant sur les différentes unités et à un médecin neurologue du CHU de Bordeaux. Le but de ce sondage est de sélectionner une échelle d'évaluation de l'hypersialorrhée parmi les 6 proposées (annexes 3-8). Il s'agit des échelles décrites dans la partie 1.3.3.

La question du sondage est la suivante : « Quelle échelle d'évaluation de l'hypersialorrhée vous semblerait la plus adaptée dans votre pratique quotidienne ? ».

En parallèle, une liste des patients hospitalisés est établie, auxquels il est prescrit à la fois la clozapine, et l'un des deux correcteurs utilisés à l'hôpital de Cadillac : atropine ou scopolamine.

Une fois l'échelle d'évaluation de la sialorrhée choisie par consensus, celle-ci est appliquée aux patients de cette liste : pour cela, le **questionnaire B** est créé (annexe 11).

Le questionnaire B est administré aux soignants par téléphone, afin de recenser d'éventuels effets indésirables anticholinergiques, et leur appréciation sur l'efficacité du traitement correcteur de sialorrhée de chaque patient.

Ainsi, pour chaque patient, est obtenue une mesure quantitative de :

- l'hypersialorrhée :
 - en terme de fréquence
 - en terme de sévérité
- l'amélioration après traitement antisialagogue.

Ces données sont comparées dans chaque population de patients (le groupe « atropine » d'une part, le groupe « scopolamine » d'autre part) par un test de Student pour les paramètres cités ci-dessus (fréquence, sévérité et amélioration après traitement) ainsi que le nombre de laxatifs moyen prescrits dans chaque groupe.

Dans la constitution de la base de données (questionnaire A) comme dans la comparaison des antisialagogues (questionnaires B), aucun patient n'est directement interrogé : le questionnaire A est rempli de façon manuscrite par les soignants. Quant au questionnaire B, il leur est administré par téléphone.

Ainsi, aucune déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) n'est nécessaire.

2.2 Résultats

2.2.1 Résultats du recueil et des questionnaires

2.2.1.1 Population étudiée

La population étudiée se compose de 90 patients.

Plus de $\frac{3}{4}$ d'entre eux sont de sexe masculin, dont environ un tiers hospitalisé à l'Unité pour Malades Difficiles (UMD), au sein du pôle médico-légal (figure 25).

La moyenne d'âge de la population est de 41,1 ans, avec des âges extrêmes de 17 à 79 ans.

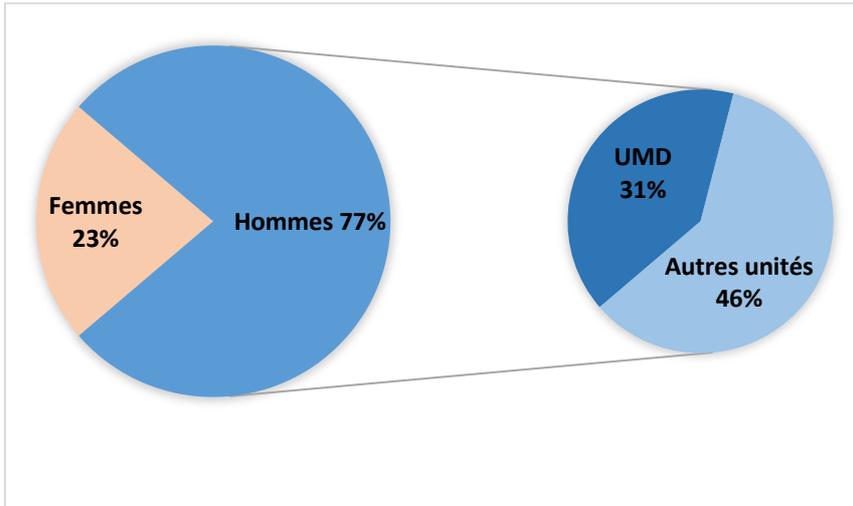


Figure 25 : Répartition de la population en fonction du sexe et du service d'hospitalisation

Le diagnostic posé pour près de $\frac{4}{5}^e$ de ces patients est un trouble schizophrénique (schizophrénie ou trouble schizo-affectif) (figure 26).

Parmi ces derniers, la moitié a pour antécédent une consommation de cannabis régulière, actuelle ou révolue.

La proportion de fumeurs de tabac dans la population est de 63%, dont 68% bénéficient d'un substitut nicotinique.

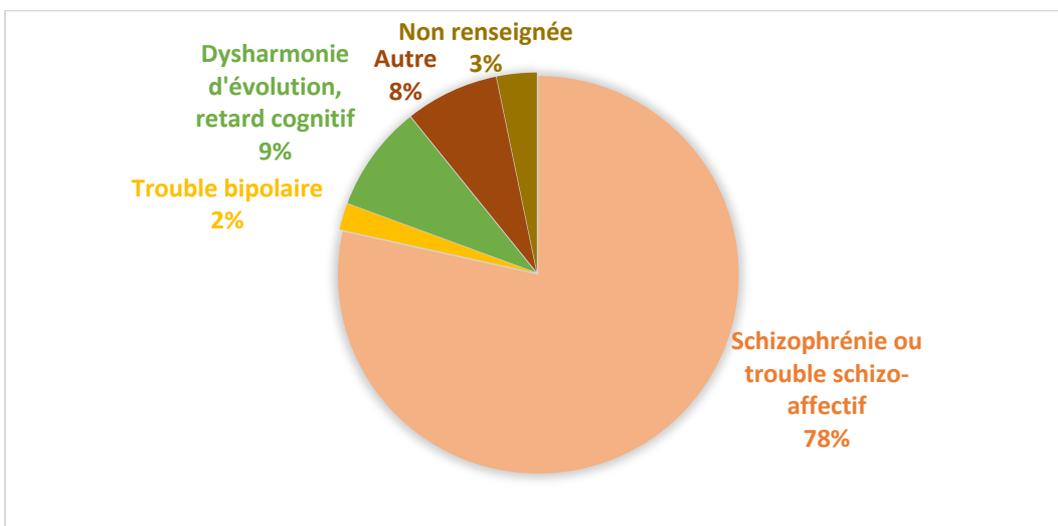


Figure 26 : Répartition des patients traités par clozapine en fonction du diagnostic psychiatrique posé

Le questionnaire A est renseigné pour 30 patients, soit environ 1/3 de la population étudiée.

2.2.1.2 Clozapine et hypersialorrhée

❖ Prescriptions de clozapine et HIC dans la population étudiée

Les doses journalières de clozapine vont de 25 à 900 mg, avec une moyenne égale à 402 mg. Dans la population, elles sont réparties comme suit (figure 27).

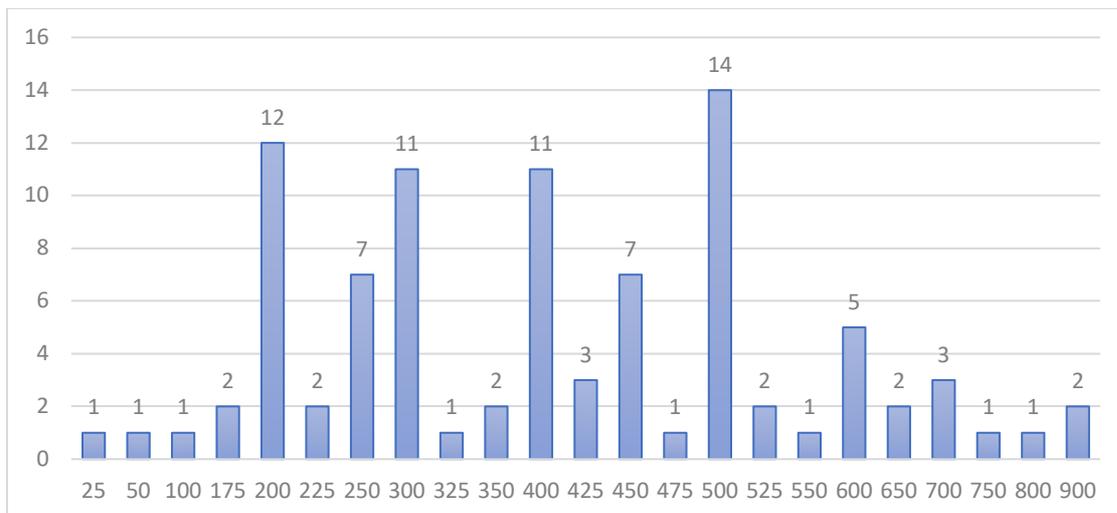


Figure 27 : Répartition (nombre de patients en ordonnée) des 90 patients en fonction de la dose journalière de clozapine (en abscisse) prescrite en mg

Comme le montre le graphique circulaire ci-dessous (figure 28), au moins 48% de la population, soit 43 patients traités par clozapine ont une hypersialorrhée.

Cette donnée a été extraite de leur dossier médical, mais également du questionnaire A renseigné par les soignants.

Puisque cette donnée n'a pas pu être renseignée pour près d'un tiers des patients, il se peut que le pourcentage d'hypersialorrhée soit largement sous-estimé.

L'hypersialorrhée dans la population étudiée est donc comprise entre 48% et 71%.

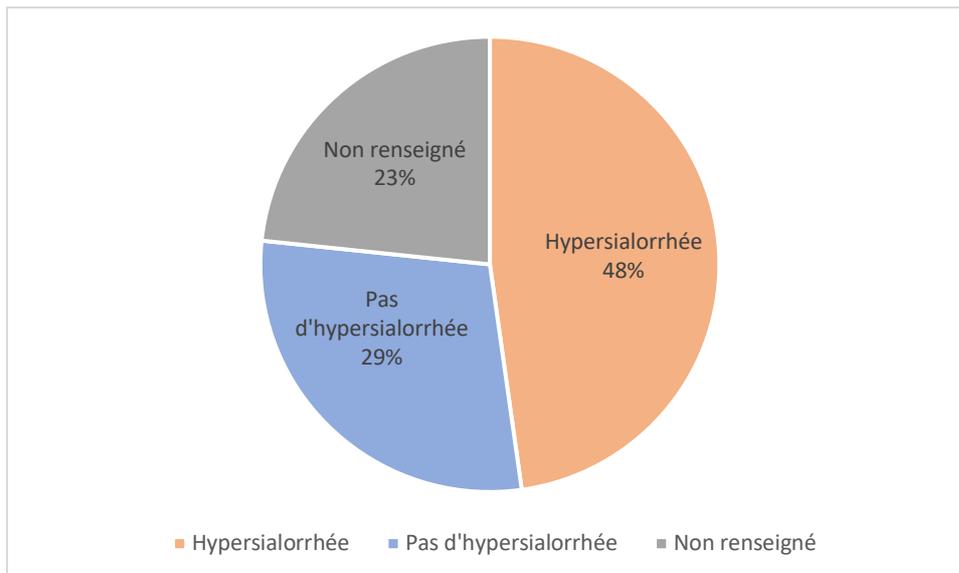


Figure 28 : Proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée, n'en souffrant pas et pour lesquels cette donnée n'est pas disponible

Parmi les 30 patients pour lesquels le questionnaire A est rempli, 8 ne montrent pas d'hypersialorrhée : l'effet indésirable est donc présent chez 22 personnes (soit 73%) de l'échantillon (figure 29).

L'importance de l'hypersialorrhée est estimée par les soignants avec un score allant de 0 (absence de l'effet indésirable) à 10 (hypersialorrhée maximale), avec une moyenne égale à 4,7/10.

Le ressenti négatif des patients vis-à-vis de cette hypersalivation, noté de 0 à 10 également, a une moyenne de 3,5/10.

Un questionnaire sur les 30 n'est pas renseigné à propos de cet item.

Le ressenti négatif des patients n'est pas toujours corrélé au score ci-dessus : il est supérieur à la mesure objective pour 3 patients, égal pour 11 patients (dont 7 pour qui le score est de 0/10) et inférieur pour 15 d'entre eux (figure 29).

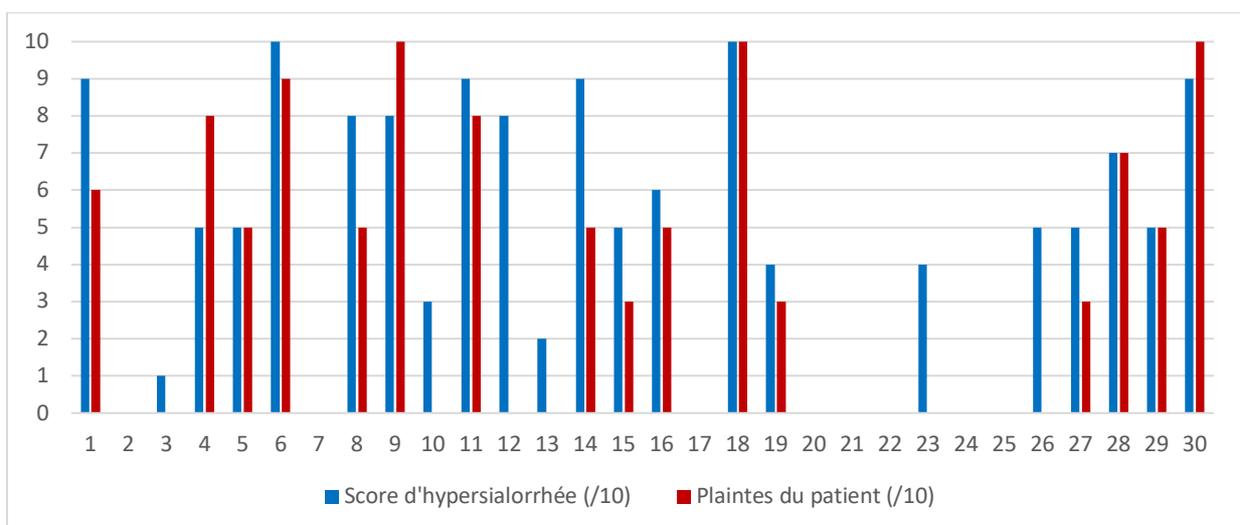


Figure 29 : Score d'hypersialorrhée (en ordonnée, de 0 à 10) objectivé par l'équipe soignante, d'une part selon leur jugement, d'autre part selon le ressenti du patient, chez les 30 individus (en abscisse) concernés par le questionnaire A

❖ Caractère diurne ou nocturne de l'hypersialorrhée

Via le questionnaire A, le caractère diurne ou nocturne de l'hypersialorrhée est également objectivé par les soignants (Figure 30).

Parmi les patients présentant une hypersialie, soit 36% d'entre eux, elle est autant diurne que nocturne.

Elle est plutôt nocturne pour 8 autres patients, dont 3 pour lesquels elle l'est exclusivement (14%), cotée de 3 à 10.

Elle est plutôt diurne pour 6 patients, soit pour 27% des patients souffrant d'hypersialorrhée, dont 3 pour lesquels elle l'est exclusivement (14%) et cotée de 4 à 5.

Il est déclaré pour 5 patients retrouver leurs « oreiller et pyjama trempés le matin ».

Le caractère nocturne de la sialorrhée est étudié selon la répartition des prises :

A titre d'exemple, un patient traité par clozapine depuis 2018 souffre d'hypersialorrhée avec un score de 10/10 le jour comme la nuit.

Sa posologie journalière est de 600 mg, la totalité de la dose étant prise le soir.

Un autre patient présentant ces mêmes scores a une dose journalière de 350 mg à raison de 100 mg le matin et 250 mg le soir.

Un patient ayant une HIC nocturne de 10/10 et diurne de 0/10 a sa dose journalière répartie de façon équivalente le matin et le soir.

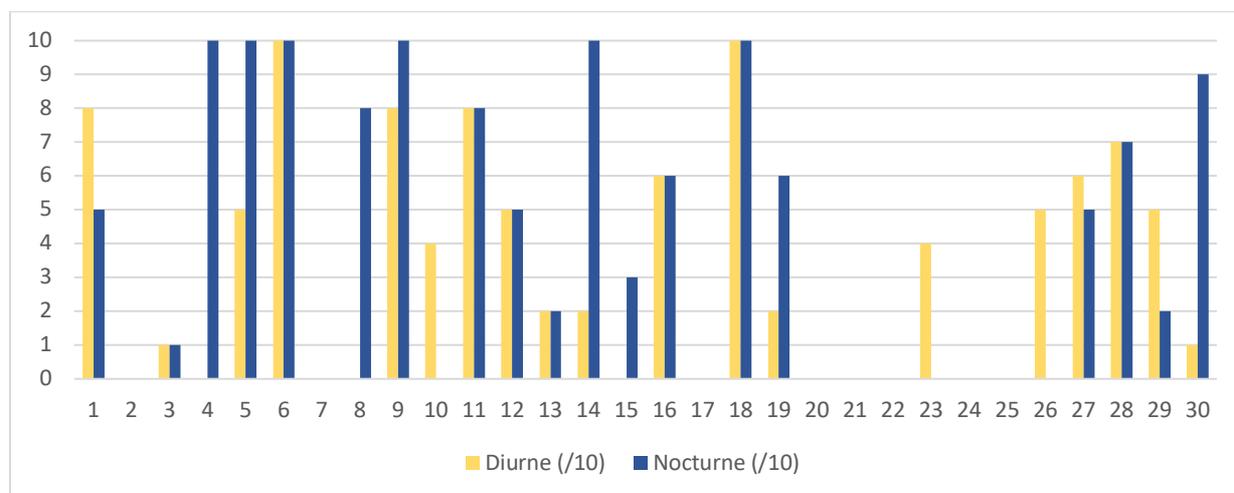


Figure 30 : Score d'hypersialorrhée diurne et nocturne (en ordonnée, de 0 à 10) objectivé par l'équipe soignante chez 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse)

❖ HIC : effet dose-dépendant ?

Sur le graphique représentant le nombre de patients souffrant d'HIC en fonction de la dose journalière (figure 31), les barres d'erreur positives représentent le nombre de patients pour lesquels l'information n'était pas disponible lors du recueil (dossier informatisé, ou questionnaire rempli par les soignants). Le cas échéant, le point représenté sur le graphique peut être sous-estimé.

Le dose de clozapine journalière ne semble pas avoir d'impact sur l'expression de l'HIC.

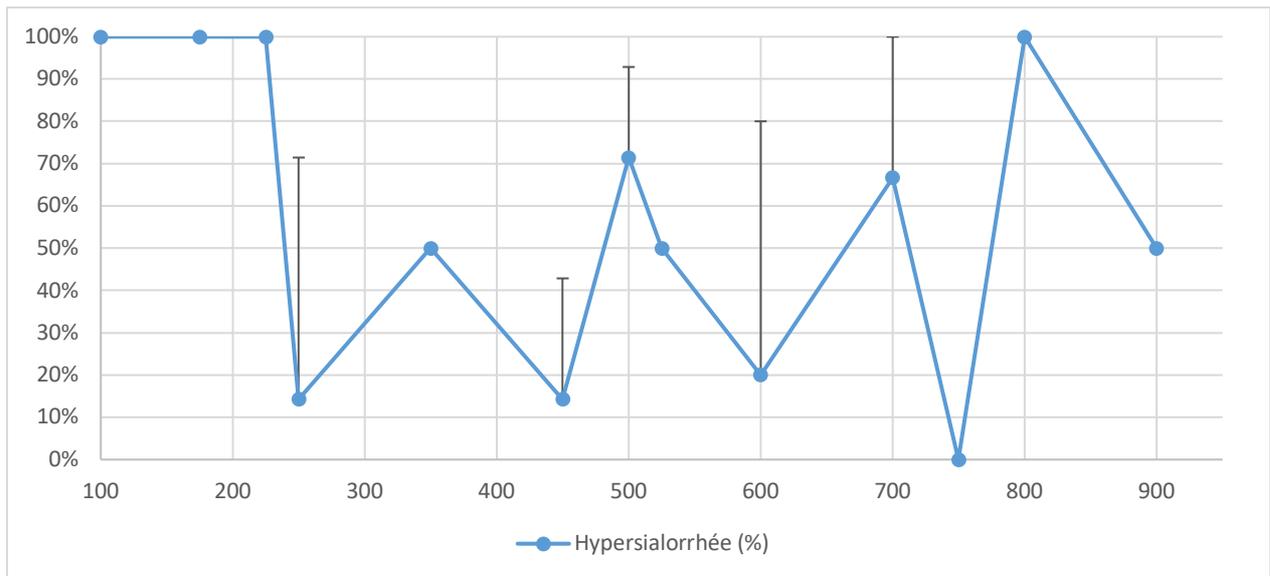


Figure 31 : Pourcentage de patients (en ordonnée) parmi les 90, souffrant d'hypersialorrhée en fonction de la dose journalière de clozapine en mg (en abscisse)

❖ HIC : effet « durée-dépendant » ?

Les patients ont été divisés en 2 groupes : traités par clozapine depuis plus d'un an d'une part, depuis moins d'un an d'autre part (figure 32).

Plus de 60% des patients sont traités depuis plus d'un an par l'antipsychotique. Au moins 57% d'entre eux (64% au maximum) sont touchés par l'HIC, contre 1/3 d'entre eux au minimum (73% au maximum) chez les patients nouvellement traités.

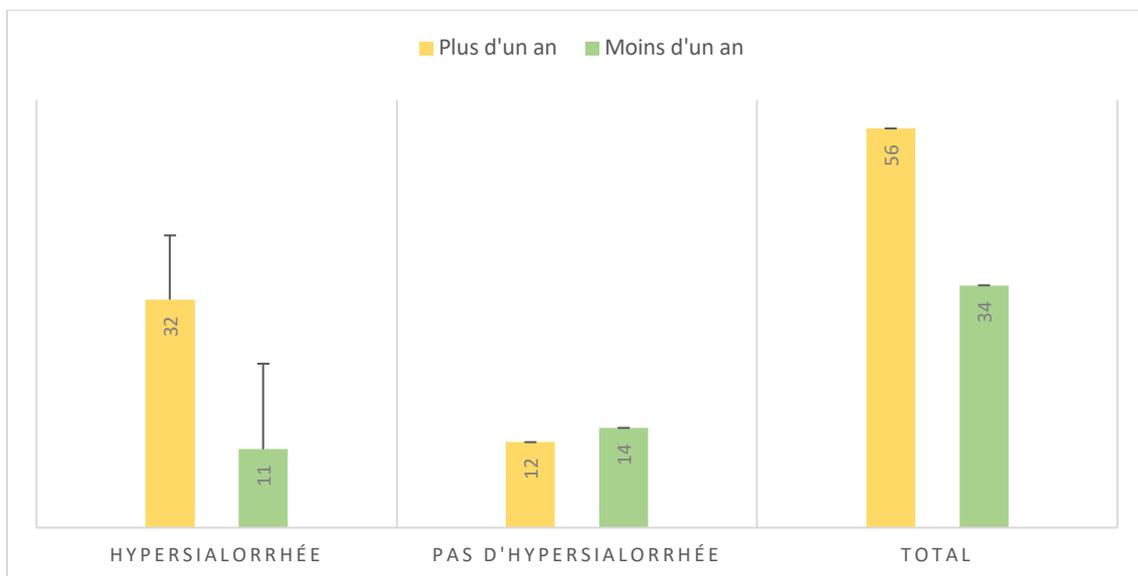


Figure 32 : Nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée ou non, en fonction du temps passé depuis l'introduction de la clozapine parmi la population étudiée

❖ HIC : fonction de la répartition des prises ?

Vingt-six patients ont une prescription de clozapine en une seule prise quotidienne : 50 à 65% d'entre eux souffrent d'hypersialorrhée.

La majorité (57 patients) voit sa dose journalière de clozapine répartie en 2 prises par jour : 45 à 70% d'entre eux souffrent d'HIC.

Sept patients ont une répartition de clozapine en 3 prises par jour : 57 à 71% d'entre eux ont une HIC.

La répartition de la dose journalière ne semble pas avoir d'incidence sur le taux d'HIC.

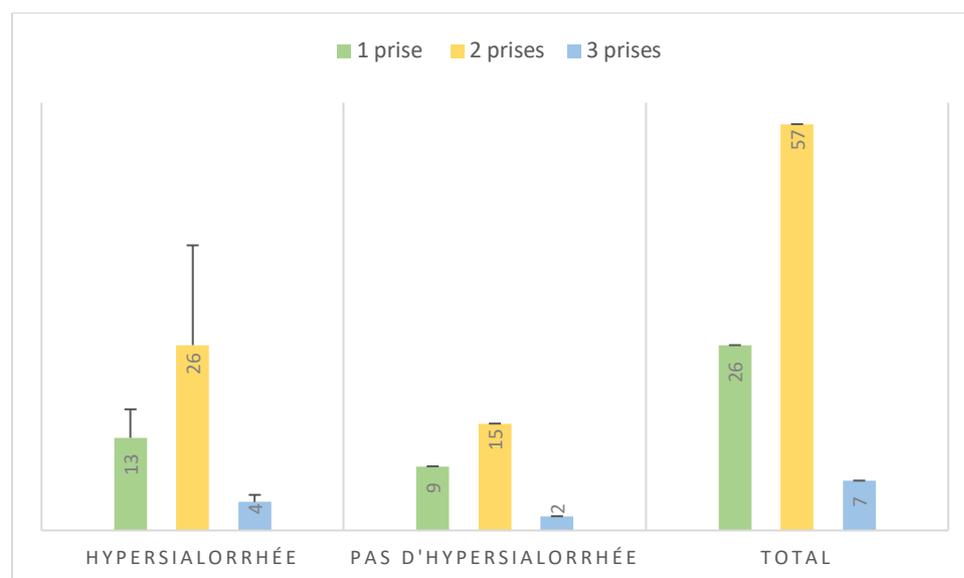


Figure 33 : Nombre de patients, parmi la population étudiée, souffrant d'hypersialorrhée ou non, en fonction de la répartition de la dose journalière de clozapine

2.2.1.3 Association de l'HIC à d'autres symptômes

❖ Dysphagie et dysarthrie

Parmi les 30 patients inclus dans le questionnaire A, 7 souffrent de dysphagie, cotée de 2 à 6 avec une moyenne de 4,3/10. La quasi-totalité de ces patients présente une hypersialorrhée de 5/10 à 10/10 (figure 34).

La moitié des patients représentés sur le graphique ci-dessous (figure 34) souffre de dysarthrie, cotée de 1 à 10 avec une moyenne de 5,6/10.

La majorité, 64% des patients souffrant d'hypersialorrhée ont une dysarthrie (14/22).

Cette dysarthrie concerne $\frac{1}{4}$ des patients sans excès de salivation (2/8).

La patiente 17 est la seule dysarthrique et dysphagique sans HIC.

La patiente 21 est la seule à avoir une dysarthrie sans excès salivaire. Il s'agit d'une patiente hospitalisée en géro-psi-chiatrie, âgée de plus de 80 ans chez laquelle il est facile de trouver d'autres causes de dysarthrie comme un mauvais état dentaire.

Tous les autres patients qui ont une dysarthrie et/ou une dysphagie ont un excès de salive.

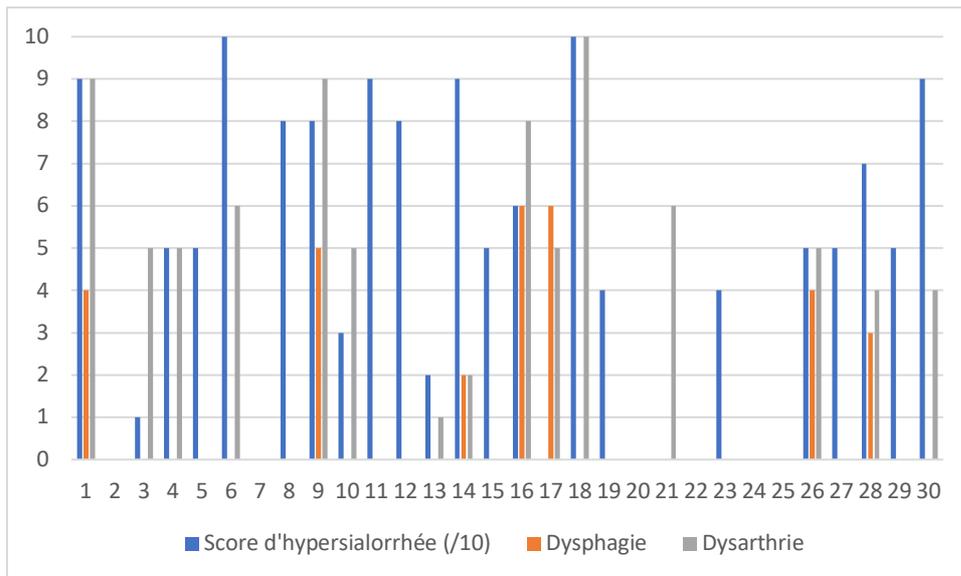


Figure 34 : Scores d'hypersialorrhée, de dysphagie et de dysarthrie objectivés par l'équipe soignante (en ordonnée, de 0 à 10) chez les 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse)

❖ Troubles dentaires et gastriques

Treize patients souffrent de troubles dentaires (algies ou infections récurrentes) cotés de 1 à 10 avec une moyenne égale à 6,5/10.

Dix patients souffrent de troubles gastriques, cotés de 1 à 8 avec une moyenne égale à 4,6/10. Parmi eux, 7 patients ont une HIC.

Inversement, parmi les patients souffrant d'HIC, moins de la moitié ont des troubles gastriques (figure 35).

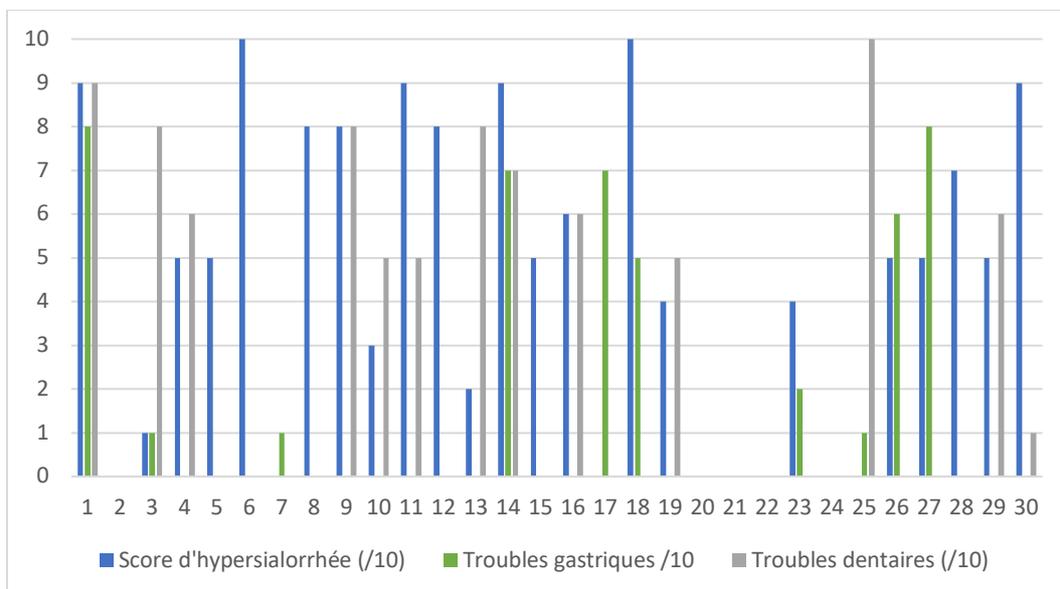


Figure 35 : Scores d'hypersialorrhée, de troubles gastriques et dentaires objectivés par l'équipe soignante (de 0 à 10, en ordonnée) chez les 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse)

Nous cherchons à évaluer la prescription d'antiacides chez les 90 patients sous clozapine. Nous remarquons sur le graphique ci-dessous (figure 36) que 36 patients, soit 40% de la population étudiée, sont traités par un inhibiteur des pompes à protons (IPP) ou un autre correcteur d'acidité gastrique.

Un cinquième (21%) des patients a une prescription de pantoprazole (IPP référencé au livret thérapeutique de l'établissement) : pour plus d'1/3 d'entre eux (7 patients), la posologie est à « pleine dose », soit 40 mg/j. Les 12 autres patients se sont vu prescrire du pantoprazole à la dose de 20 mg/j.

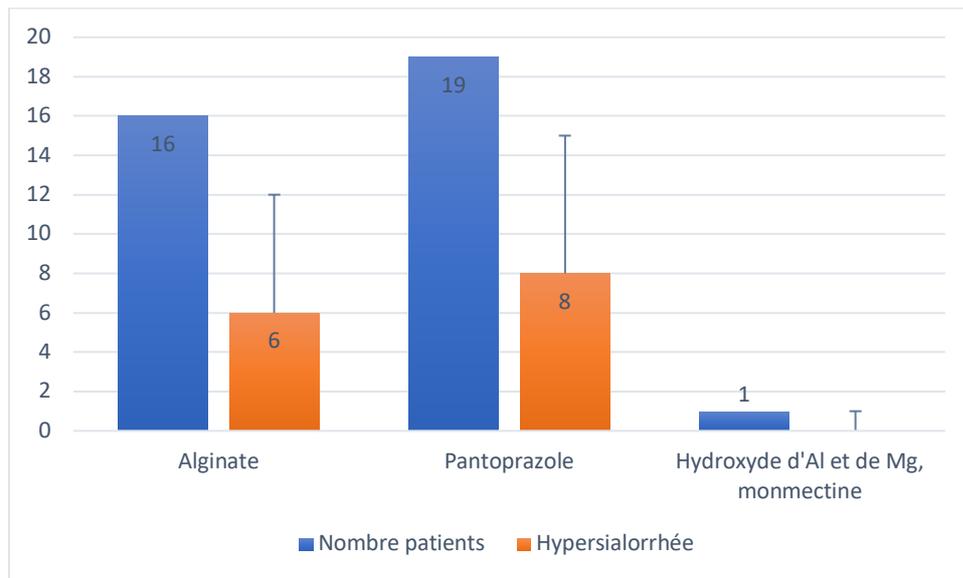


Figure 36 : Nombre de patients parmi les 90 (en ordonnées) traités par antiacides en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule.

2.2.1.4 Hypersialorrhée et antipsychotiques associés à la clozapine

La requête réalisée par une interne du CRPV de Bordeaux donne les résultats suivants :

Le nombre de déclarations de ptyalisme sur les 5 dernières années est de 265. Pour un tiers d'entre elles, la clozapine est le médicament suspecté d'en être responsable. D'après les chiffres présentés dans le graphique ci-dessous (figure 37), la rispéridone et la loxapine sont les deux autres médicaments les plus pourvoyeurs d'hypersialorrhée. Quatorze cas de ptyalisme semblent être en lien avec l'halopéridol, de même qu'avec l'aripiprazole.

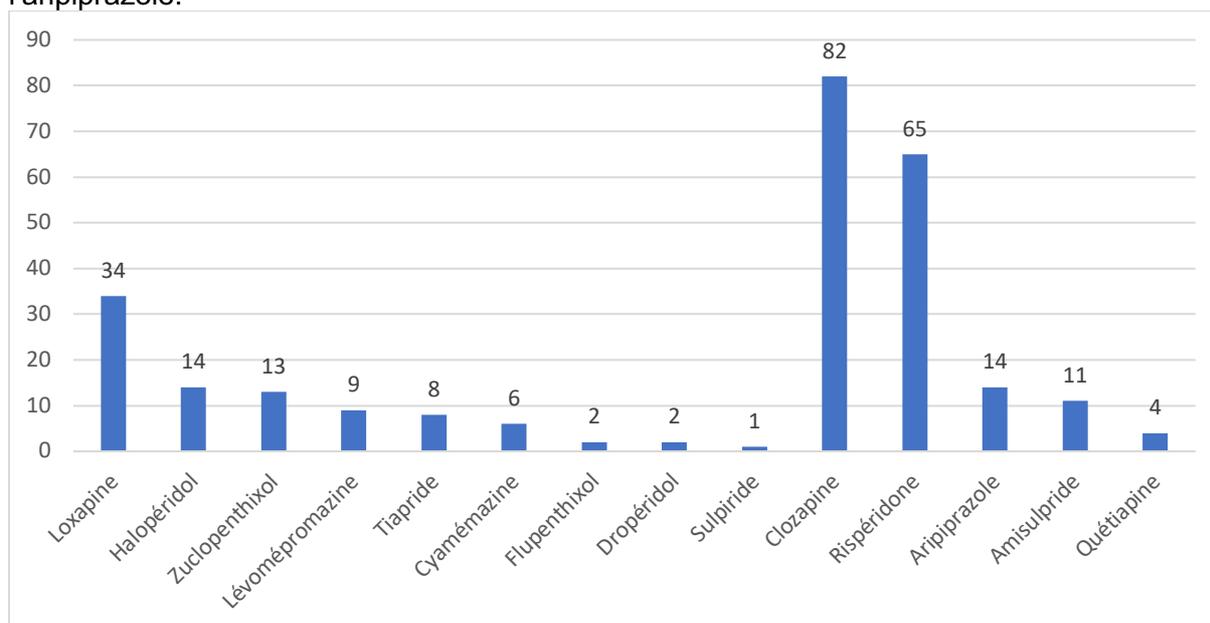


Figure 37: Nombre de déclarations de ptyalisme au CRPV de Bordeaux, classées par médicament suspecté d'être à l'origine de cet effet indésirable

Les résultats suivants concernent toute la population étudiée.

Plus de la moitié des patients, soit 49 d'entre eux, ont un antipsychotique de 1^{ère} génération (AP1G) prescrit en association avec la clozapine de façon systématique.

En prenant en compte les prescriptions conditionnelles, cette proportion atteint plus des $\frac{3}{4}$ de la population.

Le graphe ci-dessous (figure 38) montre la répartition des 49 patients avec un neuroleptique associé à la clozapine, selon la molécule.

Les prescriptions conditionnelles ne sont pas prises en compte dans les résultats suivants.

Nous constatons que la loxapine est la plus utilisée parmi les neuroleptiques associés à la clozapine, puisque 25 patients, soit plus de 50% de l'échantillon, sont traités par une association de clozapine et d'un AP1G systématiquement.

Au moins la moitié d'entre eux ont une hypersialorrhée (entre 12 et 21 patients, la barre d'erreur représentant les patients pour lesquels nous n'avons pas eu cette information).

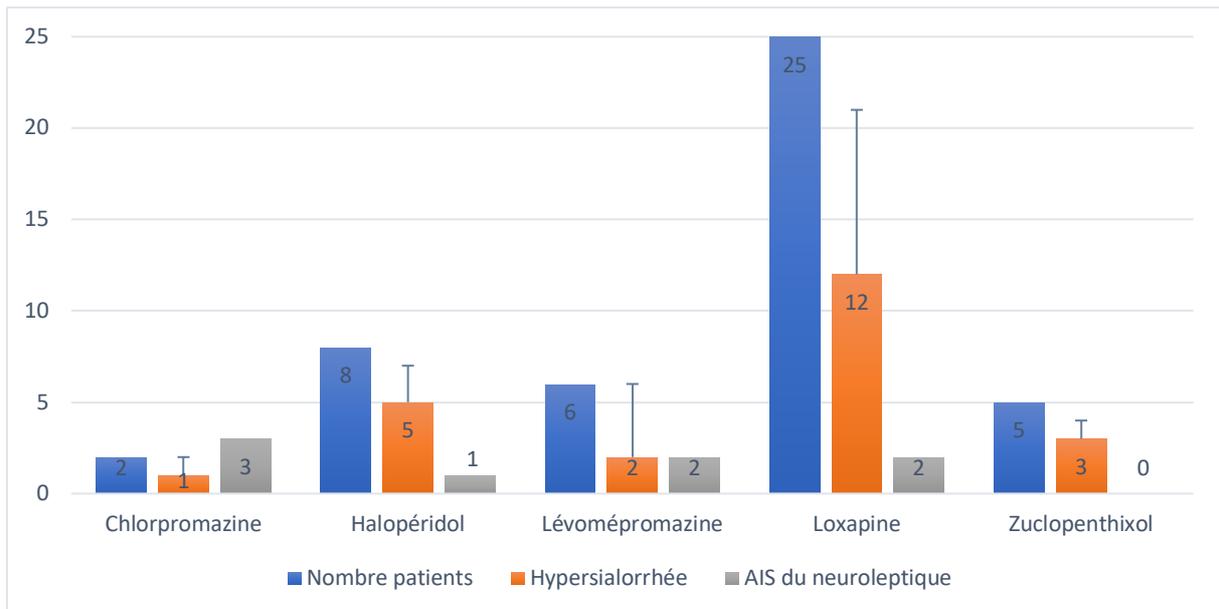


Figure 38 : Nombre de patients traités par AP1G et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque neuroleptique apparaît en gris

Lorsque l'on met en évidence les autres antipsychotiques de 2^{ème} génération (AP2G) prescrits en association avec la clozapine, 29 patients sont concernés, soit environ 1/3 d'entre eux (figure 39).

L'amisulpride est le plus représenté des AP2G en association à la clozapine puisqu'il concerne 15 patients sur les 29, dont au moins 60% souffrent d'hypersialorrhée (entre 9 et 14 patients, si l'on prend en compte la barre d'erreur).

Plus d'un quart des patients représentés sont traités, en association avec la clozapine, par aripiprazole, dont 1/4 présente une hypersialorrhée. Cet AP2G (voire antipsychotique de 3^e génération, selon les auteurs) ne possède pas de composante anticholinergique.

Un patient est traité par une association de clozapine et olanzapine. Celui-ci souffre d'hypersialorrhée.

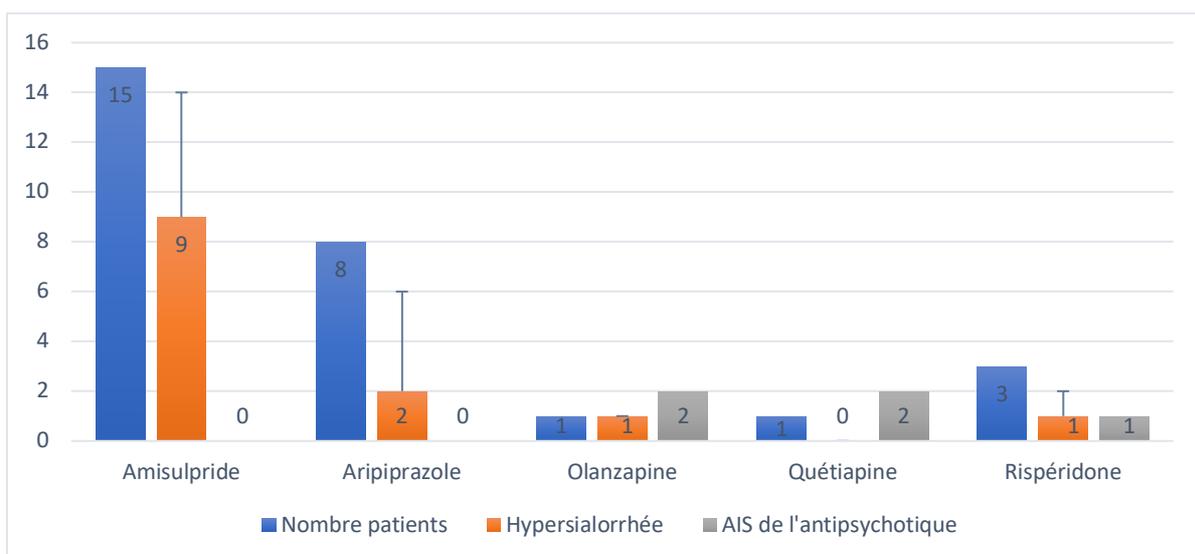


Figure 39 : Nombre de patients traités par AP2G et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque AP2G apparaît en gris

Nous étudions de plus près l'association à l'amisulpride, qui selon les références bibliographiques citées précédemment, pourrait avoir un effet sur la sialorrhée.

Nous souhaitons tester l'hypothèse selon laquelle l'hypersialorrhée dépend de la prescription d'amisulpride en association avec la clozapine.

Les patients pour lesquels l'hypersialorrhée n'a pas été renseignée ont été exclus du test suivant.

Les effectifs théoriques n'étant pas tous supérieurs à 5 mais supérieurs à 3, nous réalisons un test du χ^2 corrigé de Yates.

Les hypothèses sont les suivantes :

H_0 : Il y a indépendance entre hypersialorrhée et prescription d'amisulpride en association avec la clozapine.

H_1 : Il y a corrélation linéaire entre hypersialorrhée et prescription d'amisulpride en association avec la clozapine.

Tableau 4 : Tableau de contingence montrant la proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée et celle de patients traités par amisulpride en association à la clozapine

	Hypersialorrhée		Pas d'hypersialorrhée		
	Effectifs théoriques	Effectifs observés	Effectifs théoriques	Effectifs observés	
Amisulpride*	10	8,17	3	4,83	13
Pas d'amisulpride**	34	35,83	23	21,17	57
	44		26		70

*Amisulpride : Prescription d'amisulpride en association avec la clozapine

**Pas d'amisulpride : Pas d'amisulpride prescrite en association avec la clozapine.

D'après le tableau de contingence ci-dessus, nous pouvons calculer la variable du test :

$$\chi^2 = \frac{[(10 - 8,17) - 0,5]^2}{8,17} + \frac{[(4,83 - 3) - 0,5]^2}{4,83} + \frac{[(35,83 - 34) - 0,5]^2}{35,83} + \frac{[(23 - 21,17) - 0,5]^2}{21,17} = 0,71.$$

Dans la table du χ^2 avec un degré de liberté et un risque d'erreur de 5%, la valeur du χ^2 théorique est de 3,84.

Le χ^2 calculé étant inférieur au théorique, au risque de 5% d'erreur, nous ne pouvons pas rejeter H_0 : il y a donc indépendance entre la prescription d'amisulpride à un patient traité par clozapine et la présence d'une hypersialorrhée chez ce patient.

2.2.1.5 Hypersialorrhée et thymorégulateurs associés à la clozapine

Comme le montre le graphique suivant (figure 40), 3 thymorégulateurs, ou normothymiques, sont utilisés en association à la clozapine. Plus de la moitié des patients sont concernés par au moins l'un d'entre eux, soit 50 sur 90.

Le lithium et le valproate de sodium sont les plus représentés, avec un score AIS égal à 1. Ils comptent entre 40% et 75% de patients souffrant d'hypersialorrhée (figure 40).

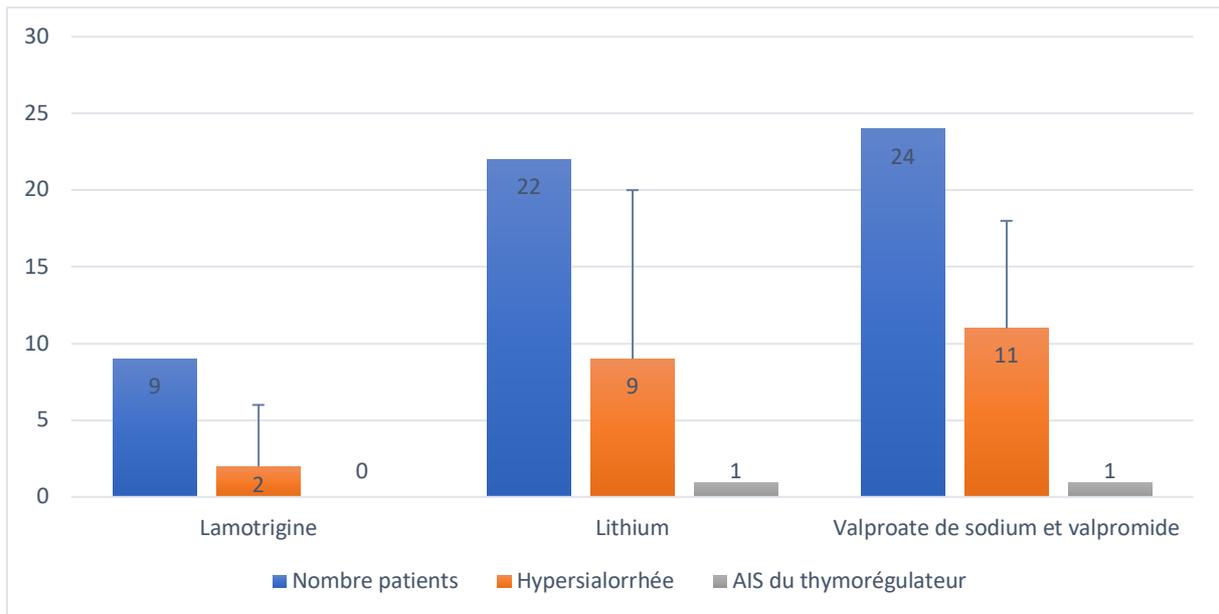


Figure 40 : Nombre de patients traités par normothymique et nombre de patients souffrant d'hypersialorrhée, classés par molécule. Le score anticholinergique (AIS) de chaque thymorégulateur apparaît en gris

2.2.1.6 Hypersialorrhée et antidépresseurs associés à la clozapine

Environ 1/6^e des patients est traité par un antidépresseur, en plus du traitement antipsychotique.

Les deux antidépresseurs les plus représentés sont la sertraline et la venlafaxine, avec 4 patients pour chaque molécule (figure 41).

Les 3 patients traités par fluoxétine ont une hypersialorrhée.

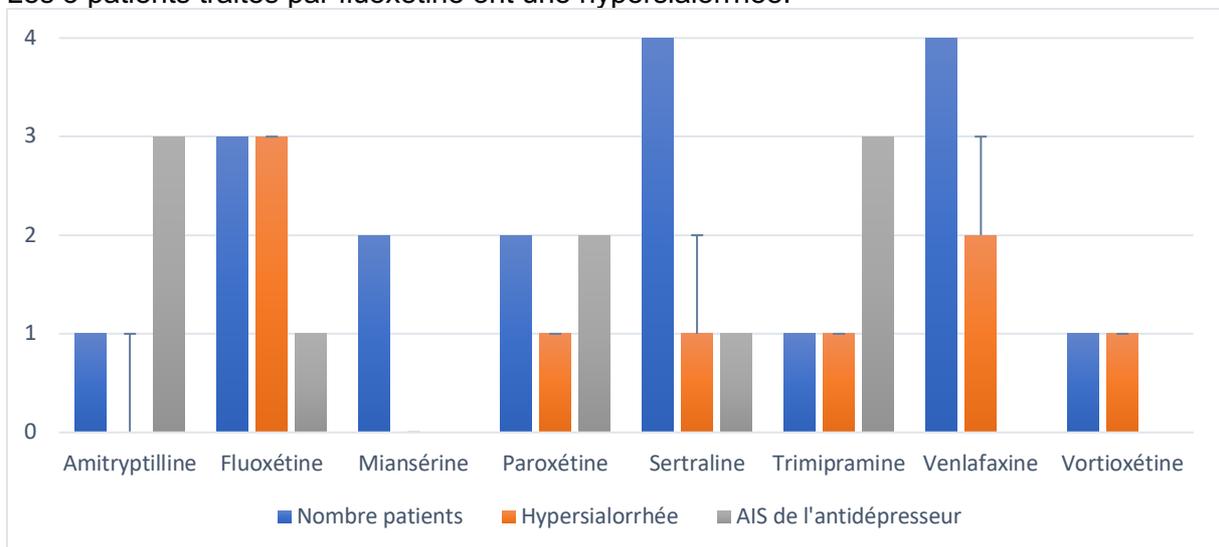


Figure 41 : Nombre de patients traités par antidépresseur en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par antidépresseur. Le score anticholinergique (AIS) de chaque molécule apparaît en gris

2.2.1.7 Hypersialorrhée et benzodiazépines associées à la clozapine

Les $\frac{3}{4}$ des patients de notre population (67/90) ont au moins une benzodiazépine (BZD) prescrite en association à la clozapine, en prise systématique ou conditionnelle.

Lorsque l'on ne prend pas en compte les prescriptions conditionnelles de benzodiazépines, 57% des patients sont concernés, soit un total de 51 personnes.

Deux patientes ont 2 benzodiazépines prescrites. Pour l'une d'entre elles, l'une de ces benzodiazépines est le clonazepam, ayant une AMM dans l'épilepsie. Pour l'autre, le diazépam est prescrit en « traitement de fond », complété par des prises conditionnelles d'oxazépam en cas d'agitation.

Sur le graphique ci-dessous (figure 42), ces 51 patients sont répartis en fonction des BZD prescrites.

Nous constatons une nette préférence pour le diazépam et l'oxazépam de la part des prescripteurs.

Pour le diazépam, entre la moitié et les $\frac{3}{4}$ ont une sialorrhée.

Pour l'oxazépam, entre 30 et 75% des patients en souffrent.

Les scores anticholinergiques des BZD vont de 0 à 1.

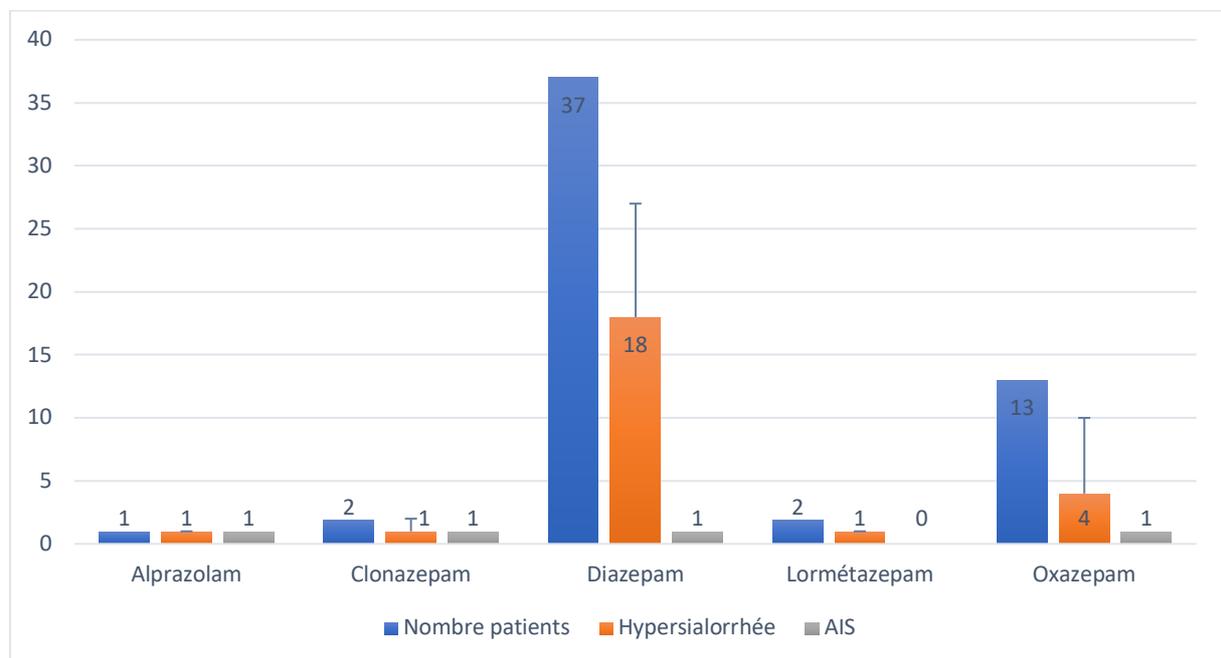


Figure 42 : Nombre de patients traités par BZD en association à la clozapine et nombre d'entre eux souffrant d'hypersialorrhée, classés par BZD. Le score anticholinergique (AIS) de chacune apparaît en gris

Nous cherchons à comparer la proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée en présence ou non de benzodiazépines (BZD) associées à la clozapine.

Les patients pour lesquels l'hypersialorrhée n'a pas été renseignée ont été exclus du test suivant.

Pour cela, un χ^2 d'indépendance est réalisé avec comme hypothèses H_0 (hypothèse nulle) et H_1 (hypothèse inverse).

H_0 : Il y a indépendance entre la présence d'hypersialorrhée et la prescription de BZD associées à la clozapine.

H_1 : La présence d'hypersialorrhée est dépendante de la prescription de BZD associées à la clozapine.

La condition d'application selon laquelle les effectifs théoriques sont supérieurs à 5 est respectée (tableau 5).

Tableau 5 : Tableau de contingence montrant la proportion de patients souffrant d'hypersialorrhée et celle de patients traités par benzodiazépines en association avec la clozapine

	Hypersialorrhée		Pas d'hypersialorrhée		
	Effectifs théoriques	Effectifs observés	Effectifs théoriques	Effectifs observés	
BZD*	34	33,3	19	19,7	53
Pas de BZD**	10	10,7	7	6,3	17
	44		26		70

*BZD : Prescription, en association avec la clozapine, d'au moins une benzodiazépine.

**Pas de BZD : Aucune prescription de benzodiazépine en association avec la clozapine.

D'après le tableau ci-dessus (tableau 5), nous calculons la variable du test en effectuant la somme des [(effectif observé – effectif théorique)/effectif théorique]² :

$$\chi^2 = \frac{(34 - 33,3)^2}{33,3} + \frac{(10,7 - 10)^2}{10,7} + \frac{(19,7 - 19)^2}{19,7} + \frac{(7 - 6,3)^2}{6,3} = 0,16$$

Dans la table du χ^2 avec un degré de liberté et un risque d'erreur de 5%, la valeur du χ^2 théorique est de 3,84.

Le χ^2 calculé étant inférieur au théorique, au risque de 5% d'erreur, nous ne pouvons pas rejeter H_0 : il y a donc indépendance entre la prescription d'une benzodiazépine en association à la clozapine et la présence d'une hypersialorrhée.

2.2.1.8 Scores anticholinergiques, hypersialorrhée et laxatifs utilisés chez les patients traités par clozapine

Afin d'évaluer de façon reproductible la charge anticholinergique de chaque prescription, l'*Anticholinergic Impregnation Scale* (AIS) a été choisie (90).

En effet, cette échelle est basée sur les médicaments prescrits en France. Elle prend en compte les effets anticholinergiques centraux et périphériques. Cependant, ses principales limites sont la non-prise en compte de la voie d'administration des médicaments, ni de la posologie utilisée.

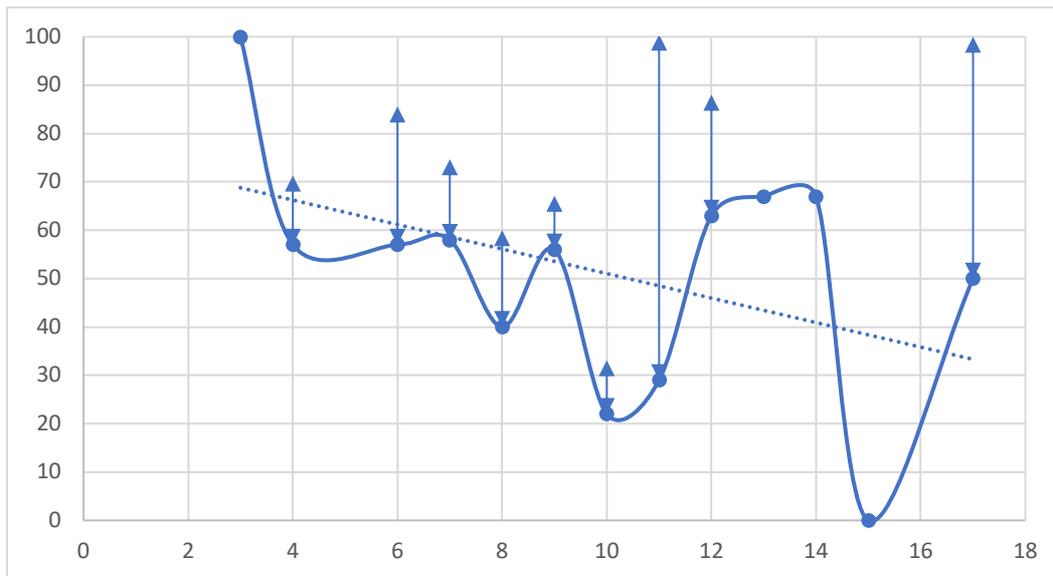


Figure 43 : Pourcentage d'hypersialorrhée (en ordonnée) en fonction du score anticholinergique (en abscisse) calculé à partir des prescriptions de chaque patient de la population étudiée

Les scores anticholinergiques (AIS) sont compris entre 3 et 17, avec une moyenne de 9,0.

Le score AIS de la clozapine étant de 3, tous les patients ont au minimum ce score.

Les molécules aux scores anticholinergiques les plus élevés, soit égaux à 3, sont :

- Des correcteurs anticholinergiques (trospatépine et trihexyphénidyle) prescrits chez 1/3 des patients
- Des anticholinergique à visée vésicale, prescrits chez 7 patients (trospium ou solifénacine, ayant un score de 3)
- D'autres antipsychotiques ou anxiolytiques comme la loxapine, la chlorpromazine, l'hydroxyzine
- Des antidépresseurs : l'amitriptyline ou la trimipramine
- Des correcteurs d'hypersialorrhée : l'atropine ou la scopolamine.

La figure 43 prend en compte les 90 patients de l'étude. Lorsque le score anticholinergique augmente, la courbe de tendance montre que le pourcentage de patients souffrant d'HIC diminue.

Néanmoins, cette tendance ne prend pas en compte les barres d'erreur (flèches verticales, comme expliqué pour la figure 31) qui sont parfois supérieures à la valeur de la courbe.

Sur la figure 44, les 30 patients concernés par le questionnaire A sont classés par ordre croissant selon le score anticholinergique de leur prescription.

Le nombre de laxatifs prescrits va de 0 à 3.

Lorsqu'un seul laxatif est prescrit, il s'agit d'un osmotique (macrogol ou lactulose), prescrit de façon systématique ou « uniquement si constipation ».

Si un 2^e laxatif est prescrit, il peut être également administré systématiquement (dans ce cas, il s'agit d'un laxatif de lest comme de la gomme de sterculia), ou en cas de constipation malgré l'osmotique.

Lorsque 3 ou 4 laxatifs sont prescrits, au moins 2 d'entre eux sont administrés uniquement en cas de constipation opiniâtre, sous forme de suppositoire ou de lavement.

L'augmentation du score anticholinergique n'est pas toujours suivi d'une augmentation de consommation de laxatifs. Par exemple, les deux patients ayant le score AIS le plus élevé, de 17, n'ont qu'un laxatif osmotique prescrit de façon systématique. De même, le patient 27 ayant un AIS égal à 12 ne s'est vu prescrire aucun laxatif.

A l'inverse, la prescription du patient 1 ayant un score anticholinergique de 4 comporte 3 lignes de laxatifs.

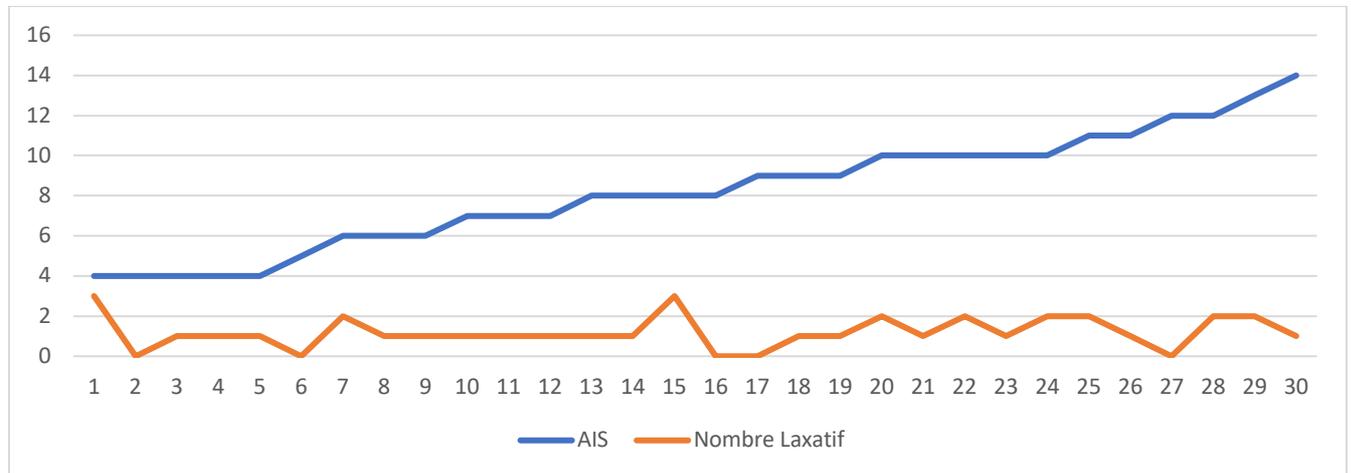


Figure 44 : Scores AIS et consommation de laxatifs (en ordonnée) dans la population des 30 patients concernés par le questionnaire A (en abscisse)

2.2.2 Comparaison des deux antisialagogues utilisés au CH de Cadillac

2.2.2.1 Hypersialorrhée et antisialagogues prescrits dans notre établissement

Nous constatons que tous les patients traités par antisialagogue ont une hypersialorrhée tracée dans leur dossier sauf pour un patient traité par scopolamine (figure 45).

Trois patients sont traités à la fois par atropine et scopolamine, par voies sublinguale et transcutanée respectivement.

La scopolamine est prescrite à 13 patients, à raison d'un dispositif transdermique toutes les 72 heures.

Le collyre d'atropine par voie sublinguale est prescrit à 10 patients, à raison de 2 à 16 gouttes par jour avec un minimum de 2 gouttes et un maximum de 4 gouttes par prise.

Après une réaction cutanée au patch de scopolamine, un patient se voit prescrire de la scopolamine injectable par voie sublinguale. La posologie est d'une demi-ampoule, soit de 0,5 mg, administrée deux fois par jour.

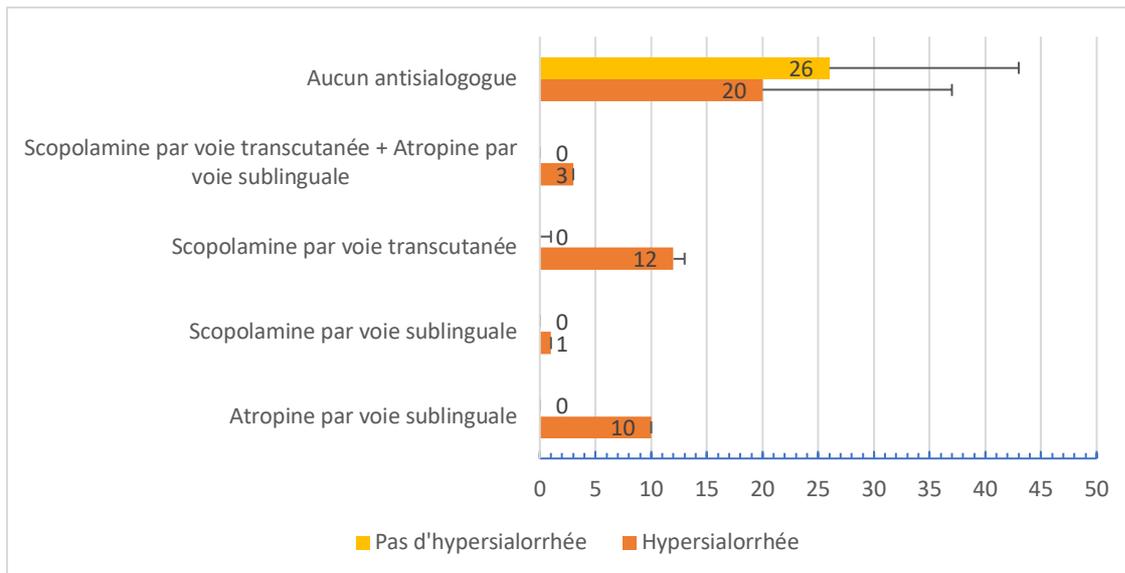


Figure 45 : Nombre de patients (en abscisse) ayant ou non une notion d'hypersialorrhée (actuelle ou résolue), répartis en fonction de l'antisialagogue prescrit (en ordonnée)

2.2.2.2 Détermination d'un score d'hypersialorrhée

La comparaison de l'efficacité des deux traitements se fait via une échelle choisie afin de quantifier l'hypersialorrhée.

La NHRS, citée dans la partie 1.3.3, n'est pas proposée car nous souhaitons évaluer l'hypersialorrhée de façon globale, et non uniquement nocturne.

Les médecins ayant répondu au sondage sont au nombre de 15 ; leurs réponses sont réparties comme suit (figure 46).

La DSFS est choisie préférentiellement à la SCS-PD pour sa simplicité et sa rapidité d'utilisation.

La CGI-C est également sélectionnée pour sa complémentarité avec la première. Celle-ci n'est pas spécifique de la sialorrhée, mais elle permet d'évaluer rapidement l'amélioration d'un symptôme après la mise en place d'un traitement.

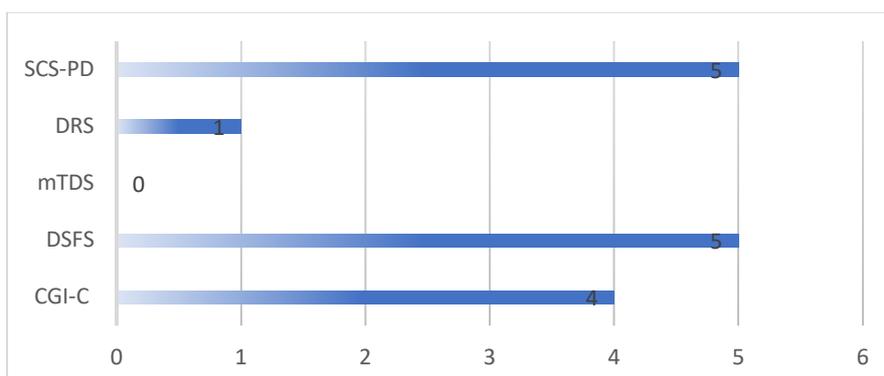


Figure 46 : Réponses des médecins du CH de Cadillac et du CHU de Bordeaux quant au choix d'une échelle d'évaluation de l'hypersialorrhée⁴

⁴ SCS-PD : Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease ; DRS : Drooling Rating Scale ; mTDS : modified Teacher's Drooling Scale ; DSFS : Drooling Severity and Frequency Scale ; CGI-C : Clinical Global Impression of Change.

2.2.2.3 Efficacité des antisialagogues prescrits

Tous les patients ayant une prescription d'atropine ou de scopolamine ont été recensés. Dans le groupe « scopolamine », 2 patients n'ont pas été inclus dans les résultats consignés dans les tableaux ci-dessous, l'hospitalisation du 1^{er} ayant pris fin, le 2^e ayant la scopolamine par voie sublinguale. Pour ce dernier, nous n'avons décidé de ne pas l'inclure, la voie d'administration étant la différence majeure à comparer.

Dans le groupe « atropine » (tableau 6), les patients sont au nombre de 10. Dans le groupe « scopolamine » (tableau 7), ils sont au nombre de 11.

Les cases vides correspondent à l'absence de réponse par les soignants : l'introduction du correcteur étant lointaine, ils n'ont pas été en mesure d'évaluer l'amélioration de la sialorrhée.

Tableau 6 : Résultats obtenus pour les scores choisis : DSFS (sévérité et fréquence) et CGI-C (amélioration), pour les 10 patients traités par atropine par voie sublinguale.

ATROPINE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moyenne	Variance
DSFS	Sévérité	5	4	4	2	5	1	4	2	4	4	3,5	1,83
	Fréquence	4	3	3	3	4	1	3	2	4	3	3	0,89
CGI-C	Amélioration	3	2	1	1	2		1	1	3	2	1,778	0,694

Tableau 7 : Résultats obtenus pour les scores choisis : DSFS (sévérité et fréquence) et CGI-C (amélioration), pour les 11 patients traités par scopolamine par voie transcutanée.

SCOPOLAMINE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Moyenne	Variance
DSFS	Sévérité	1	2	5	3	4	3	5	4	0	2	5	3,4	2,04
	Fréquence	1	2	4	4	3	2	1	3	0	3	4	2,7	1,34
CGI-C	Amélioration	1	3	3	1		3		1		1	2	1,875	0,982

Pour 3 patients, les soignants ont noté avec l'atropine (traitement actuel), une efficacité supérieure au précédent traitement par scopolamine.

Nous souhaitons comparer la sévérité et la fréquence de l'hypersialorrhée des patients traités par atropine, et celles des patients traités par scopolamine.

Une comparaison des moyennes pour chacun de ces paramètres est ainsi effectuée, au moyen d'un test de Student.

La distribution des moyennes est considérée comme suivant une loi normale.

Pour chaque paramètre, un test de Fisher a préalablement été réalisé, ayant permis de conclure que les variances ne sont pas significativement différentes, ce qui permet de confirmer l'utilisation d'un test de Student pour comparer les moyennes.

- Comparaison de la sévérité de l'hypersialorrhée sous atropine et scopolamine :

$H_0 : m_{ss} = m_{sa}$

$H_1 : m_{ss} \neq m_{sa}$

$$t = \frac{m_{sa} - m_{ss}}{\sqrt{Ss^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$t = 0,161.$$

Avec :

t : variable du test calculée

m_{ss} : moyenne des sévérités de l'hypersialorrhée, en utilisant le DSFS, chez les patients traités par scopolamine

m_{sa} : moyenne des sévérités de l'hypersialorrhée, en utilisant le DSFS, chez les patients traités par atropine

n_1 : nombre de patients traités par scopolamine

n_2 : nombre de patients traités par atropine

Ss^2 : variance commune des sévérités précédemment calculée.

Au risque de 5%, la valeur théorique dans la table de Student étant de 2,101 (avec $n_1 + n_2 - 2$, soit 18 degrés de liberté), elle est supérieure à la valeur calculée : l'hypothèse nulle ne peut être rejetée.

Les moyennes ne sont donc pas significativement différentes : la sévérité de l'hypersialorrhée est équivalente chez les patients, qu'ils soient traités par scopolamine ou par atropine.

- Comparaison de la fréquence de l'hypersialorrhée sous atropine et scopolamine :

La même méthodologie que pour la sévérité est appliquée.

$$t = \frac{m_{fa} - m_{fs}}{\sqrt{Sf^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$t = 0,626.$$

Avec :

t : variable du test calculée

m_{fs} : moyenne des fréquences de l'hypersialorrhée, en utilisant le DSFS, chez les patients traités par scopolamine

m_{fa} : moyenne des fréquences de l'hypersialorrhée, en utilisant le DSFS, chez les patients traités par atropine

n_1 : nombre de patients traités par scopolamine

n_2 : nombre de patients traités par atropine

Sf^2 : variance commune des fréquences précédemment calculée.

La valeur calculée étant inférieure à la valeur théorique de 2,101, l'hypothèse nulle ne peut être rejetée.

Les moyennes des fréquences d'hypersialorrhée ne sont pas significativement différentes, chez les patients traités par scopolamine et chez ceux traités par atropine.

- Comparaison de l'amélioration de la sialorrhée sous atropine et scopolamine :

$$t = \frac{maa - mas}{\sqrt{Sa^2 \left(\frac{1}{n1} + \frac{1}{n2} \right)}}$$

$$t = 0,217.$$

Avec :

t : variable du test calculée

mas : moyenne de l'amélioration de l'hypersialorrhée, en utilisant le CGI-C, chez les patients traités par scopolamine

maa : moyenne de l'amélioration de l'hypersialorrhée, en utilisant le CGI-C, chez les patients traités par atropine

n1 : nombre de patients traités par scopolamine

n2 : nombre de patients traités par atropine

Sa² : variance commune des scores d'amélioration, précédemment calculée.

Au risque de 5%, la valeur théorique dans la table de Student étant de 2,131 (avec n1 + n2 - 2, soit 15 degrés de liberté), elle est supérieure à la valeur calculée : l'hypothèse nulle ne peut être rejetée.

Les moyennes ne sont donc pas significativement différentes : l'amélioration de l'hypersialorrhée est équivalente après traitement par atropine ou par scopolamine.

2.2.2.4 Effets indésirables des antisialagogues prescrits

Dans le groupe « scopolamine », un soignant témoigne de la xérostomie d'un patient : depuis l'instauration du dispositif, le patient éprouve une difficulté à la déglutition lors des repas.

Dans le groupe « atropine » est retrouvé un patient anciennement sous scopolamine. Une mauvaise tolérance du patch (placards érythémateux au niveau du site d'application) a nécessité une modification de traitement.

Pour les deux patients ayant la posologie la plus faible de 2 gouttes par jour (en une prise, au coucher), une xérostomie avait entraîné une diminution de dose, expliquant la posologie actuelle.

Avec la posologie actuelle, aucun patient ne souffre de sécheresse buccale.

Aucun autre effet indésirable n'est signalé, mais tous les patients sont traités par au moins un laxatif.

En moyenne, les patients traités par scopolamine nécessitent 1,45 laxatif, contre 1,20 chez ceux traités par atropine.

Une comparaison de ces deux moyennes est faite au moyen d'un test de Student.

La distribution des moyennes est considérée comme suivant une loi normale.

Un test de Fisher préalablement réalisé, permet de conclure que les variances ne sont pas significativement différentes, ce qui permet d'utiliser un test de Student.

$H_0 : mla = mls$
 $H_1 : mla \neq mls$

$$t = \frac{mla - mls}{\sqrt{Sl^2 \left(\frac{1}{n1} + \frac{1}{n2} \right)}}$$

$$t = 0,86.$$

Avec :

t : variable du test calculée

mls : moyenne du nombre de laxatifs prescrits chez les patients traités par scopolamine

mla : moyenne du nombre de laxatifs prescrits chez les patients traités par atropine

n1 : nombre de patients traités par scopolamine

n2 : nombre de patients traités par atropine

Sl^2 : variance commune des moyennes du nombre de laxatifs, précédemment calculée.

Au risque de 5%, la valeur théorique dans la table de Student étant de 2,093 (avec $n1 + n2 - 2$, soit 2 degrés de liberté), elle est supérieure à la valeur calculée : l'hypothèse nulle ne peut pas être rejetée.

Les moyennes ne diffèrent donc pas de façon significative : il y a autant de laxatifs prescrits chez les patients traités par atropine et chez ceux traités par scopolamine.

2.3 Discussion

2.3.1 Prescription de clozapine au sein de la population étudiée

Plus des $\frac{3}{4}$ des patients traités par clozapine au CH de Cadillac sont des hommes.

Ce résultat n'est pas représentatif de la population générale, puisque 31% d'entre eux se concentrent à l'UMD, n'accueillant que des patients de sexe masculin à Cadillac.

Pour la majeure partie des patients, un diagnostic de trouble schizophrénique a été renseigné dans le dossier informatisé, justifiant de la prescription de clozapine.

Deux patients sont traités par clozapine pour un trouble bipolaire. Malgré le non-respect de l'AMM de la clozapine, une méta-analyse met en évidence sa supériorité dans les troubles bipolaires résistants par rapport aux autres antipsychotiques (126).

Un diagnostic de retard cognitif ou de dysharmonie d'évolution a été posé chez une minorité de patients traités par clozapine. Chez ces patients présentant des traits psychotiques, la clozapine semble être efficace et bien tolérée (127).

Les doses journalières sont très hétérogènes, allant jusqu'à 900 mg pour 2 patients, dose maximale recommandée (9).

Globalement, les recommandations de prescription de clozapine semblent respectées en terme d'indication et de posologie.

2.3.2 Caractérisation de l'hypersialorrhée

Dans cette discussion, nous partons du postulat que l'excès de salive retrouvé chez les patients traités par clozapine est bien une hypersialorrhée clozapine-induite, nous l'appellerons donc « HIC ».

2.3.2.1 Données générales et ressenti du patient

Le taux d'HIC retrouvé dans le recueil global (compris entre 48 et 71%) correspond aux données extraites de la littérature (9,27–30). Celui retrouvé chez les patients issu du questionnaire A, légèrement supérieur au précédent, est également conforme aux données de la littérature.

La présence d'une hypersialorrhée ayant été extraite du dossier informatique de chaque patient et complétée par les questionnaires A, nous n'avons pas pu obtenir une valeur exacte, l'information n'étant pas renseignée pour environ 1/5^e des patients.

Le questionnaire A apporte une dimension supplémentaire : l'hypersialie objectivée par l'équipe soignante n'est pas toujours en adéquation avec le ressenti des patients. Certains peuvent être très gênés par une légère hypersialorrhée, ou inversement.

Cette perspective est importante puisque le patient, au cœur de sa prise en charge, ne souhaitera pas forcément bénéficier d'une prescription d'antisialagogue, même si cela est jugé bénéfique par les soignants, et inversement.

Ainsi, dans les cas d'HIC n'engageant pas de risque majeur pour le patient, il est important d'intégrer le ressenti du patient avant d'entamer la prise en charge de celle-ci.

2.3.2.2 Effet dose-indépendant

L'HIC n'étant pas un effet dose-dépendant, une diminution de dose ne serait pas bénéfique dans sa prise en charge.

Diminuer la posologie de clozapine d'un patient équilibré sur le plan psychiatrique exposerait au contraire à une recrudescence des symptômes psychotiques sans réel bénéfice clinique.

Cependant, ce résultat reste à interpréter avec précaution :

- Une étude intra-individuelle longitudinale serait plus adéquate, afin de mettre en évidence une éventuelle corrélation entre les variations de dose et les variations d'intensité de l'HIC chez un individu donné.
- Même si pour certains auteurs, l'HIC n'est pas corrélée à la clozapinémie (37), comme nous l'avons vu dans les parties 1.1.3.2 et 1.1.3.3, les taux sanguins de clozapine et de NDMC sont très variables d'un individu à l'autre et dépendants du capital enzymatique de chaque sujet. Ce capital en enzyme CYP1A2 étant lui-même dépendant de la génétique, mais également de l'environnement (notamment le tabagisme, qui concerne la majorité de la population présentée).

Il faudrait donc, pour s'affranchir de ces biais, mesurer le score d'hypersialorrhée en fonction des taux plasmatiques de clozapine et de NDMC chez chaque patient au cours du temps.

Pour des raisons pratiques, cela n'a pas pu être réalisé : d'une part, le nombre de paramètres étudiés sur le temps imparti n'a permis de réaliser qu'une étude transversale. D'autre part, les dosages plasmatiques de clozapine ne sont que rarement accessibles aux pharmaciens (examen sous-traité la plupart du temps).

2.3.2.3 Rythme nyctéméral de l'hypersialorrhée

Les données de la littérature sont très centrées sur l'aspect nocturne de l'HIC.

En effet, l'hypersialorrhée nocturne est responsable d'un sommeil de mauvaise qualité et d'un changement de literie nécessaire, qui sont des données tangibles pour les équipes soignantes. De plus, le relâchement des muscles pendant la nuit accroît la stase salivaire, pouvant rendre le symptôme plus marqué à ce moment-là.

Pourtant, l'hypersialorrhée diurne, tout aussi menaçante par le risque de fausses routes pendant les repas, est autant représentée que l'HIC nocturne chez les 30 patients étudiés par le questionnaire A.

La NHRS est une échelle spécifique de l'hypersialorrhée nocturne très utilisée dans les études comparant plusieurs antisialagogues notamment.

Le choix de cette échelle est discutable, puisque l'HIC semble ici autant nocturne que diurne. Dans les cas d'HIC uniquement diurnes, comme c'est le cas ici pour certains patients, cette échelle serait vectrice d'un biais non négligeable.

2.3.2.4 Effet indépendant de la durée de traitement

Lors d'un échange téléphonique, un infirmier nous suggère la tendance de l'hypersialorrhée à s'estomper avec le temps de traitement par clozapine, indépendamment de la prescription d'un antisialagogue.

Plusieurs études montrent pourtant que l'HIC est un effet indépendant de la durée du traitement (37). Dans la nôtre, le nombre élevé de patients pour lesquels nous n'avons pas l'information quant à la présence d'HIC ne permet pas de conclure. Cependant, en analysant les cas les plus extrêmes, l'hypersialorrhée ne semble pas être liée à la durée du traitement. Notamment, un patient traité par clozapine depuis plus de 10 ans se plaint encore d'une sialorrhée très importante, alors que certains patients dont l'initiation du traitement est récente n'ont pas noté d'effet sur la salivation.

2.3.2.5 Effet indépendant de la répartition des prises

La prise la plus importante de clozapine est souvent prescrite au coucher pour éviter une sédation au cours de la journée, et favoriser le sommeil.

Cependant, l'hypersialorrhée étant souvent jugée nocturne, il pourrait sembler judicieux d'éviter une prise trop tard dans la journée : le bénéfice de l'effet sédatif sur le sommeil pourrait être contrecarré par une altération de celui-ci due à l'hypersialorrhée entraînant des réveils nocturnes.

Or, du fait de l'absence de lien entre sialorrhée et répartition des prises, il n'est pas justifié de prévoir les moments de prises en fonction de l'hypersialorrhée.

Par exemple, chez un patient souffrant d'HIC majoritairement nocturne, changer la prescription pour une prise plus conséquente le matin ne serait pas bénéfique, et l'exposerait au contraire à une sédation majorée durant la journée.

2.3.3 Comment agir sur l'HIC ?

L'absence de lien avec les éléments précédents peut rendre l'HIC imprévisible et sa prise en charge difficile.

A l'inverse, ces données peuvent être précieuses pour éviter de déséquilibrer certains patients bien stabilisés avec une posologie de clozapine donnée.

De plus, le fait que l'HIC ne s'estompe pas forcément avec le temps de traitement par clozapine rend d'autant plus importante sa prise en charge dès le diagnostic posé.

S'il n'est pas possible de jouer sur la prescription de la clozapine elle-même, il semble intéressant, avant de traiter une hypersialorrhée, d'analyser :

- L'impact de cette hypersialorrhée : est-elle vraiment invalidante ? Est-elle à risque de complications ?
- Les traitements associés à la clozapine : peuvent-ils aggraver l'HIC ? Leur réévaluation à la baisse pourrait-elle être bénéfique ?

2.3.3.1 Évaluation de l'hypersialorrhée

❖ Échelles et scores d'hypersialorrhée

L'étape d'évaluation de l'HIC est primordiale :

- Elle permet de s'assurer que l'hypersialorrhée résulte d'une hyperproduction salivaire, et non d'une stase par diminution du tonus basal chez les patients sédatisés
- Elle aide à quantifier le symptôme afin d'évaluer l'efficacité d'un éventuel traitement, ou d'objectiver une dégradation ou une amélioration de la sialorrhée
- Cette quantification peut être un argument, chez des patients sévèrement touchés par l'HIC, justifiant un éventuel bilan de déglutition.

Plusieurs échelles, décrites en partie 1.3.3 et jointes en annexes (N°2-8) , permettent de quantifier l'hypersialorrhée.

Au décours de cette quantification de l'HIC, une consultation avec un ergothérapeute et/ou un orthophoniste peut être proposé au patient (selon le score obtenu, mais également selon l'évaluation du risque de dysphagie et de fausses routes).

Une ergothérapeute exerçant au CH de Cadillac est spécialisée dans les troubles de la déglutition.

❖ Hypersialorrhée : production excessive ou stase salivaire ?

Plusieurs théories expliquent l'HIC : il semblerait qu'il coexiste un excès de production de salive (action antagoniste adrénergiques et/ou agoniste muscariniques) potentialisé par une stase salivaire (abolition du réflexe de déglutition et/ou antéflexion du tronc).

C'est ce que certains auteurs appellent « pool and drool », à l'image d'un bassin se remplissant, puis débordant par défaut d'évacuation (128).

Cela pourrait expliquer le fait que certains antipsychotiques ayant une action anticholinergique ou adrénergique négligeable provoquent une hypersialorrhée, comme l'halopéridol ou la rispéridone.

La diminution de la sialorrhée par la réduction posologique des benzodiazépines pourrait également être comprise par ce mécanisme. En effet, le pouvoir myorelaxant de celles-ci donnerait un relâchement des muscles mandibulaires, maintenant la bouche des patients entrouverte.

Si ces 3 théories semblent imbriquées, selon les traitements associés et le profil du patient, l'un de ces mécanismes peut prendre le dessus sur les autres : le challenge est alors de l'identifier, pour mettre en place une prise en charge adaptée et efficace.

Par exemple, pour un patient ayant une charge anticholinergique très élevée, mais aussi une forte dose de benzodiazépines et de neuroleptiques, il est probable que l'hypersialorrhée soit le résultat d'une stase par relaxation des muscles lisses et striés du cou et de la mâchoire, plutôt qu'une sécrétion active des glandes salivaires.

Chez de tels patients, il semble judicieux, au lieu d'alourdir sa charge anticholinergique, d'agir sur le versant de la stase salivaire : réduction des médicaments provoquant une myorelaxation et une antéflexion associée à une prise en charge non pharmacologique.

La prise en compte globale du patient et de sa prescription médicamenteuse par une équipe pluridisciplinaire peut ainsi aider à comprendre, en partie, l'origine de l'hypersialie, et permettre de la neutraliser sans forcément ajouter une ligne de traitement potentiellement pourvoyeuse de iatrogénie.

2.3.3.2 Recherche de complications et symptômes associés à l'hypersialie

2.3.3.2.1 Existe-t-il une dysphagie ?

Dans la partie 1.3.1, il est expliqué que le risque de dysphagie lié à la clozapine peut induire de graves complications, notamment des « fausses routes avec pneumonies, et infections du tractus respiratoire inférieur pouvant être fatales » (9).

En effet, il est évident qu'un excès de salive de mauvaise qualité rend l'alimentation difficile.

Dans notre étude, presque ¼ des patients concernés par le questionnaire A souffre de dysphagie. Ces patients ne sont pas tous concernés par l'hypersialorrhée, ce qui peut amener à se questionner sur le lien de cause à effet.

En effet, il faut prendre en compte les autres traitements prescrits : beaucoup de paramètres peuvent également jouer sur la facilité à s'alimenter, comme la sédation.

Même si la clozapine est pointée du doigt pour sa capacité à donner des pneumonies à cause de la sialorrhée et la sédation qu'elle provoque (129), plusieurs revues ont mis en évidence un lien entre antipsychotiques (de 1^{ère} comme de 2^e génération) et dysphagie (129,130).

Selon Chaumartin et al., « Le nombre moyen de psychotropes chez les patients décédés par fausse route est nettement supérieur à celui des autres patients décédés » (131).

Il n'est donc pas possible d'imputer uniquement la clozapine dans la dysphagie, et un examen global de la prescription et du patient s'impose.

2.3.3.2.2 Existe-t-il une dysarthrie ?

Les résultats suggèrent que l'hypersialorrhée n'est pas la seule cause de difficulté d'élocution, mais que cette dernière est presque toujours liée à un excès de salivation.

Là encore, les traitements associés sont très importants à prendre en compte : une étude suggère que les antipsychotiques atypiques en général ont un impact sur le discours des patients (132).

On peut également imaginer que les dyskinésies induites par les neuroleptiques favorisent les troubles du langage.

Dans les dysarthries, comme dans les dysphagies, le recours à une prise en charge orthophoniste peut être bénéfique à l'autogestion de leur ptialisme.

2.3.3.2.3 Existe-t-il des troubles dentaires ?

Une forte proportion de patients souffre en effet de troubles dentaires. Cela reste difficilement interprétable, puisque l'hygiène dentaire est fréquemment négligée chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques (45), à l'origine de nombreuses prescriptions d'antibiotiques.

Néanmoins, l'entretien avec la dentiste de l'établissement confirme les données développées dans la partie 1.3.1, permettant de comprendre qu'une hypersalivation est néfaste pour la santé bucco-dentaire.

De plus, le brossage des dents, souvent négligé chez une bonne partie des patients, est rendu difficile par l'excès salivaire.

Si des infections dentaires sont récurrentes chez les patients présentant une HIC, la réduction de cet excès de salive est primordiale pour optimiser l'hygiène dentaire, et éviter la surconsommation d'antibiotiques à l'origine de sélection de mutants résistants.

2.3.3.2.4 Existe-il des troubles gastriques ?

Une forte proportion de patients concernés par le questionnaire A souffre de troubles gastriques, et est traitée par IPP.

Des chercheurs ont mis en évidence un lien entre la prescription de clozapine et l'apparition de RGO, et ainsi la prescription d'IPP (133). Ces deux dernières étaient plus fréquentes qu'avec les autres antipsychotiques.

De même, certains soignants nous font part de leur observation sur le fait que certains antipsychotiques comme la clozapine entraîneraient des troubles gastriques : en effet, son activité anticholinergique pourrait, par diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, provoquer un reflux du contenu gastrique (134) (figure 12).

Cela peut expliquer la fréquence importante des prescriptions d'IPP, et autres correcteurs d'acidité gastrique, dans la population étudiée.

Cependant, il semble important de rappeler que les IPP n'ont pas vocation à être prescrits au long cours, de nombreuses complications étant décrites à ce jour (135,136).

Plus interpellant, il est mis en évidence que la prescription d'IPP en association à la clozapine augmenterait le risque d'effets indésirables hématologiques, c'est-à-dire les neutropénies induites par la clozapine (137).

2.3.3.3 Analyse des traitements associés à la clozapine

2.3.3.3.1 Association à d'autres antipsychotiques

Le recours à un antipsychotique de première génération est très fréquent chez les patients traités par clozapine, soit en tant que synergique dans la gestion de la schizophrénie (prescrit en systématique), pour leurs propriétés anti-productives, prescrits uniquement en cas d'agitation ponctuelle, ou en tant qu'anxiolytiques.

Leurs actions pharmacologiques vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques étant différentes, les antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^e génération peuvent être complémentaires.

Néanmoins, ce type d'association est à l'origine d'effets additifs comme la dépression du système nerveux central. La sédation, potentialisée, peut créer une stase salivaire importante, favorisée par le relâchement des muscles de la mâchoire notamment.

De plus, l'ajout d'un AP1G expose au parkinsonisme, contre lequel la clozapine exerce un rôle protecteur (5). Cela entraîne bien souvent la prescription d'un correcteur (trospatépine ou trihexyphénidyle) qui alourdit la charge anticholinergique de la prescription, souvent déjà conséquente.

On peut d'ailleurs citer la loxapine (fortement inductrice de syndromes extrapyramidaux) qui, même sans un ajout d'antiparkinsonien, est déjà très anticholinergique (score AIS de 2).

Si, de manière générale, les neuroleptiques associés à la clozapine augmentent la stase de la salive et non sa production, certains comme l'halopéridol ou la rispéridone, sont connus pour créer une réelle hypersialorrhée.

Si l'on ne considère que cet aspect, associer l'halopéridol à la clozapine ne semble donc pas judicieux en terme d'additivité des effets indésirables.

Selon la requête réalisée par le CPRV de Bordeaux, si la clozapine est largement la plus pourvoyeuse de ptialisme suivie de la rispéridone, l'halopéridol n'est que peu suspecté dans les cas rapportés. La loxapine est quant à elle souvent montrée du doigt, malgré son score AIS de 2.

La clozapine est également souvent associée à un, voire plusieurs AP2G.

Si les profils de liaison aux récepteurs peuvent varier d'un AP2G à un autre, il semble plus difficile de rationaliser la redondance pharmacologique de la prescription conjointe de clozapine et d'olanzapine. Il en va de même pour l'association de clozapine et de quétiapine, étant des composés très proches pharmacologiquement. Peut-être s'agissait-il de périodes de *switch*, le recueil étant fait de façon transversale, à un instant t ?

De la même façon qu'avec les AP1G, ce type d'association favorise la stase salivaire et certains AP2G comme l'olanzapine, la rispéridone et l'amisulpride sont souvent pourvoyeurs de syndromes extrapyramidaux, entraînant, comme décrit ci-dessus, la prescription d'antiparkinsoniens.

Cependant, l'association à l'amisulpride pourrait s'avérer bénéfique afin de réduire la sialorrhée, mais cette théorie reste controversée, comme vu en partie **Erreur! Source du renvoi introuvable.**

La figure 37 issue des données du CRPV de Bordeaux montre que l'amisulpride est suspectée d'être à l'origine de plusieurs cas de ptialisme.

Si un patient ayant une HIC nécessite un 2^e antipsychotique dans le cadre du traitement pharmacologique de sa schizophrénie, l'amisulpride peut dans certains cas être bénéfique, en fonction du patient, mais les résultats étant difficilement interprétables, son introduction devrait se faire avec précaution et une surveillance accrue, à l'aide d'échelles notamment (annexes 2-8).

La balance bénéfique-risque doit ainsi être évaluée pour chaque patient : il n'est pas question de traiter une sialorrhée avec de l'amisulpride sans indication psychiatrique.

En effet, même si l'amisulpride peut réduire une HIC, d'autres effets indésirables pourraient survenir, comme l'hyperprolactinémie par exemple.

Le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de lien entre amisulpride et hypersialorrhée peut être en partie lié à la taille insuffisante de l'échantillon, mais également à de nombreux biais, puisque le test réalisé ne prend pas en compte la prescription d'autres principes actifs. Par exemple, la présence de benzodiazépines ou de neuroleptiques chez les patients sous amisulpride pourrait masquer l'effet bénéfique sur la sialorrhée, et inversement.

2.3.3.3.2 Association à un thymorégulateur

En cas de réponse incomplète ou de résistance au traitement par clozapine, il est parfois ajouté un thymorégulateur : l'acide valproïque, la lamotrigine et le lithium sont des possibilités, selon le guide du prescripteur proposé par Stephen M. Stahl (138). Ces médicaments ne semblent pas avoir d'impact sur l'HIC, avec notamment un score anticholinergique faible voire inexistant.

2.3.3.3.3 Association à un antidépresseur

Le recours aux antidépresseurs en association à la clozapine est fréquent, afin de neutraliser le versant dépressif de la schizophrénie, parfois marqué chez certains patients.

Les antidépresseurs imipraminiques, comme décrit dans la revue de la littérature, peuvent être utilisés pour traiter l'hypersialorrhée « grâce » à leurs propriétés atropiniques.

La figure 41 ne permet pas de mettre en évidence cela, mais le faible nombre de patients traités par imipraminiques et l'incertitude quant à la présence d'une HIC (sur les deux patients concernés, l'un a une HIC, pour l'autre cette donnée n'a pas été renseignée) rendent les données inexploitable.

Lorsque l'indication d'un antidépresseur est validée, il peut être intéressant de choisir un imipraminique si la sialorrhée doit également être traitée.

Cependant, cette décision est dépendante de la balance bénéfique / risque : chez les patients ayant un score anticholinergique déjà élevé, ou à risque de complications coliques, il semble plus adéquat de privilégier un médicament à action locale (comme détaillé plus loin).

2.3.3.3.4 Association aux benzodiazépines

La prescription de benzodiazépines (BZD) est quasi-systématique dans la population étudiée. Leurs propriétés myorelaxantes et sédatives sont à même d'augmenter la stase salivaire. Associée à une hyperproduction, cette stase aggrave le phénomène d'HIC.

De plus, l'augmentation du risque d'hypotension voire de collapsus cardiovasculaire clozapine-induit par les BZD devrait freiner cette co-prescription (un travail est en cours avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux à ce sujet).

Enfin, le risque de chutes présent chez les patients traités par clozapine (9) peut être potentialisé par l'action myorelaxante des benzodiazépines.

Bien que le test réalisé n'ait pas montré de lien entre la prescription de BZD et la présence d'une hypersialorrhée, il existe là encore de nombreux biais (faible nombre de patients, prescription d'autres médicaments, notamment score anticholinergique souvent élevé pouvant masquer une HIC).

De plus, des médecins de l'établissement nous ont fait part de leur observation sur la diminution d'HIC lors de la diminution posologique de BZD, ce qui est en accord avec la revue de la littérature (cf 1.3.4.3.3.).

2.3.3.3.5 Score anticholinergique

La clozapine est un médicament très fortement anticholinergique, avec un score AIS de 3 (90). C'est notamment cette propriété qui la rend protectrice vis-à-vis des dyskinésies induites par le blocage dopaminergique de la plupart des neuroleptiques.

C'est d'ailleurs le seul antipsychotique⁵ ayant une AMM dans la prise en charge des « patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques » (9).

Théoriquement, les patients traités par clozapine ne devraient donc pas nécessiter la prescription d'un correcteur anticholinergique.

Pourtant, 1/3 des patients se voit prescrire ce type de correcteur (tropatépine ou trihexyphénidyle), cela étant certainement lié aux autres antipsychotiques (notamment de première génération) associés à la clozapine. Ces deux correcteurs ont également un score AIS de 3 (90).

Une étude menée en France chez 62 patients schizophrènes rapporte une moyenne de scores AIS égale à 3,2 (139).

Dans notre étude incluant 90 patients, ce score moyen est presque 3 fois supérieur. Certes, il peut être légèrement surestimé pour les patients traités par atropine administrée localement, puisque l'AIS ne prend pas en compte la voie d'administration. Néanmoins, ce score moyen reste très élevé et mérite une attention particulière de la part des prescripteurs.

Un score anticholinergique élevé serait pourtant protecteur contre l'hypersialie : d'après nos données, cela n'est pas si évident. Il est vrai que la tendance va dans ce sens (figure 43) , mais certains patients avec un score anticholinergique élevé souffrent d'HIC, rappelant que le blocage des récepteurs muscariniques n'est pas le seul mécanisme.

Même si l'augmentation du score anticholinergique peut en partie contrer une HIC, le rapport bénéfique / risque est loin d'y être favorable.

Cette augmentation de la charge anticholinergique précipite le risque d'hypomotilité colique déjà bien présent avec la clozapine seule.

En effet, la clozapine est particulièrement pourvoyeuse de constipation, provoquant parfois de graves complications. On retrouve dans le RCP qu'elle « a été associée à des perturbations variables du péristaltisme intestinal, allant de la constipation à l'iléus paralytique en passant par l'occlusion intestinale et le fécalome. Ces cas ont eu une issue fatale dans de rares occasions » (9).

Une revue a analysé 102 cas d'hypomotilité colique induites par la clozapine menaçant le pronostic vital : les facteurs de risques identifiés comportaient l'introduction récente de clozapine, des clozapinémies élevées et l'association à d'autres traitements anticholinergiques (140).

La rétention urinaire est également un effet indésirable fréquent de la clozapine (9) pouvant être précipité par l'ajout d'autres médicaments.

La confusion mentale, bien que plus rare chez la clozapine, est un effet commun à celle-ci et aux anticholinergiques traversant la BHE.

L'association de la clozapine à d'autres anticholinergiques doit donc être évitée, ou être accompagnée d'un suivi régulier du transit, surtout en début de traitement par clozapine.

En psychiatrie, cette attention doit être d'autant plus importante que les prescriptions sont très cloisonnées : les traitements psychiatriques d'une part, prescrits par les psychiatres, des traitements somatiques d'autre part, prescrits par les médecins généralistes. Il est important de rappeler aux prescripteurs que l'ajout d'un médicament doit être précédé d'une relecture globale de la prescription en cours avec analyse notamment de ce score anticholinergique.

⁵ La quétiapine est également prescrite dans les troubles psychotiques du patient parkinsonien, mais elle n'a pas d'AMM dans cette indication.

2.3.3.4 Choix d'un antisialagogue adapté au patient

❖ Atropine ou scopolamine ?

L'atropine et la scopolamine sont les deux antisialagogues prescrits dans le traitement de l'hypersialie au CH de Cadillac.

Du fait de l'absence de médicaments commercialisés avec une AMM dans le traitement de l'hypersialorrhée, ces traitements sont le résultat d'habitudes de certains prescripteurs, et du bouche à oreille entre établissements notamment.

La posologie de la scopolamine ne dépasse pas celle recommandée par l'AMM du Scopoderm[®], dans les indications pour laquelle elle est commercialisée. En effet, celle-ci tolère jusqu'à 3 patchs simultanément (79), même si aucune utilisation en psychiatrie ne fait l'objet de recommandations officielles. Or, cette population présente un risque de fécalome supérieur à la population générale (71).

Concernant l'atropine, aucune donnée officielle ne recommandant l'administration d'un collyre par voie sublinguale, il n'existe pas de posologie préconisée.

Néanmoins, d'après notre revue de la littérature, celles-ci varient d'une à 4 gouttes par jour, en général réparties en une à deux prises journalières.

Chez un patient de notre étude, la posologie prescrite de 16 gouttes par jour (4 gouttes en 4 prises journalières) semble très élevée et à risque d'effets indésirables.

Cela est d'ailleurs le cas pour certains patients se plaignant d'une xérostomie, pour lesquels la dose a dû être réduite.

Si la scopolamine et l'atropine sont des composés structurellement et pharmacologiquement semblables, leur voie d'administration très différente en font deux options thérapeutiques bien distinctes. L'enjeu réside donc dans la pharmacocinétique de chaque composé, l'objectif ultime étant une action ciblée sur les glandes salivaires, en évitant le passage dans la circulation générale, exposant à des effets anticholinergiques centraux et périphériques.

La manière d'administrer ces deux médicaments nous confronte toutefois quelques difficultés :

- L'administration de l'atropine dans cette indication est « recommandée » par voie sublinguale

Cette pratique, hors-AMM, n'est pas validée par des études mesurant le taux d'absorption, que ce soit par voie sublinguale ou par voie orale en cas de déglutition d'une partie du produit.

Selon le RCP du collyre, il peut entraîner des «effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale» (141).

L'ingestion de produit est donc à éviter pour ne pas causer d'éventuels effets atropiniques systémiques.

Or, la voie sublinguale est usuellement mise à profit dans le but d'une absorption rapide et directe dans la circulation générale en évitant l'effet de premier passage hépatique, comme le rappelle le schéma ci-dessous (figure 47). En effet, la substance active est déversée dans les veines jugulaires, se drainant dans la veine cave supérieure.

La proportion de produit dégluti et absorbée dans la circulation n'étant pas connue, il est difficile de prévoir la survenue d'éventuels effets anticholinergiques généraux, même si aucun effet indésirable systémique n'est décrit dans la littérature.

L'administration sublinguale de l'atropine garantit une action locale, directe sur les glandes salivaires, comme le précisent plusieurs études (40,73), mais nous ne disposons pas de données sur les effets action systémique.

En général, par voie sublinguale, le produit ne doit pas être dégluti pour s'affranchir de la métabolisation hépatique qui réduirait sa biodisponibilité.

Dans le contexte de l'HIC, l'effet souhaité étant local (effet systémique non souhaité). Ce mode d'administration en vue d'une action locale, reste donc assez mystérieux.

De surcroît, la forme pharmaceutique commercialisée rend difficile l'administration du nombre exact de gouttes prescrit avec cette forme. Dans notre établissement, suite à un changement de marché⁶, nous avons référencé ce collyre sous forme d'unidoses. Des infirmiers ont souligné le fait qu'il leur était plus difficile d'administrer le nombre de gouttes voulu, ce qui peut exposer à un surdosage et une quantité accrue déglutie.

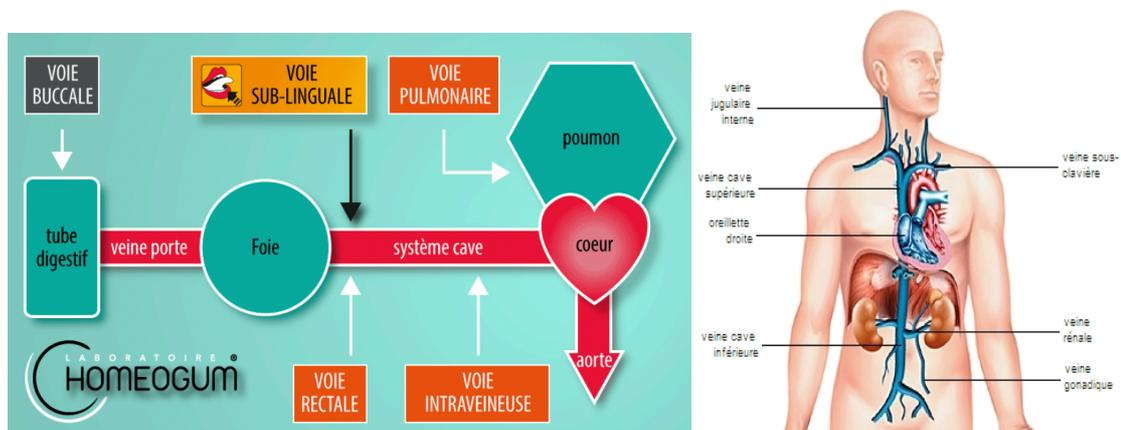


Figure 47 : Sites d'absorption en fonction de la voie d'administration d'un médicament (143) et anatomie de la veine jugulaire interne (144)

- Le dispositif transdermique de scopolamine doit être appliqué pour 72 heures, puis remplacé par un nouveau, au niveau rétro-auriculaire. En pratique, il est souvent retiré par les patients. De plus, du fait d'une hypersialorrhée importante, la salive peut rendre la peau mouillée et provoquer le décollement du dispositif (conduisant à une inefficacité, cela étant un cercle vicieux).
- La scopolamine injectable, prescrite par voie sublinguale, reste très marginale. Cependant, l'administration per os d'ampoules destinées à la voie injectable est loin d'être optimale : d'une part, à cause du risque d'erreur conduisant à l'injection de scopolamine par des soignants non avertis, d'autre part, parce que la posologie prescrite d'une demi-ampoule est approximative, donc non reproductible. C'est pourquoi cette prescription a été exclue du test de comparaison des deux antisialagogues.

⁶ Ce changement de marché est lié à la présence d'un conservateur dans les flacons multidoses, dont le risque à long terme n'est pas connu (142). La forme unidoses permet de s'affranchir de la présence de conservateur.

Cela étant dit, la posologie d'atropine peut être ajustée à l'efficacité et aux effets indésirables qu'elle entraîne, plus aisément que celle de scopolamine.

En effet, si une xérostomie apparaît, comme c'est le cas d'un patient de cette étude avec des difficultés lors de l'alimentation, la posologie ne peut pas être abaissée à moins d'un patch tous les 3 jours (dans le cas d'un changement moins fréquent du patch, il y aurait un effet de fin de dose après 3 jours, mais la vitesse de libération du principe actif serait la même).

Outre le fait de s'assurer de l'efficacité du correcteur prescrit, il est primordial de vérifier l'absence d'effets indésirables tels qu'une xérostomie qui serait aussi néfaste qu'une hypersialorrhée sur la déglutition et le risque de fausses routes (ici lors des repas, avec des aliments et non la salive).

Les effets atropiniques doivent également être recherchés au niveau des autres organes, surtout au niveau intestinal, avec la surveillance de la motilité colique.

Une surveillance des selles est fortement recommandée en psychiatrie, avec une traçabilité sur le plan de soins.

Bien que les résultats de ces tests ne montrent pas de supériorité en terme de bénéfice de l'un ou l'autre de ces traitements, le manque de significativité rend difficile, voire impossible la conclusion.

Premièrement, les réponses des soignants ayant répondu au questionnaire B par téléphone sont subjectives. D'autres éléments apportent des biais, comme le faible nombre de patients dans chaque groupe et l'absence de prise en compte des autres traitements prescrits, notamment modifiant la charge anticholinergique, pouvant influencer la sialorrhée.

De plus, pour certains patients, les soignants n'ont pas pu coter l'amélioration de la sialorrhée depuis l'instauration du traitement, celle-ci étant très ancienne.

Malgré cela, les deux traitements semblent plus ou moins équivalents en terme d'efficacité. Le choix de l'antisialagogue peut donc se faire indépendamment de ce paramètre global, même si la fiabilité des données ne permet pas de conclure avec certitude.

Concernant la tolérance de ces traitements, le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de différence dans le nombre de laxatifs prescrits est également discutable. Les patients traités par clozapine ont généralement au moins une prescription de laxatif osmotique, souvent complétée par un deuxième, par voie orale ou rectale, en cas d'inefficacité du premier. Certains patients ont également une 3^e ligne de laxatif : soit un lavement évacuateur colique, soit une préparation colique par voie orale, prescrite hors-AMM. N'ayant pas pris en compte la fréquence réelle des administrations des laxatifs prescrits de façon conditionnelle, il est difficile d'obtenir une valeur fiable de la quantité quotidienne de laxatif administrés.

Un autre problème se pose lors de la prescription de ces antisialagogues : à la sortie d'une hospitalisation, les patients ont une prescription de médicaments qu'ils récupèrent en officine :

- Dans le cas de la scopolamine, non remboursée dans cette indication et au vu de son prix élevé (environ 70 euros par mois), les patients se trouvent presque toujours dans l'impossibilité de payer ce médicament.
- Dans le cas de l'atropine, plus abordable, l'auto-administration précise de ce collyre par voie sublinguale n'est pas appropriée à domicile, encore moins chez les patients souffrant de schizophrénie.

Au moment de la sortie d'hospitalisation, les psychiatres sont donc démunis face à cet effet indésirable ne pouvant être géré à domicile.

En considérant les limites de l'utilisation de ces deux antisialagogues, la prudence s'impose, afin de ne pas transformer une hypersialorrhée en xérostomie d'une part, et de ne pas engendrer d'effets indésirables anticholinergiques systémiques d'autre part.

Il est d'ailleurs rappelé dans le RCP de la clozapine (9) de « surveiller les patients à la recherche d'effets indésirables anticholinergique par exemple constipation, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés pour corriger une sialorrhée ».

Nous constatons chez certains patients la présence du correcteur d'HIC depuis plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les indications de l'atropine et de la scopolamine sont, selon le RCP de ces médicaments (79,145), limitées à un temps d'utilisation de l'ordre de quelques jours.

Aucune donnée n'est disponible sur leur prescription à long terme.

Ainsi, il serait prudent de réaliser une réévaluation régulière du traitement. Des fenêtres thérapeutiques peuvent être programmées, afin de constater la persistance ou la disparition de l'HIC sans traitement correcteur.

❖ Et les autres antisialagogues ?

Au-delà des deux antisialagogues comparés, la revue de la littérature met en évidence d'autres correcteurs d'hypersialorrhée.

✓ Par voie systémique

La voie générale ne semble pas adaptée à cause de l'additivité des effets indésirables qu'ils engendrent :

- Les anticholinergiques par voie générale font l'objet de précautions d'emploi en association avec la clozapine, ayant déjà un score AIS de 3.
- Les correcteurs alpha-adrénergiques ont leurs propres effets secondaires, notamment le risque d'hypotension qui est également intrinsèque à la clozapine.

Cependant, s'il existe une co-indication de l'hypersialorrhée et l'un des symptômes ci-dessous, une prescription d'un agent correcteur systémique peut être justifiée, toujours en tenant compte de la balance bénéfique / risque.

- Chez les patients avec une symptomatologie dépressive nécessitant un antidépresseur, il peut être bénéfique de prescrire l'amitriptyline ou le moclobémide.
- Si un autre AP2G est indiqué en association avec la clozapine, l'amisulpride ou le sulpiride peuvent interagir sur les deux indications.
- Si le patient présente des dyskinésies nécessitant un correcteur, le trihexyphénidyle s'est montré favorable à une diminution de la sialorrhée.
- Lors de l'indication d'un antihypertenseur central chez un patient présentant une HIC, la clonidine peut être une option thérapeutique intéressante.
- Chez les patients souffrant d'incontinence urinaire, effet indésirable fréquemment rencontré chez les sujets traités par clozapine, la prescription d'oxybutinine peut aider dans les deux indications.

Ces agents systémiques ne devraient donc pas être prescrits pour traiter uniquement une sialorrhée.

S'il n'existe pas de co-indication comme décrit ci-dessus, l'utilisation d'un correcteur local devrait être préférée.

✓ Par voie locale

Les deux traitements locaux retrouvés dans la bibliographie sont l'atropine (décrite précédemment) et l'ipratropium.

L'ipratropium administré par voie sublinguale semble une option intéressante. N'ayant pas été testé dans notre établissement, ce point de vue est uniquement basé sur les données de la littérature.

Il est commercialisé sous forme de récipients unidoses pour nébuliseur, mais également sous forme de solution pour inhalation en flacon pressurisé (ou aérosol-doseur) ou sous forme de spray nasal sous le nom d'Atrovent® en France.

Outre sa voie d'administration locale, il a une durée d'action supérieure à celle de l'atropine, permettant de réduire le nombre de prises journalières sans effet « fin de dose ».

De plus, la forme pharmaceutique en aérosol doseur, même si elle n'est pas conçue pour cette voie d'administration, permet de délivrer une dose reproductible et permet l'auto-administration.

Nous ne parlerons pas du spray nasal, qui peut s'avérer moins pratique en sublingual, nécessitant de rester en position vertical, ni des récipients pour nébuliseurs, leur prescription étant réservée à certains praticiens.

Son prix est également plus avantageux : la posologie de 1 à 2 pulvérisations, renouvelable 3 fois par jour, permet de se procurer un flacon de 200 doses par mois, ce qui revient environ à une dizaine d'euros mensuelle.

Les patients ont rapporté un goût désagréable, mais si l'administration est bien réalisée en sublinguale, le contact du produit avec les papilles gustatives devrait être très limité : le ressenti de l'amertume devrait être amoindri.

Ce correcteur pourrait ainsi garantir la continuité du traitement de l'hôpital au domicile.

Néanmoins, l'éducation thérapeutique des patients reste fondamentale pour garantir le bon usage de ce dispositif.

En effet, l'utilisation hors-AMM de cette forme pharmaceutique s'accompagne potentiellement d'un risque d'administration par voie inhalée, ce qui exposerait aux effets anticholinergiques systémiques décrits précédemment sans bénéfice sur la sialorrhée.

Ainsi, l'atropine et l'ipratropium sont comparables en terme de pharmacocinétique, par voie sublinguale.

Mais l'ipratropium semble plus adapté au traitement des patients à domicile, et permet une dose reproductible par les soignants. Même s'il expose également à un risque d'erreur d'administration, il présente de nombreux avantages qui mériteraient d'être exploités.

2.3.3.5 Traiter l'hypersialorrhée, *primum non nocere*

Si la gestion de l'hypersialorrhée est importante pour les raisons évoquées précédemment (partie 1.3.1), les traitements de l'HIC impliquent une mise au repos des glandes salivaires, que ce soit par un mécanisme anticholinergique, α -adrénergique, ou autre.

Cela peut entraîner d'une part un défaut de production salivaire : même si cela est initialement l'effet recherché, il ne s'agirait pas de provoquer une xérostomie, comme cela est le cas chez certains patients selon les soignants.

D'autre part, l'augmentation de la charge anticholinergique expose notamment au risque de constipation, voire de fécalome.

Ainsi, la surveillance des effets indésirables doit être d'autant plus assidue que les correcteurs sont utilisés en dehors du cadre de leur AMM, ce qui rend imprévisible la survenue d'effets indésirables non connus si la voie d'administration diffère de celle inscrite dans le RCP.

D'ailleurs, il semble important de rappeler que la prescription hors-AMM est autorisée « sous certaines conditions juridiques, économiques et éthiques : absence d'alternative médicamenteuse appropriée (possédant une AMM), justification et documentation scientifique, évaluation rigoureuse de la balance bénéfique/risque, information aux [patients] et indication sur l'ordonnance « Prescription hors-AMM » pour signaler son caractère non remboursable » (146).

De plus, la réévaluation du traitement peut s'accompagner de fenêtres thérapeutiques qui pourraient permettre un sevrage, si le contexte le permet.

2.3.3.6 Avantage et inconvénients des principaux antisialagogues retrouvés dans la littérature

Le tableau réalisé ci-dessous synthétise les traitements recensés dans la littérature, utilisés hors-AMM dans le traitement de l'hypersialorrhée.

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
ANTICHOLINERGIQUES		
ATROPINE SOUS FORME DE COLLYRE PAR VOIE SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none"> • Administration locale au niveau des glandes salivaires • Action très rapide : possibilité d'ajuster les prises juste avant les repas, par exemple • Ajustement posologique facile en nombre de gouttes • Prix en flacon : 2,64 € / flacon contenant plus de 300 gouttes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Forme pharmaceutique non adaptée à l'administration : • Auto-administration impossible lors de la sortie d'hospitalisation • Risque de surdosage (nombre de gouttes administré > nombre de gouttes prescrit) ou d'administration par voie ophtalmique • Risque de passage systémique avec effets anticholinergiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Centraux</u> : agitation, confusion voire hallucinations ○ <u>Périphériques</u> : constipation, xérostomie, troubles visuels, rétention urinaire, hyperviscosité des sécrétions bronchiques. • Courte durée d'action • Effets à long terme inconnus, notamment si présence d'un conservateur (flacon multidose) • Prix en récipients unidoses : une centaine d'euros / 100 récipients
SCOPOLAMINE SOUS FORME DE DISPOSITIF POUR VOIE TRANSDERMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration 	<ul style="list-style-type: none"> • Décollement du dispositif par le patient ou causé par l'excès de salive

<p>SCOPOLAMINE SOUS FORME DE DISPOSITIF POUR VOIE TRANSDERMIQUE (suite)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Passage dans la circulation générale causant des effets anticholinergiques (79): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Centraux</u> : agitation, confusion, hallucinations, voire ○ <u>Périphériques</u> : constipation, xérostomie, troubles visuels, rétention urinaire, hyperviscosité des sécrétions bronchiques. • Réactions cutanées occasionnelles • Prix élevé • Dispositif visible au niveau rétro-auriculaire : impact social (stigmatisation) • Effets à long terme inconnus
<p>IPRATROPIUM PAR VOIE SUBLINGUALE</p> <p>SOUS FORME DE SPRAY NASAL OU D'AEROSOL-DOSEUR (récipient unidose pour nébuliseur sur prescription réservée aux pneumologues ou pédiatres)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Action locale au niveau des glandes salivaires • Ne traverse que de manière négligeable la BHE : peu de risque d'effet anticholinergique central, même si passage systémique • Durée d'action permettant une à deux prises par jour, sans effet « fin de dose » • Forme pharmaceutique permettant la délivrance d'une dose reproductible, et l'auto-administration. • Prix (aérosol doseur : prix libre, environ 3 € / flacon contenant 200 doses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Goût désagréable • Formes pharmaceutiques non adaptées à cet usage : risque d'erreur de site d'administration • Risque de passage systémique avec effets anticholinergiques périphériques : constipation, xérostomie, troubles visuels, rétention urinaire, hyperviscosité des sécrétions bronchiques.
<p>AMITRYPTILINE PAR VOIE ORALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de co-indication de la clozapine avec un antidépresseur 	<ul style="list-style-type: none"> • Action anticholinergique systémique
<p>TRIHXYPHENIDYLE PAR VOIE ORALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de co-indication de la clozapine avec un correcteur de dyskinésies (en général liée à la présence d'un neuroleptique) • En cas de co-indication avec un antispasmodique urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Action anticholinergique systémique

	(énurésie nocturne pouvant être associée à la clozapine)	
ALPHA-ADRENERGIQUE		
CLONIDINE PAR VOIE ORALE	<ul style="list-style-type: none"> Alternative en cas de contre-indication aux anticholinergiques 	<ul style="list-style-type: none"> Effets indésirables de type dépression et troubles du sommeil Majoration de l'hypotension liée à la clozapine
AUTRES MECANISMES D'ACTION		
BENZAMIDES : amisulpride, moclobémide, sulpiride PAR VOIE ORALE	<ul style="list-style-type: none"> En cas de co-indication avec un autre antipsychotique 	<ul style="list-style-type: none"> Effets indésirables additifs
METOCLOPRAMIDE PAR VOIE ORALE	<ul style="list-style-type: none"> En cas de co-indication avec un antiémétique 	<ul style="list-style-type: none"> Non étudié sur une période prolongée Effets indésirables additifs (notamment dyskinésies tardives)
TOXINE BOLLULIQUE PAR VOIE INJECTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité plusieurs mois après une injection 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement invasif, douloureux (anesthésie locale possible) Nécessité d'hospitalisation régulière en ambulatoire Risque de xérostomie, voire de difficultés à la déglutition (diffusion de la toxine à distance des glandes)

Figure 48 : Tableau comparatif en terme d'avantages et d'inconvénients des principaux traitements utilisés hors-AMM dans le traitement de l'hypersialorrhée induite par la clozapine.

2.3.3.7 Élaboration d'un guide de prise en charge de l'HIC

A l'issue de ce travail, un guide de prise en charge de l'hypersialorrhée, présenté en pages suivantes, est élaboré. Il est validé par l'équipe pharmaceutique, un psychiatre, un médecin généraliste, une ergothérapeute spécialisée dans les troubles de la déglutition et une dentiste.

QUE FAIRE FACE A UNE HYPERSIALORRHEE INDUITE PAR LA CLOZAPINE ?

A.Folcher – avec la collaboration de : Dr Barlatier (psychiatre), N. Cuadrado (ergothérapeute spécialisée dans la déglutition), Dr Darriet (chirurgien-dentiste), Dr Egron (pharmacien), Dr Messer (médecin généraliste)

1) EVALUATION ET QUANTIFICATION

Par qui ?

Par quel moyen ?

1- Quantification de l'hypersialorrhée :

- Score d'hypersialorrhée (annexes 2-8)

2- Le patient est-il gêné par cette hypersialie ?

- Ressenti global
- Impact social
- Sommeil altéré

-Médecins :
psychiatre et/ou
généraliste
-Infirmiers
-Aides-soignants



Échelles
d'évaluation de
l'hypersialorrhée
(annexes 2-8)

3- S'agit-il davantage d'une augmentation de la production ou d'une stase salivaire ?

Origines d'une stase salivaire :

- Antéflexion du tronc, bouche entrouverte
- Fortes doses de benzodiazépines
- Fortes doses ou associations de neuroleptiques

-Médecins :
psychiatre
et/ou
généraliste
-Pharmacien



Évaluation
clinique et revue
globale de la
prescription

4- Existe-t-il un risque de fausse route et/ou une dysphagie ?

Signes évocateurs :

- Hyperthermie fruste et/ou toux (pneumopathies d'inhalation à bas bruit, à répétition)
- Patient mangeant la tête penchée en avant pour protéger ses voies aériennes, ou étouffements fréquents

-Médecins : psychiatre
et/ou généraliste
-Ergothérapeute
spécialisée en troubles de
la déglutition
-Orthophoniste
-Diététicienne



Bilan de
déglutition
Si indication :
consultation
neurologique

5- Existe-t-il des symptômes associés ou aggravants ?

- Reflux gastro-œsophagien
- Troubles dentaires (abcès, caries, mauvaise haleine et hygiène dentaire négligée)

Médecin
généraliste,
chirurgien-dentiste



Évaluation
clinique

2) PRISE EN CHARGE

Prise en charge non pharmacologique (annexe 9)

Éducation thérapeutique du patient : ergothérapeute, diététicien(ne), orthophoniste.



- Baisser la tête pendant la déglutition
- Fractionner les repas, prévoir une plage horaire étendue pour éviter tout stress
- Aliments adéquats : si défaut de mastication, discuter d'un menu haché (attention toutefois aux aliments à risque de fausses routes, comme la semoule ou les fruits à pépins...)
- Mâcher un chewing-gum à certains moments de la journée

Optimisation de la prescription du patient :

Objectif : diminution de la stase salivaire pouvant aggraver l'hypersialorrhée.



Rappel : Toujours privilégier une monothérapie antipsychotique

- Diminution des benzodiazépines, voire sevrage progressif
- Diminution des neuroleptiques associés
- Adaptation du traitement en évitant les associations aux médicaments majorant la sialorrhée : halopéridol, rispéridone...

Prise en charge des symptômes associés ou aggravants:

- Si troubles dentaires → Consultation dentaire, traitement des caries, éducation thérapeutique
- Si RGO → correcteurs d'acidité gastrique pour une durée limitée



Traitements pharmacologiques recensés dans la littérature, hors AMM (non remboursés)

1. Homéopathie



Non agréé aux collectivités : non fourni à l'hôpital

- Rana bufo 30 CH : 1 à 2 fois / semaine
- Jaborandi 5 CH : 2 à 4 fois / jour pendant 1 mois.

2. Anticholinergiques par voie locale

- Atropine collyre 1% par voie sublinguale : 1 à 2 gouttes, 1 à 2 fois par jour (débuter à la posologie la plus faible)
- Ipratropium aérosol-doseur : 1 à 2 pulvérisations au besoin, jusqu'à 4 fois par jour (débuter à la posologie la plus faible)

3. Anticholinergique par voie générale

- Scopolamine par voie transcutanée (Scopoderm®) : 1 dispositif transdermique tous les 3 jours.

4. Autres antisialagogues par voie générale :

Uniquement si co-indication : sialorrhée + indication de l'AMM



Les anticholinergiques systémiques doivent être évités avec la clozapine

- Si antidépresseur indiqué → Amitriptyline, moclobémide
- Si autre antipsychotique de 2nde génération indiqué → Amisulpride, sulpiride
- Si correcteur de pseudo-parkinsonisme indiqué → Trihexyphénidyle
- Si antihypertenseur central indiqué → Clonidine (contre-indiqué en cas d'état dépressif)
- Si incontinence urinaire nécessitant un médicament → oxybutinine

Pour en savoir plus :

Thèse de pharmacie « L'hypersialorrhée induite par la clozapine : analyse des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale »
Audrey Folcher

2.3.4 Limites et biais de l'étude

La première limite réside dans le recueil des informations : il a été réalisé sur une durée de 6 mois, mais à l'instant t pour chaque patient. Il s'agit d'un recueil transversal, les patients n'ayant pas été suivis dans le temps. Les changements de prescription, notamment, n'ont pas été pris en compte.

Le recueil se basant sur les dossiers informatisés, beaucoup d'informations sont manquantes, ce qui donne un pourcentage d'erreur parfois important. Ce biais est partiellement neutralisé par le questionnaire A qui a permis la récolte d'informations via les soignants, mais beaucoup de patients n'y ont pas été intégrés.

Ce questionnaire, s'il permet de réduire le risque d'erreur décrit ci-dessus, ajoute un biais de jugement, n'étant rempli que par un soignant par patient la plupart du temps.

Comme expliqué précédemment, nous n'avons pas pu interroger les patients de façon directe.

Lors de la comparaison de la proportion d'hypersialorrhée avec ou sans benzodiazépine d'une part, et avec ou sans amisulpride d'autre part, le nombre de patients n'a pas permis de conclure.

A titre d'exemple concernant l'amisulpride, un calcul statistique met en évidence le nombre minimal de patients à inclure pour obtenir une puissance de 90% avec le test réalisé : il est de 308 patients.

Même si cela avait été réalisé, la conclusion aurait été discutable, du fait de l'absence de prise en compte des autres traitements.

En effet, la comparaison des antisialagogues est également biaisée : il faudrait idéalement prendre en compte la globalité de la prescription médicamenteuse de chaque patient. Chaque médicament ayant son propre score anticholinergique, sa propre action sur les récepteurs alpha, et son propre effet sur la stase salivaire, il est difficile de comparer les symptômes des patients uniquement sur la base du correcteur prescrit.

Le nombre de patients dans cette comparaison est également faible.

De plus, le questionnaire B étant rempli par interrogatoire d'un soignant par téléphone, il implique également un biais de jugement, d'autant plus que certaines réponses sont très subjectives comme la cotation des effets indésirables sur une échelle donnée.

Finalement, l'origine de l'HIC étant mystérieuse, il est difficile d'interpréter les résultats puisque beaucoup de facteurs ne sont pas maîtrisables.

Conclusion

Parmi tous les traitements de l'hypersialorrhée recensés dans la littérature, aucune étude fiable n'existe en faveur d'un médicament en particulier.

Cette absence de recommandation est le reflet de la complexité des mécanismes impliqués, et de la variabilité inter- et intra individuelle des patients concernés.

D'après notre étude réalisée au Centre Hospitalier de Cadillac, l'hypersialorrhée induite par la clozapine (HIC) ne semble pas dépendante de ses modalités de prescription : dose, durée de traitement ou encore répartition des prises sont des paramètres qui ne devraient pas être modifiés dans le but de la neutraliser, au risque de déséquilibrer le patient sur le plan psychiatrique.

La prise en charge devrait comporter en premier lieu une étape d'évaluation grâce à des échelles spécifiques ou non de la sialorrhée.

Selon l'établissement, un(e) ergothérapeute, un(e) orthophoniste et/ou un(e) diététicien(ne) peuvent intervenir dans cette évaluation, mais également dans la mise en place de mesures adaptées.

Sur le plan pharmacologique, une optimisation de la prescription paraît indispensable avant d'instaurer un antisialagogue. En effet, de nombreux médicaments peuvent être inducteurs d'hypersialorrhée, qu'elle soit la conséquence d'une diminution de la déglutition ou d'une production accrue par les glandes salivaires.

Si un correcteur d'hypersialie s'avère nécessaire malgré ces étapes préalables, il doit être choisi en prenant compte des avantages et inconvénients de chaque traitement, rapportés au patient.

Même sans données fiables concernant leur efficacité, les traitements homéopathiques (Rana bufo et Jaborandi) peuvent être introduits en première intention au vu de leur innocuité.

L'atropine en collyre administrée par voie sublinguale a pour avantage une action locale, mais sa forme galénique compromet son bon usage.

La scopolamine administrée par voie transcutanée, c'est-à-dire systémique, expose théoriquement davantage aux effets anticholinergiques centraux et périphériques. De plus, son prix élevé est un frein à la continuité de sa prescription à la sortie d'une hospitalisation.

L'ipratropium (en aérosol doseur ou en spray nasal) administré par voie sublinguale n'a pas été testé dans notre établissement, mais pourrait être une option thérapeutique intéressante de par de sa forme pharmaceutique, son action locale et son prix plus abordable.

L'absence de traitement ayant une AMM dans l'hypersialorrhée et le risque de complications liées à l'HIC d'une part, et aux traitements anticholinergiques d'autre part, doivent renforcer la collaboration pluridisciplinaire et l'évaluation régulière de la balance bénéfice-risque.

Références bibliographiques

1. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>
2. Presses Universitaires François Rabelais. Psychiatrie et Addictologie. 2e éd. 2016. (L'Officiel ECN).
3. Schizophrénie [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/31>
4. Ellul P, Groc L, Leboyer M. Les rétrovirus endogènes humains, une implication dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. *médecine/sciences*. 1 avr 2017;33(4):404-9.
5. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale*. déc 2008;34:S237-41.
6. Unknown. Les voies dopaminergiques [Internet]. *Sciences Mag*. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://science7.blogspot.com/2016/11/ii-les-voies-dopaminergiques.html>
7. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation « atypical » antipsychotics compare? *Psychiatr Q*. Winter 2002;73(4):299.
8. Seeman P. Clozapine, a Fast-Off-D2 Antipsychotic. *ACS Chem Neurosci*. 12 nov 2013;5(1):24-9.
9. Résumé des Caractéristiques du Produit Clozapine [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220251.htm>
10. Burghardt KJ, Seyoum B, Mallisho A, Burghardt PR, Kowluru RA, Yi Z. Atypical Antipsychotics, Insulin Resistance and Weight; A Meta-Analysis of Healthy Volunteer Studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 avr 2018;83:55-63.
11. Barlatier A. L'association clozapine avec un autre antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie hyper-résistante: analyse des pratiques de prescription au travers d'une étude observationnelle. :98.
12. L'histoire de la découverte des neuroleptiques et des antipsychotiques | HuffPost Québec Nouvelles [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: https://quebec.huffingtonpost.ca/jacques-beaulieu/neuroleptiques-antipsychotiques-decouverte_b_13718916.html
13. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1988;45(9):789-96.
14. Monographie - Clozapine - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=576>
15. Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Chasanov MA, Jones LE, Mohan S. Comparative Efficacy and Tolerability of Benztropine and Terazosin in the Treatment of Hypersalivation Secondary to Clozapine: *Clin Drug Investig*. 1999;17(2):97-102.
16. Godoy T, Riva A, Ekström J. Atypical antipsychotics - effects of amisulpride on salivary secretion and on clozapine-induced sialorrhea: Amisulpride potentiates the salivary response. *Oral Dis*. oct 2012;18(7):680-91.
17. Clozapine [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/clozapine>
18. Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *L'Encéphale*. juin 2016;42(3):248-54.
19. Résumé des Caractéristiques du Produit Haldol [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219174.htm>
20. Nuss P, Llorca P-M, Lançon C, Garay R, Hodé Y, Hameg A, et al. Activité anxiolytique de la cyamémazine : rôle des récepteurs sérotoninergiques. *Inf Psychiatr*. 2007;Volume 83(7):595-601.
21. Kreinin A, Miodownik C, Mirkin V, Gaiduk Y, Yankovsky Y, Bersudsky Y, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metoclopramide for Hypersalivation Associated With Clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2016;36(3):200-5.
22. Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1

- muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2005;30(11):1986-95.
23. Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers: Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2000;49(1):59-63.
 24. de Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. sept 2003;27(6):1059-63.
 25. Javelot H, Llorca P-M, Drapier D, Fakra E, Hingray C, Meyer G, et al. Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *L'Encéphale*. juin 2020;46(3):S14-34.
 26. Masson E. Inefficacité de la clozapine en rapport avec un métabolisme augmenté et intérêt de la fluvoxamine : à propos de quatre cas [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/137757/inefficacite-de-la-clozapine-en-rapport-avec-un-me>
 27. Cauliez B. Hormones salivaires : application au dosage des stéroïdes – Salivary hormones and steroids analysis. *Mis E Au Point*. 2010;6.
 28. Schweizerische Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie Société Suisse d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale Societa Svizzera di Oto-Rino-Laringologia e di Chirurgia Cervico-Facciale. *ORL*. 1970;32(2):100-27.
 29. Cavité Orale page 12 [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/oc_12_F.html
 30. Sécrétion salivaire [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: http://physioweb.vet-alfort.fr/Pages/2-Digestion/Cours/Dig_chimique/Salivaire/salivaire1.html#Haut
 31. Chiali B. Physiologie de la sécrétion salivaire. Université Abou Bekr Belkaid; 2019.
 32. Guatterie M, Lozano V. 47 01 La déglutition et les dysphagies. 2001;22.
 33. Alila Medical Media | Vidéos en Français [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.alilamedicalmedia.com/-/galleries/videos-en-francais>
 34. Pharynx and Esophagus - Valent-McMahan Homepage [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://sites.google.com/a/mtlstudents.net/homepage/home/pharynx-and-esophagus>
 35. Larousse É. Définitions : hypersialorrhée - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypersialorrh%C3%A9/41089>
 36. Man WH, Wilting I, Souverein P, Meyboom R, Egberts T, Heerdink ER. Reporting Patterns of Sialorrhea Comparing Users of Clozapine to Users of Other Antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(3):283-6.
 37. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol*. juin 2016;6(3):178-84.
 38. Prahara SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 21 mars 2006;185(3):265-73.
 39. Dashtipour K, Bhidayasiri R, Chen JJ, Jabbari B, Lew M, Torres-Russotto D. RimabotulinumtoxinB in sialorrhea: systematic review of clinical trials. *J Clin Mov Disord*. déc 2017;4(1):9.
 40. Van der Poorten T, De Hert M. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: A systematic review. *Clin Case Rep*. nov 2019;7(11):2108-13.
 41. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine-Induced Sialorrhea. *Pharmacotherapy*. sept 2000;20(9):1092-5.
 42. Qurashi I, Chu S, Husain N, Drake RJ, Chaudhry I, Deakin JFW. Glycopyrrolate in comparison to hyoscine hydrobromide and placebo in the treatment of hypersalivation induced by clozapine (GOTHIC1): study protocol for a randomised controlled feasibility study. *Trials*. déc 2016;17(1):553.
 43. Goto T, Kato M, Matsumura Y, Omata N, Yoshida M, Watanabe K, et al. Scopolamine Ointment for Clozapine-Associated Sialorrhea: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2017;37(1):106-7.
 44. Hypersalivation: Comment Traiter la Salivation Excessive? [Internet]. *Nutrient*. 2019 [cité 2 avr 2021]. Disponible sur: <https://nutrient.fr/salivation-traitement/>

45. Masson E. Santé bucco-dentaire des patients en institution psychiatrique [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/862703/sante-bucco-dentaire-des-patients-en-institution-p>
46. Suzuki S, Igarashi M, Yamashita E, Satomi M. Ptyalism gravidarum. *North Am J Med Sci*. nov 2009;1(6):303-4.
47. AFNOR Spec – Masques barrières - AFNOR Groupe [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://masques-barrieres.afnor.org/>
48. Système nerveux autonome : définition [Internet]. AquaPortail. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-11469-systeme-nerveux-autonome.html>
49. Riley AJ. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract*. juin 1994;48(3):133-6.
50. Shannon M. Yohimbine. 16(1).
51. Résumé des Caractéristiques du Produit Yohimbine [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0169498.htm>
52. Bagheri H, Picault P, Schmitt L, Houin G, Berlan M, Montastruc JL. Pharmacokinetic study of yohimbine and its pharmacodynamic effects on salivary secretion in patients treated with tricyclic antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(1):93-6.
53. Bai Y-M, Lin C-C, Chen J-Y, Liu W-C. Therapeutic Effect of Pirenzepine for Clozapine-Induced Hypersalivation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study: *J Clin Psychopharmacol*. déc 2001;21(6):608-11.
54. Reduction Of Clozapine-Induced Hypersalivation By Pirenzepine Is Safe. *Pharmacopsychiatry*. mars 2004;37(2):43-5.
55. Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Clozapine-Induced Hypersalivation: A Review of Treatment Strategies. *Can J Psychiatry*. 1 juin 2007;52(6):377-84.
56. Bard-Pondarré R, Roumenoff F, Julien C, Grguric G, Porte M, Boulay C, et al. Validity, reliability and responsiveness to change of the French version of the drooling impact scale. *Disabil Rehabil*. 17 juin 2020;0(0):1-7.
57. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. nov 2014;20(11):1109-18.
58. Cardoso AR, Guimarães I, Santos H, Carvalho J, Abreu D, Gonçalves N, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Swallowing Disturbance Questionnaire and the Sialorrhea Clinical Scale in Portuguese patients with Parkinson's disease. *Logoped Phoniatr Vocol*. 10 août 2020;1-8.
59. Rashnoo P, Daniel SJ. Drooling quantification: Correlation of different techniques. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. août 2015;79(8):1201-5.
60. Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, et al. SIAXI. *Neurology*. 23 avr 2019;92(17):e1982-91.
61. Prahara SK, Ray P, Gandotra S. Amisulpride Improved Debilitating Clozapine-Induced Sialorrhea. *Am J Ther*. mai 2011;18(3):e84-5.
62. Essais cliniques sur Hypersalivation induite par la clozapine: Metoclopramide, placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02222220>
63. Bourgeois JA, Drexler KG, Hall MJ. Hypersalivation and clozapine. *Hosp Community Psychiatry*. nov 1991;42(11):1174.
64. Au quotidien | L'Association Française de l'Ataxie de Friedreich [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.afaf.asso.fr/vie-pratique/vivre-avec-la-maladie/au-quotidien/>
65. Bitter R, Demler TL, Opler L. Safety Evaluation of the Concomitant Use of Clozapine and Benzodiazepines: A Retrospective, Cross-Sectional Chart Review. *J Psychiatr Pract*. sept 2008;14(5):265-70.
66. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214543.htm>
67. Naguy A. Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache. *Pharmacology*. 10 mai 2016;98(1-2):87-92.
68. Prahara SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol (Oxf)*. juill 2005;19(4):426-8.
69. Leung JG, Kutzke JL, Morgan RJ, Schak KM. Thrombocytopenia associated with clonidine in

- a case of clozapine-induced sialorrhea. *Ment Health Clin.* 9 janv 2020;10(1):34-7.
70. Netgen. Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-582/Detecter-et-evaluer-l-impact-des-medicaments-anticholinergiques>
 71. Lertxundi U, Hernandez R, San Miguel S, Corcostegui B, Prieto M, Gonzalez U, et al. The burden of constipation in psychiatric hospitals. *Int J Psychiatry Clin Pract.* juin 2018;22(2):143-50.
 72. Goullé J-P, Pépin G, Dumestre-Toulet V, Lacroix C. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Ann Toxicol Anal.* 1 janv 2004;16:22-35.
 73. Comley C, Galletly C, Ash D. Use of Atropine Eye Drops for Clozapine Induced Hypersalivation. *Aust N Z J Psychiatry.* 1 déc 2000;34(6):1033-4.
 74. Mustafa F. Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhea. *Afr J Psychiatry.* 23 juill 2013;16(4):236-42.
 75. Tijdschrift voor Psychiatrie [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl>
 76. Van der Poorten T, De Hert M. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: A systematic review. *Clin Case Rep.* nov 2019;7(11):2108-13.
 77. Souffle du diable : quel est l'effet de la « drogue des voleurs » sur le cerveau ? [Internet]. *Sciences et Avenir.* [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/souffle-du-diable-quel-est-l-effet-de-la-drogue-des-voleurs-sur-le-cerveau_29563
 78. Ardila A, Moreno C. Scopolamine intoxication as a model of transient global amnesia. *Brain Cogn.* mars 1991;15(2):236-45.
 79. RCP Scopoderm [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157578.htm>
 80. Rogawski MA. Transdermal Scopolamine and Sialorrhea. *Arch Neurol.* 1 janv 1984;41(1):15-15.
 81. PubChem. Scopolamine hydrobromide [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6603108>
 82. Kjeldaas L. [Scopoderm depot plasters--confusions and hallucinations]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.* 20 févr 1986;106(5):436-7.
 83. Linder J. [Severe confusion caused by Scopoderm patch!]. *Lakartidningen.* 10 août 2011;108(32-33):1508.
 84. Seo SW, Suh MK, Chin J, Na DL. Mental confusion associated with scopolamine patch in elderly with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr.* sept 2009;49(2):204-7.
 85. rcp ipratropium unidose [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225445.htm>
 86. RCP IPRATROPIUM [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225445.htm>
 87. Sterinebs T-I. (Bromure d'ipratropium en solution pour inhalation) à 0,025 % (250 mcg/mL). :29.
 88. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 15 nov 2007;22(15):2268-73.
 89. Sockalingam S, Shammi C, Remington and G. Treatment of Clozapine-Induced Hypersalivation With Ipratropium Bromide: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. 15 août 2009 [cité 25 mars 2021];70. Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/treatment-clozapine-induced-hypersalivation-ipratropium/>
 90. 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. *Therapies.* sept 2017;72(4):427-37.
 91. RCP AMITRIPTYLINE [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213496.htm>
 92. Copp. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. 1991;
 93. Levitskiï GN, Alekhin AV, Serdiuk AV, Morgunova MS, Koneva ON, Skvortsova VI.

- [Pharmacological therapy of sialorrhoea in patients with motor neuron disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(3):19-22.
94. Praharaj SK, Arora M. Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2007;63(1):128-9.
 95. Siddhartha S, Jayati S, Samir KP. Very Low Dose Amitriptyline for Clozapine-Associated Sialorrhoea. *Curr Drug Saf*. 31 oct 2016;11(3):262-3.
 96. Aggarwal A, Garg A, Jiloha R. Trihexyphenidyl (benzhexol) in clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea. *Indian J Med Sci*. 2009;63(10):470.
 97. Spivak B. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:213-5.
 98. Begbie F, Walker G, Kubba H, Sabharwal A. Acute colonic pseudo-obstruction in a child taking trihexyphenidyl for drooling: Prescribers beware. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. juin 2015;79(6):932-4.
 99. Leung JG, Puri NV, Jacobson MJ. Immediate-release oxybutynin for the treatment of clozapine-induced sialorrhoea. *Ann Pharmacother*. sept 2011;45(9):e45.
 100. Liang C-S, Ho P-S, Shen L-J, Lee W-K, Yang F-W, Chiang K-T. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhoea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res*. juin 2010;119(1-3):138-44.
 101. Drug-induced sialorrhoea and excessive saliva accumulation. *Prescrire Int*. juin 2009;18(101):119-21.
 102. Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Ujihara I, Tsuji K, Magara J, et al. Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anaesthetized rats. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1 mai 2017;312(5):G498-507.
 103. Letters to the Editor. *J Clin Psychiatry*. 1997;4.
 104. A K, C M, S S, D S, I L, J B, et al. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry [Internet]*. déc 2011 [cité 27 mars 2021];12(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964499/>
 105. PubChem. Amisulpride [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2159>
 106. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia--case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry*. janv 2004;37(1):26-31.
 107. Godoy T, Riva A, Ekström J. Clozapine-induced salivation: interaction with N-desmethylclozapine and amisulpride in an experimental rat model: Clozapine-induced sialorrhoea. *Eur J Oral Sci*. août 2011;119(4):275-81.
 108. Loy F, Isola M, Isola R, Lilliu M, Solinas P, Conti G, et al. The antipsychotic amisulpride: ultrastructural evidence of its secretory activity in salivary glands. *Oral Dis*. déc 2013;n/a-n/a.
 109. PubChem. Metoclopramide [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4168>
 110. rcp métopramide [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0241455.htm>
 111. Toxine botulique [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/toxine-botulique>
 112. La toxine botulique pourrait soigner la prostate [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/12/15/16467-toxine-botulique-pourrait-soigner-prostate>
 113. Kahl KG, Trillenber P, Kordon A, Lencer R, Klein C, Hagenah J. Therapie der Clozapin-induzierten Hypersalivation mit Botulinum-Toxin B. *Nervenarzt*. févr 2005;76(2):205-8.
 114. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology*. 11 nov 2003;61(9):1279-81.
 115. Steinlechner S, Klein C, Moser A, Lencer R, Hagenah J. Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhoea. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2010;207(4):593-7.
 116. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeomin [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible

- sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262335.htm>
117. Résumé des caractéristiques du produit - AZZALURE, 125 unités Speywood, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66865211&typedoc=R>
118. Fiche info - NEUROBLOC 5000 U/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63181966>
119. Reymond J-C. Rana bufo, remède homéopathique. :74.
120. France HSF-. Qu'est ce qu'une pathogénésie ? [Internet]. Homéopathes Sans Frontières - France. 2021 [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://hsf-france.com/nos-cours-d-homeopathie-pour-etudiants/qu-est-ce-qu-une-pathogenesie/article/qu-est-ce-qu-une-pathogenesie>
121. OMEDIT. Sur les traces de l'acétylcholine... juill 2011;
122. JABORANDI [Internet]. Homeophyto. 2013 [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.homeophyto.com/jaborandi>
123. Braga M, Tarzia O, Bergamaschi C, Santos F, Andrade E, Groppo F. Comparison of the effects of pilocarpine and cevimeline on salivary flow. *Int J Dent Hyg.* mai 2009;7(2):126-30.
124. Résumé des Caractéristiques du Produit salagen [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0215436.htm>
125. JABORANDI [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/jaborandi>
126. Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczynski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* juin 2020;125:21-7.
127. Antonacci DJ, de Groot CM. Clozapine treatment in a population of adults with mental retardation. *J Clin Psychiatry.* janv 2000;61(1):22-5.
128. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today.* 2005;41(6):411.
129. Cicala G, Barbieri MA, Spina E, de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 4 mars 2019;12(3):219-34.
130. Miarons Font M, Rofes Salsench L. Antipsychotic medication and oropharyngeal dysphagia: systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* déc 2017;29(12):1332-9.
131. Chaumartin N, Monville M, Lachaux B. Une ou des dysphagies lors d'un traitement par neuroleptiques ? *L'Encéphale.* sept 2012;38(4):351-5.
132. Sinha P, Vandana VP, Lewis NV, Jayaram M, Enderby P. Predictors of Effect of Atypical Antipsychotics on Speech. *Indian J Psychol Med.* 2015;37(4):429-33.
133. van Veggel M, Olofinjana O, Davies G, Taylor D. Clozapine and gastro-oesophageal reflux disease (GORD) - an investigation of temporal association: Clozapine and gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2013;127(1):69-77.
134. [Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem] - PubMed [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598765/>
135. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.* avr 2018;113(4):519-28.
136. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2010;12(6):448-57.
137. Wiciński M, Węclewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grześk E, Klonowska J. Potential Mechanisms of Hematological Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Clozapine in Combination With Proton Pump Inhibitors. *J Psychiatr Pract.* mars 2017;23(2):114-20.
138. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle: le guide du prescripteur.* 5e éd. 2007. 158-159 p.
139. Chapuis J, Siu-Paredes F, Pavageau C, Amador G, Rude N, Denis F. Anticholinergic Drugs and Oral Health-related Quality of Life in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Transl Neurosci.* 11 févr 2020;11:10-6.
140. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases - PubMed [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452342/>

141. RCP COLLYRE ATROPINE [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0282645.htm>
142. Tossi J, Javelot H. Sialorrhée sous clozapine : quelles stratégies correctrices ? Vos Trois Minutes Mens. sept 2020;(30).
143. Le côté scientifique [Internet]. Disponible sur: https://www.etre-nature.fr/imgfck/100/File/HOMEOGUM_Biodisponibilite_Le_cote_scientifique.pdf
144. veine cave - LAROUSSE [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/veine_cave/11825
145. Résumé des Caractéristiques du Produit Atropine [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0282645.htm>
146. Egron A. Les psychotropes chez l'adolescent : étude des prescriptions au Centre de Crise pour Adolescents du CH Perrens et documentation du hors AMM [Internet]. Limoges; 2013 [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-42313>

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des psychotropes existant sur le marché français (146)

Abréviations :

Ad : adulte
Ado : adolescent
Amp : ampoule
ASP : action semi-prolongée
BZD : benzodiazépine
Ccn : concentration
CI : contre-indiqué
Cp : comprimé
D : dopamine
DI : dose initiale
EDM : épisode dépressif majeur
EI : effet indésirable
Enf : enfant
ESPT : état de stress post-traumatique
Gél : gélule
Gtte : goutte
H : histamine
HTO : hypotension orthostatique
IM : intramusculaire
IV : intraveineux jr : jour
kg : kilogramme
LI : libération immédiate
LM : libération modifiée
LP : libération prolongée
mg : milligramme
mL : millilitre
MT : mélatonine
NA : noradrénaline
NR : non renseigné
PO : *per os*
R : récepteur
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SEP : syndrome extrapyramidal
Sol buv : solution buvable
Sol inj : solution injectable
TAG : trouble anxieux généralisé
TOC : trouble obsessionnel compulsif
Ttt : traitement
tte : toute
T1/2 : demi-vie
5HT : sérotonine

Légende :

Indications pour lesquelles certains psychotropes ont une AMM chez les moins de 18 ans : **en rouge**

Indications autres que psychiatriques : **en rose**

Arrêt de commercialisation du médicament concerné : **en vert et italique**

Symboles :

Effet marqué : +++
Effet modéré : ++
Effet faible : +
« Inférieur à » ou « moins de » : <
« Supérieur à » ou « plus de » : >

NB : les ajustements de posologie recommandés dans certaines situations (personne âgée, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, etc.) ne sont pas indiqués, et certains excipients à effet notoire sont indiqués, uniquement pour les solutions buvables ayant l'AMM chez les moins de 18 ans (ou lorsque l'âge n'est pas renseigné)

Adeline EGRON – Pharmacien – Octobre 2017

Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels						
Famille	Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées						
Spécialité	TERCIAN®			NOZINAN®			
DCI	Cyamémazine			Lévomépromazine			
Pharmacodynamie	Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++			Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++			
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) Épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur) 	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	Anxiété	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) Épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur) 	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Age AMM	Adulte	Adulte	Adulte	6 ans (cp) 3 ans (sol buv) L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé	Adulte	Adulte	3 ans (sol buv) L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé
Galénique	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 40mg/mL	Sol inj IM : 50mg/5mL	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 40mg/mL	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 40mg/mL	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 4%	Sol inj IM : 25mg/mL	Sol buv : 4%
Posologie usuelle/max	50 à 300mg/jr Max = 600mg/jr	25 à 200mg/jr	25 à 100mg/jr	1 à 4mg/kg/jr	25 à 200mg/jr Max : 400mg/jr	25 à 200mg/jr (max)	0,5 à 2mg/kg/jr
Remarques		100mg/jr en moyenne pdt 3 à 4 jrs, relais per os en doublant les doses	Durée limitée à 4 semaines	Solution buvable : présence d'éthanol et de saccharose			Solution buvable : présence d'éthanol et de saccharose



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels						
Famille	Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées				Phénothiazines pipérazinées		
Spécialité	LARGACTIL®		NEULEPTIL®		MODECATE®	PIPORTIL®	
DCI	Chlorpromazine		Propériciazine		Fluphénazine	Pipotiazine	
Pharmacodynamie	Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux nets mais modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++		Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++		Antidopaminergique +++ (effets antipsychotiques et extrapyramidaux marqués), antihistaminique + (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +	Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux marqués), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++	
Indications AMM	Etats psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité		Etats psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	
Age AMM	Adulte	Adulte	6 ans (cp) 3 ans (sol buv) L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé		Adulte	3 ans (sol buv)	
Galénique	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 4%	Sol inj IM ou perf IV : 25mg/5mL	Cp : 25mg et 100mg Sol buv : 4%		Gél : 10mg Cp : 25mg	Sol buv : 1% et 4%	
Posologie usuelle/max	25 à 300mg/jr Max = 600mg/jr	25 à 50mg/jr Max = 150mg/jr	1 à 5mg/kg/jr		30 à 100mg/jr Max = 200mg/jr	0,1 à 0,5 mg/kg/jour	
Remarques		Autre indication : Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée	Solution buvable : présence d'éthanol et de saccharose			Solution buvable : présence d'éthanol et de saccharose	



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels					
Famille	Phénothiazines pipérazinées	Thioxanthènes				
Spécialité	PIPORTIL® L4	CLOPIXOL®			FLUANXOL®	
DCI	Pipotiazine	Zuclopenthixol			Flupentixol	
Pharmacodynamie	Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux marqués), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique ++, anticholinergique +++	Anti-D1, D2 (antipsychotique, antihallucinoïde), sédatif, sympatholitique alpha, atropinique			Puissant inhibiteur de la stimulation de l'activité adénylcyclasique par la dopamine au niveau du corps strié (antipsychotique, antihallucinoïde, action sur l'inhibition), sédatif (à doses élevées), anticholinergique	
Indications AMM	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques 	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) ▪ Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité 	Traitement initial des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques 	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)
Age AMM	Adulte	NR	Enfant ?	NR	Adulte	Adulte
Galénique	Sol inj IM : 25mg/mL et 100mg/4mL	Cp : 10 et 25mg Sol buv : 2%	Sol inj IM LP : 200mg/mL	Sol inj ASP : 50mg/mL	Sol buv : 4%	Sol inj IM LP : 20 et 100mg/mL
Posologie usuelle/max	25 à 200mg ttes 2 à 4 semaines	50 à 100mg/jr Max = 200mg/jr	200 à 400mg ttes 2 à 4 semaines 5 à 8 fois la posologie PO	50 à 150mg en 1 injection, peut être répétée 2 à 3 jrs après	<ul style="list-style-type: none"> Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : 20 à 80mg/jr Effet antidépressif et antihallucinoïde associé à un effet sédatif : 80 à 200mg/jr Max = 400mg/jr 	<ul style="list-style-type: none"> Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : 20 à 80mg ttes 2 semaines Effet antidépressif et antihallucinoïde associé à un effet sédatif : 80 à 300mg ttes 2 à 3 semaines
Remarques	Muscle fessier	Solution buvable : présence d'éthanol	Muscle fessier	Max 6 jours		Muscle fessier



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels									
Famille	Butyrophénones									
Spécialité	HALDOL®									
DCI	Halopéridol									
Pharmacodynamie	Antidopaminergique D2 +++ (antipsychotique et effets extrapyramidaux +++), adrénolytique + (hypotension orthostatique), pas d'activité antiH1 ni anticholinergique									
Indications AMM	Traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif	Traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire de type I	Traitement de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I	Traitement de l'agressivité persistante et des symptômes psychotiques chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ou une démence vasculaire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou autrui	Traitement des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, chez les patients sévèrement atteints, après échec des prises en charge éducatives, psychologiques et des autres traitements pharmacologiques	Traitement des mouvements choréiques légers à modérés de la maladie de Huntington en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements	Traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements pharmacologiques	Traitement de l'agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements	Traitement des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans sévèrement atteints, après échec des prises en charge éducatives, psychologiques et des autres traitements pharmacologiques
Age AMM	18 ans							13 à 17 ans	6 à 17 ans	10 à 17 ans
Galénique	Cp : 1 et 5mg Sol buv : 2mg/mL									
Posologie usuelle/max	2 à 10mg/jr Max = 20mg/jr	1 à 10mg/jr	2 à 10mg/jr Max = 15mg/jr	5 à 10mg/jr Max = 20mg/jr	0,5 à 5mg/jr	0,5 à 5mg/jr	2 à 10mg/jr	0,5 à 3mg/jr Max = 5mg/jr	6 à 11 ans : 0,5 à 3mg/jr 12 à 17 ans : 0,5 à 5mg/jr	0,5 à 3mg/jr
Remarques	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 7 jours	Prise unique ou 2 à 3 prises distinctes	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 3 jours	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 3 jours A réévaluer à 6 semaines max	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 3 jours A réévaluer à 6 semaines max	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 7 jours A réévaluer tous les 6 à 12 mois	Prise unique ou 2 prises distinctes Poso ajustable tous les 1 à 3 jours	2 à 3 prises par jour	2 à 3 prises par jour A réévaluer à 6 semaines	2 à 3 prises par jour A réévaluer tous les 6 à 12 mois



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels						
Famille	Butyrophénones						
Spécialité	HALDOL®		HALDOL DECANOAS®		DIPIPERON®	SEMAP®, ACEMAP®	DROLEPTAN®
DCI	Halopéridol				Pipampérone	Penfluridol	Dropéridol
Pharmacodynamie	Antidopaminergique D2 +++ (antipsychotique et effets extrapyramidaux +++), adrénolytique + (hypotension orthostatique), pas d'activité antiH1 ni anticholinergique				Neuroleptique sédatif non anticholinergique	Action antiautistique et antidépressive puissante, effet désinhibiteur marqué dans les états d'apragmatisme et d'athymhormie, effet hypnotique et hypotenseur peu marqué	Antidopaminergique et faible action alpha1-adrénolytique Pas d'activité anticholinergique ni antihistaminique
Indications AMM	Contrôle rapide de l'agitation psychomotrice aiguë sévère associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié	Traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques	Traitement des mouvements choréiques légers à modérés de la maladie de Huntington en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié	Traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les patients adultes actuellement stabilisés par l'halopéridol oral	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies ; délires chroniques non schizophréniques ; délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques ; délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	Etats d'agitation au cours des psychoses aiguës et chroniques et dans les états d'agressivité, chez l'adulte
Age AMM	18 ans				Adulte (cp) 5 ans (sol buv)	Adulte	Adulte Adolescent (âge ?)
Galénique	Sol inj IM : 5mg/mL		Sol inj IM LP : 50mg/mL		Cp : 40mg Sol buv : 40mg/mL	Cp : 20mg	Sol inj IM : 5mg/2mL
Posologie usuelle/max	5mg renouvelable toutes les heures Max = 20mg/jr	1 à 10mg/jr Max = 10mg/jr	2 à 5mg/jr renouvelable toutes les heures Max = 10mg/jr	50 à 200mg/4 semaines Max = 300mg/4 semaines	Ad : 1 à 3 cp/jr ou 20 à 60 gttes/jr Enf : 5 gttes/année d'âge	1 à 3 cp/semaine	1 amp, réinjection possible 15 à 30 min après, puis ttes 4 à 6h Diminution de dose chez l'adolescent
Remarques	Passage au PO dès que possible (rapport 1/1)	Dose ajustée par palier toutes les 2 à 4 heures		A l'instauration : 10 à 15 fois la dose PO, soit 25 à 150mg/4 semaines Augmentation par palier de 50mg/4 semaines Association PO possible, si poso max totale < 20mg/jr Muscle fessier	1 mL = 20 gttes Administration en 1 ou 2 prises vespérales (ex : dîner+ coucher)	SEMAP® en rupture de stock depuis 2013	Forme IV utilisée pour nausées et vomissements postopératoires (adulte et enfant > 2 ans)
	Autre indication : Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements						



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels					
Famille	Benzamides substitués					
Spécialité	DOGMATIL®			TIAPRIDAL®		
DCI	Sulpiride			Tiapride		
Pharmacodynamie	Faibles poso : dopaminomimétique Poso plus élevées : action antidopaminergique (antiproductive)			Antipsychotique		
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> Etats psychotiques aigus États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) 	Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés	Chorée sévère dans la maladie de Huntington	Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant
Age AMM	Adulte		Enfant (âge ?)	Adulte		Adulte 6 ans (cp) 3 ans (sol buv)
Galénique	Cp : 200mg	Gél : 50mg Sol buv : 0,5g/100mL	Gél : 50mg (> 6 ans) Sol buv : 0,5g/100mL	Cp : 100mg Sol buv : 5mg/gtte Sol inj IM/IV : 100mg/2mL	Cp : 100mg Sol buv : 5mg/gtte	Cp : 100mg Sol buv : 5mg/gtte
Posologie usuelle/max	200 à 1000mg/jr	50 à 150mg/jr	5 à 10mg/kg/jr	200 à 300mg/jr Max = 1200mg/jr pour injectable (injections toutes les 4 à 6h)	300 à 800mg/jr	Ad : 300 à 800mg/jr Enf > 3 ans : 3 à 6mg/kg/jr Max = 300mg/jr
Remarques		Max 4 semaines		Max 4 semaines IM préférable à IV (moins d'effets indésirables)	Instauration à 25mg/jr, augmentation très progressive par palier Sol buv : 1 gtte = 5mg	Instauration à 25mg/jr, augmentation très progressive par palier Sol buv : 1 gtte = 5mg et présence de potassium : 1,13 mg pour une dose de 300 mg



Classe	NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels		ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques	
Famille	Dibenzo-oxazépines		Pimozide	
Spécialité	LOXAPAC®		ORAP®	
DCI	Loxapine		Pimozide	
Pharmacodynamie	Antipsychotique : réduction des délires et hallucinations, améliorant la cohérence de la pensée		Action sur les symptômes psychotiques productifs (délires, hallucinations), sur les éléments déficitaires (retrait autistique, inhibition), peu d'effets neurologiques et hypnosédatifs	
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques aigus États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) 	États d'agitation, d'agressivité, et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité	<ul style="list-style-type: none"> États psychotiques chroniques (schizophrénies ; délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette 	<ul style="list-style-type: none"> Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques
Age AMM	15 ans		Adulte	6 ans
Galénique	Cp : 25; 50 et 100mg Sol buv : 25mg/mL	Sol inj IM : 50mg/2mL	Cp : 1 et 4mg	
Posologie usuelle/max	75 à 200mg/jr Max = 600mg/jr	50 à 300mg/jr (en 2 à 3 prises)	6 à 10mg/jr Max = 16mg/jr	0,02 à 0,2mg/kg/jr
Remarques			1 prise le soir, au coucher	
			Anti-D2, D3 (pas d'affinité pr R sérotoninergiques, histaminiques, cholinergiques, adrénergiques) Fortes posologies : blocage neurones dopaminergiques mésolimbique > striatal → effets antipsychotiques > extrapyramidaux Faibles posologies : blocage R dopaminergiques présynaptiques D2 et D3 → action sur symptômes négatifs	
			Traitement de la schizophrénie	
			Adulte (non recommandé de la puberté à 18 ans, CI chez les moins de 15 ans)	
			Cp : 100; 200 et 400mg Sol buv : 100mg/mL Sol inj IM : 200mg/4mL	
			<ul style="list-style-type: none"> Episodes psychotiques aigus : 400 à 800mg/jr Max = 1200mg/jr (PO) et 400mg/jr (IM) Episodes négatifs prédominants : 100 à 300mg/jr 	



Classe	ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques						
Famille	Benzisoxazoles						
Spécialité	RISPERDAL®			RISPERDAL CONSTA®	XEPLION®	TREVICTA®	
DCI	Rispéridone				Palmitate de palipéridone		
Pharmacodynamie	Antagoniste 5HT2, D2 +++, antagoniste alpha1-adrénergique ++, antagoniste H1, alpha2-adrénergique +, pas d'affinité pr R cholinergiques						
Indications AMM	Schizophrénie	Episodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires	Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démente d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres	Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique (+ mesures psychosociales et éducatives) Prescription par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone
Age AMM	Adulte (non recommandé chez les moins de 18 ans en l'absence de données d'efficacité)		Adulte (18 ans)	5 à 18 ans	Adulte (18 ans)	Adulte (18 ans)	
Galénique	Cp : 1; 2 et 4mg Cp orodispersible : 0,5; 1; 2; 3 et 4mg Sol buv : 1mg/mL				Sol inj IM LP : 25; 37,5 et 50mg/2mL	Sol inj IM LP : 25 ; 50 ; 75 ; 100 et 150mg	Sol inj IM LP : 175 ; 263 ; 350 et 525mg
Posologie usuelle/max	J1 : 2mg, J2 : 4mg 4 à 6mg/jr Max = 16mg/jr	1 à 6mg Max = 6mg/jr	0,5 à 1mg 2x/jr	> 50kg : 0,5 à 1,5mg/jr < 50kg : 0,25 à 0,75mg/jr	Si poso PO < 4mg : 25mg/2 semaines Si poso PO > 4mg : 37,5mg voire 50mg/2semaines Max = 50mg/2 semaines	J1 = 150mg J8 = 100mg Puis 25 à 150mg/mois (selon poso rispéridone PO)	175 à 525mg/3 mois (3,5 x poso Xeplion)
Remarques	1 ou 2 prises par jour	Débuter à 2mg/jr Augmentation par palier de 1mg 1 prise par jour	Max 6 semaines Poso initiale de 0,25mg 2x/jr Augmentation par palier de 0,25mg 2 prises par jour	Augmentation par palier de 0,25 à 0,5mg selon le poids tous les 2 jours 1 prise par jour	Couverture PO pdt 3 semaines après le début des injections IM	Pas besoin de supplémentation orale à l'instauration Instauration ds le deltoïde, puis entretien ds le deltoïde ou fessier	IM profonde dans le deltoïde ou fessier



Classe	ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques			
Famille	Dibenzodiazépines			
Spécialité	ZYPREXA®	ZYPADHERA®	LEPONEX®	
DCI	Olanzapine		Clozapine	
Pharmacodynamie	Anti-5HT _{2A/2C} , 5HT ₃ , 5HT ₆ , anti-D ₁ , 2, 3, 4, 5, anti-5HT ₂ > anti-D ₂ anti-M ₁ , M ₅ , anti-alpha ₁ et anti-H ₁		Anti-D ₄ , anti-alpha-adrénergique, anticholinergique, antihistaminique, inhibiteur de la réaction d'éveil +++, anti-5HT ++, anti-D ₁ , 2, 3, 5 +	
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> Schizophrénie Episodes maniaques modérés à sévères Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque 	Agitation et troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement	<ul style="list-style-type: none"> 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. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle
Age AMM	Adulte (non recommandé chez les moins de 18 ans : manque de données et prise de poids, anomalies lipidiques et taux prolactine +++)		16 ans (non recommandé chez enfants et adolescents de moins de 16 ans en l'absence de données sur la sécurité et l'efficacité. Attente de données supplémentaires)	
Galénique	Cp : 5; 7,5 et 10mg Cp orodispersibles : 5; 10; 15 et 20mg	Poudre pour sol inj IM : 10mg	Poudre pour sol inj IM LP : 210; 300 et 405mg	Cp : 25 et 100mg
Posologie usuelle/max	10mg/jr Max = 20mg/jr	10mg, renouvelable 2h après Max = 20mg/jr et 3 inj/jr	150 à 300mg/2 semaines ou 300 à 405mg/4 semaines (fonction de posologie orale)	J1 : 12,5mg, J2 : 25mg puis augmentation par 25 à 50mg/jr jusqu'à 300mg/jr en 2 à 3 semaines Augmentation possible par 50 à 100mg/jr Max = 900mg/jr
Remarques	1 prise par jour	Max 3 jours consécutifs	Muscle fessier Surveillance 3h (risque Sd post injection) Uniquement ds CH et HDJ	Suivi NFS (agranulocytose) et cardiologique (myocardite, cardiomyopathie)



Classe	ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques						
Famille	Dibenzothiazépines			Dérivés de la quinolinone			
Spécialité	XEROQUEL®			ABILIFY®		ABILIFY MAINTENA®	
DCI	Quétiapine			Aripiprazole			
Pharmacodynamie	Anti-5HT2 > anti-D1, D2 (antipsychotique > effets extrapyramidaux), anti-H1, anti-alpha1-adrénergique > alpha2 Affinité négligeable pour R des benzodiazépines Affinité faible à nulle de quétiapine pour R muscariniques mais effet anticholinergique +++ via son métabolite actif (norquétiapine) Inhibition NAT (transporteur NA) et agoniste partiel 5HT1A (norquétiapine)			Agoniste partiel D2 et 5HT1A, antagoniste 5HT2A, affinité +++ pr D2, D3, 5HT1A, 5HT2A, affinité ++ pr D4, 5HT2C, 5HT7, alpha1-adrénergique, H1 et site de recapture de 5HT, pas d'affinité pour R muscariniques			
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> Schizophrénie Episodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires 	<ul style="list-style-type: none"> Episodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif 	Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie	Schizophrénie	<ul style="list-style-type: none"> Episodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent de 13 ans ou plus Prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole 	Agitation et troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral
Age AMM	Adulte (non recommandé chez les moins de 18 ans pour manque de données)			15 ans (non recommandé chez les moins de 15 ans : insuffisance de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité)	13 ans	Adulte (pas d'expérience chez les moins de 18 ans)	
Galénique	Cp LP : 50; 300 et 400mg			Cp : 5; 10 et 15mg Cp orodispersible : 10 et 15mg	Cp : 5; 10 et 15mg Cp orodispersible : 10 et 15mg Sol buv : 1mg/mL	Sol inj IM : 7,5mg/mL	Sol inj IM LP : 300mg et 400mg
Posologie usuelle/max	J1 : 300mg J2 : 600mg 400 à 800mg/jr Max = 800mg/jr	J1 : 50mg J2 : 100mg J3 : 200mg J4 : 300mg 300 à 800mg/jr	J1 et 2 : 50mg/jr J3 et 4 : 150mg/jr 150 à 300mg/jr	10 à 30mg/jr Max = 30mg/jr	15mg/jr (monothérapie ou association) Max = 30mg/jr	5,25 à 15mg/injection, renouvelable 2h après (max 3 inj/jr) Max = 30mg/jr	400mg/mois 300mg/mois si EI ou interactions médicamenteuses*
Remarques	A prendre > 1h avant le repas	A prendre au coucher	A prendre au coucher Association avec amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline et venlafaxine, ou en monothérapie	Adolescent > 15 ans : dose initiale de 2mg/jr, pdt 2 jrs, titrée à 5mg/jr 2 jrs supplémentaires pr atteindre 10mg/jr	13 ans ou plus : ttt initié à 2mg/jr pendant 2 jours, titré à 5 mg pdt 2 jours supplémentaires pour atteindre une posologie de 10mg/jr Traitement limité à 12 semaines Pas d'efficacité à > 10mg/jr et augmentation des EI (SEP, fatigue et prise de poids) si > 30mg/jr 1 prise par jour	Sol buv : présence de glucose (400mg/mL et fructose 200mg/mL)	Maintien poso PO 14 jours après 1ère injection *Adaptations de posologie si associations avec inhibiteurs 2D6 ou 3A4 ou inducteurs 3A4



1/ Drooling Impact Scale questions for carers

Echelle mise au point par le département de MPR de Melbourne Royal Hospital (Reid SM 2008). Echelle originale en anglais.

Chaque question est renseignée sur une échelle visuelle analogique (1-10) aboutissant à un score/100

Questions destinées aux parents concernant l'échelle d'évaluation de l'impact des pertes salivaires

Au cours de la semaine passée :

1. Quelle était la fréquence des pertes salivaires de votre enfant ?
2. Quelle était la sévérité des pertes salivaires de votre enfant ?
3. Combien de fois par jour deviez-vous changer la bavette ou les vêtements de votre enfant suite à ses pertes salivaires ?
4. À quel point l'odeur de la salive sur votre enfant était-elle gênante ?
5. À quel point votre enfant souffrait-il d'une irritation cutanée provoquée par ses pertes salivaires ?
6. À quelle fréquence était-il nécessaire d'essuyer la bouche de votre enfant ?
7. À quel point votre enfant semblait-il gêné par ses pertes salivaires ?
8. À quelle fréquence deviez-vous essuyer ou nettoyer la salive présente sur des objets domestiques, par exemple sur des jouets, des meubles, des ordinateurs, etc. ?
9. À quel point les pertes salivaires de votre enfant affectaient-elles sa manière de vivre ?
10. À quel point les pertes salivaires de votre enfant affectaient-elles votre manière de vivre et celle de votre famille ?

2/ Blasco Index to measure drooling (Blasco P 1992)

- 0 pas de bavage
 - 1 bavage léger : seules les lèvres sont mouillées par la salive qui ne dépasse pas le bord vermillon
 - 2 bavage moyen : la salive atteint les lèvres et le menton
 - 3 bavage important : le bavage est sévère et les vêtements sont mouillés
-

Annexe 3 : Drooling Rating scale

SUPPLEMENTAL MATERIAL E – Drooling Rating Scale ¹⁴

Score is sum of subscores for each activity (maximum = 15).

Indicate whether this was completed by patient or caregiver: _____

Instructions: Mark the box that best describes your drooling over the last week in each of the following situations:

TYPE OF ACTIVITY	EXCESSIVE DRYNESS OF THE MOUTH (score =0)	NO EXCESS OF SALIVA (score =0)	EXCESS OF SALIVA IN MOUTH WITHOUT DROOLING (score = 1)	MILD TO MODERATE DROOLING, NEEDS OCCASIONAL WIPING (score = 2)	CONTINUOUS DROOLING, WET CLOTHES OR CONSTANT USE OF HANDKERCHIEF OR TISSUE (score = 3)
SITTING					
STANDING					
IN BED					
TALKING					
EATING & DRINKING					



Modified Teacher's Drooling Scale (mTDS)

The modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) is a 9-point scoring system measured by parents/carers.

Scores range from 1 to 9, with a higher score indicates more severe drooling:

- 1 = Dry: never drools
- 2 = Mild: only the lips are wet; occasionally
- 3 = Mild: only the lips are wet; frequently
- 4 = Moderate: wet on the lips and chin; occasionally
- 5 = Moderate: wet on the lips and chin; frequently
- 6 = Severe: drools to the extent that clothing becomes damp; occasionally
- 7 = Severe: drools to the extent that clothing becomes damp; frequently
- 8 = Profuse: clothing, hands, tray, and objects become wet; occasionally
- 9 = Profuse: clothing, hands, tray, and objects become wet; frequently

Annexe 5 : Extrait de la partie II de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale

PARTIE II : ASPECTS MOTEURS DES EXPERIENCES DE LA VIE QUOTIDIENNE	
<p>2.1 PAROLE (ELOCUTION)</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes avec votre élocution ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Mon élocution est faible, peu articulée et inégale, mais ne conduit pas les autres à me demander de me répéter.</p> <p>2 : Léger : Mon élocution conduit les gens à me demander de me répéter occasionnellement, mais pas tous les jours.</p> <p>3 : Modéré : Mon élocution est assez peu claire pour que les autres me demandent de répéter chaque jour, même si la plupart de mon discours est compris.</p> <p>4 : Sévère : La plupart ou tout mon discours ne peut être compris.</p>	<p>SCORE</p> <input type="text"/>
<p>2.2 SALIVATION ET FAIT DE BAVER</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu trop de salives pendant que vous êtes éveillé(e) ou quand vous dormez ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : J'ai trop de salive, mais je ne bave pas.</p> <p>2 : Léger : Je bave pendant mon sommeil, mais pas quand je suis éveillé(e).</p> <p>3 : Modéré : Je bave quelquefois quand je suis éveillé(e), mais je n'utilise pas habituellement de kleenex ou de mouchoir.</p> <p>4 : Sévère : Je bave tellement que j'ai régulièrement besoin d'utiliser des kleenex ou un mouchoir pour protéger mes vêtements.</p>	<input type="text"/>

<p>2.3 MASTICATION ET DEGLUTITION</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes en avalant des comprimés ou en prenant vos repas ? Avez-vous eu besoin de couper ou d'écraser vos comprimés, ou que vos repas soient écrasés, hachés ou mixés pour éviter de vous étouffer ?</p> <p>0 : Normal : Pas de problème.</p> <p>1 : Minime : J'ai conscience d'une lenteur dans ma mastication ou de faire des efforts accrus quand j'avale, mais je ne m'étouffe pas ou je n'ai pas besoin que ma nourriture soit préparée de façon spéciale.</p> <p>2 : Léger : J'ai besoin d'avoir mes comprimés coupés ou ma nourriture spécialement préparée parce que j'ai des problèmes en mâchant ou en avalant, mais je ne me suis pas étouffé(e) au cours de la semaine précédente.</p> <p>3 : Modéré : Je me suis étouffé(e) au moins une fois la semaine précédente.</p> <p>4 : Sévère : A cause de problèmes de mastication et de déglutition, j'ai besoin d'une sonde gastrique.</p>	<p>SCORE</p> <input type="text"/>
--	-----------------------------------



SUPPLEMENTAL MATERIAL D – Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) ²⁶

The Drooling Score equals the sum of the Severity and Frequency sub-scores.

Drooling Severity Scale

- 1 = Never drools, dry
- 2 = Mild-drooling, only lips wet
- 3 = Moderate- drool reaches the lips and chin
- 4 = Severe- drool drips off chin & onto clothing
- 5 = Profuse- drooling off the body and onto objects (furniture, books)

Drooling Frequency Scale

- 1 = No drooling
- 2 = Occasionally drools
- 3 = Frequently drools
- 4 = Constant drooling



SUPPLEMENTAL MATERIAL F - Sialorrhea Clinical Scale for PD (SCS-PD)²⁷

Score is total of scores for each item (A-G).

Please read the following questions and try to answer them on the basis of how you felt during the past week.

A. During the day, when do you feel there is more saliva in your mouth?

- 0 = Never.
- 1 = At meal times.
- 2 = Throughout the day, not related to meals.
- 3 = All the time, even when I am asleep.

B. When you are asleep, how much saliva is there in your mouth?

- 0 = I don't notice an increase in saliva.
- 1 = I notice increased amounts of saliva in my mouth, but my pillow doesn't get wet.
- 2 = My pillow gets wet.
- 3 = My pillow and other bedclothes get wet.

C. While you are awake,

- 0 = I don't drool.
- 1 = Saliva wets my lips.
- 2 = Saliva accumulates on my lips, but I don't drool.
- 3 = I drool.

D. Does accumulation of saliva in your mouth impair your speech?

- 0 = No.
- 1 = I must swallow frequently to avoid difficulties.
- 2 = I have trouble speaking.
- 3 = I can't speak at all.

E. Does accumulation of saliva in your mouth impair your eating ability?

- 0 = No.
- 1 = I must swallow frequently to avoid difficulties.
- 2 = I have trouble eating.
- 3 = I can't eat at all.

F. How many times do you drool during the daytime?

- 0 = Never.
- 1 = Not more than 3 times.
- 2 = Often. I have to carry a handkerchief with me all the time.
- 3 = Permanently.

G. When you go out or on social occasions, does saliva accumulation bother you?

- 0=No.
- 1= notice an accumulation, but it does not bother me.
- 2= I realize other people notice it, but I can control the situation (for example, with a handkerchief).
- 3= I have stopped attending social meetings.



Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Patient:	Date:
Examineur:	Score: /7

Impression clinique globale du changement.

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé?

1.	très fortement amélioré
2.	fortement amélioré
3.	légèrement amélioré
4.	pas de changement
5.	légèrement aggravé
6.	fortement aggravé
7.	très fortement aggravé



Fiche technique

n° 65

Conseils pour les patients souffrant de troubles de la déglutition dans les maladies neurologiques

Sous la responsabilité de leurs auteurs

Groupe d'orthophonistes :
D. Azéma*, O. Barrière*, C. Gautier**,
E. Leleu*, M. Noël*, P. Raimbault*, C. Vinit***
* Versailles, ** Clamart, *** La Celle-Saint-Cloud.

Conseils pour les patients souffrant de troubles de la déglutition dans les maladies neurologiques

Un certain nombre de maladies neurologiques entraînent des troubles de la déglutition ; si ces derniers peuvent passer inaperçus auprès du patient et de son entourage, il arrive bien souvent qu'ils soient source d'une certaine appréhension due aux difficultés rencontrées au cours des repas.

Signes d'alerte

Les signes suivants doivent alerter le patient ou la famille sur de probables troubles de la déglutition :

- ✓ voix modifiée, comme mouillée ;
- ✓ toux, même légère, pendant ou après les repas ;
- ✓ durée des repas augmentée (pouvant aller jusqu'à deux heures) ;
- ✓ réticence ou refus de s'alimenter ;
- ✓ pneumopathies ;
- ✓ stases salivaires : salive persistant au coin des lèvres, oreiller mouillé le matin ;
- ✓ stases alimentaires : résidus demeurant dans la bouche ou dans la gorge après le repas.

Posture et déroulement de la déglutition

La position du corps et de la tête, afin de protéger les voies aériennes, doit être la suivante :

- ▶ Assis, le dos le plus droit possible et le menton rentré légèrement vers la poitrine.

Au moment de déglutir : inspirer et bloquer le souffle (apnée), rentrer le menton, avaler, gratter légèrement la gorge ("humm humm"), avaler une deuxième fois à vide.

Conditions de repas

Pour que le repas se passe bien et reste un plaisir, il est nécessaire de prendre certaines précautions.

- ✓ Prendre un moment de détente avant. Ménager une atmosphère calme. Ne pas distraire le patient (radio, télévision), ne pas l'inciter à parler pendant qu'il mange.
- ✓ Pour éviter les repas trop longs (ils ne devraient pas dépasser une heure), fractionner la prise d'aliments en cinq repas quotidiens, ne pas faire de "fixation" sur une assiette non finie, s'informer auprès du médecin sur les compléments alimentaires possibles. Ne pas presser le patient.
- ✓ Concernant les liquides : boire dans des verres à grande ouverture ou bien à la paille ou à la cuillère, et ne pas vider entièrement le verre, ce qui obligerait à mettre la tête en arrière. Ne boire que lorsqu'il n'y a plus de résidus alimentaires dans la bouche.
- ✓ Si une personne de son entourage aide le patient à manger, elle doit se placer plus bas que lui afin de lui éviter de lever la tête.
- ✓ Ne pas s'allonger trop rapidement après les repas.

Conseils alimentaires

Boissons

- ✓ préférer l'eau fraîche et gazeuse, éventuellement les nectars de fruits, plus épais ;

- ✓ si les difficultés sont plus importantes, penser à l'eau gélifiée ou aux boissons épaissies.

Aliments

- ✓ si la mastication est trop difficile, envisager les purées ; il en existe de très variées dans les aliments surgelés ;
- ✓ ne pas hésiter à enrichir les aliments : œuf dans la purée, fromage, crème (mélange homogène) ;
- ✓ veiller à ce que les repas restent chauds, ou froids s'il s'agit d'un plat froid : les températures contrastées favorisent une bonne déglutition ;
- ✓ modifier la texture, qui peut passer au haché, puis au mixé ;
- ✓ se méfier des aliments en sauce et, d'une manière générale, veiller à ne pas mélanger dans une même bouchée les textures liquides et solides ;
- ✓ respecter les saveurs en ne mélangeant pas tous les aliments.

Médicaments

- ✓ prendre les comprimés ou gélules dans des crèmes, yaourts, fromages blancs ou compotes ;
- ✓ se référer au médecin ou au pharmacien pour adapter la prise de médicaments aux difficultés de déglutition (possibilité d'écraser les médicaments, etc.).

Aliments à proscrire

• Légumes

La salade cuite et crue, les endives crues, les épinards en branche, les poireaux et les asperges.

• Fruits

- ✓ les agrumes : oranges, citrons, pamplemousses, mandarines, kiwis (sauf en jus, sans la pulpe) ;
- ✓ les fruits à petits noyaux : prunes, pruneaux, abricots, cerises, raisin ;
- ✓ les petits fruits : cacahuètes, amandes, pistaches, olives, noix de cajou, noix et noisettes, y compris en éclats dans le chocolat ou les friandises. (À noter : la banane peut entraîner une salivation exagérée).

• Graines

Riz, semoule, lentilles, fèves, flageolets, haricots secs, pois chiches, blé et petits pois.

• Bonbons

Hygiène

Rincer soigneusement la bouche et laver les dents et/ou l'appareil dentaire après chaque repas pour éliminer tout résidu alimentaire.

Consulter

Les services ORL ou de neurologie de certains hôpitaux peuvent faire un bilan de la déglutition, il est préférable de s'y rendre dès que les difficultés s'aggravent. Des médecins, infirmiers, diététiciens, orthophonistes sauront écouter vos plaintes et vous orienter très concrètement. ■

Annexe 10 : Questionnaire A

Questionnaire : les effets indésirables digestifs de la clozapine Par Audrey FOLCHER (interne en pharmacie) Tel : 5054

NOM du patient :
NOM et fonction de la personne remplissant le questionnaire :

1) Effets sur la salivation

- Cette personne souffre-t-elle d'hyperalorhée ? oui, beaucoup
pas du tout →
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Ou au contraire, de xérostomie (sécheresse buccale) ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Si oui, s'en plaint-elle ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Pour quelle raison ?

Impact social

Gêne fonctionnelle :

pour s'alimenter (dysphagie)

pour respirer (encombrement pharyngé / bronchique)

pour s'exprimer (difficultés d'élocution / mauvaise haleine)

pour l'hygiène (brossage des dents difficile)

Autre ?

- L'hyperalorhée est-elle plutôt :

Diurne ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nocturne ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Avez-vous remarqué des aigles / infections dentaires récurrentes ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Ce patient a-t-il un antécédent de pneumopathie d'inhalation connue ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Avez-vous remarqué une dysphagie ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Avez-vous constaté un état de déshydratation ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Avez-vous constaté un trouble de la parole ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Dans l'hyperalorhée, quel traitement lui a été prescrit ? Pour chacun d'entre eux, une amélioration a-t-elle été constatée ?

Scopolamine

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Forme pharmaceutique : patch (SCOPODERM) Ampoule injectable

Voie d'administration : Transcutanée Injectable Autre ?

Atropine

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Forme pharmaceutique : Collyre Ampoule injectable Gouttes orales

Voie d'administration : Sublinguale Orale Autre ?

Homéopathie :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ranabuflo Jaborandi

Autres (si oui, préciser) : compléments alimentaires, acupuncture, toxine botulique...

- Une intervention non pharmacologique a-t-elle été envisagée (chirurgicale par excision des glandes salivaires ou irradiation) ?

Remarques :

2) Effets gastriques

- Ce patient se plaint-il de troubles gastriques (brûlures d'estomac, RGO) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Si oui, depuis combien de temps environ ?

- Consomme-t-il : Du café ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Du tabac ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Des toxiques ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Son régime alimentaire est-il adapté (pas trop riche en lipides) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Avez-vous des techniques non médicamenteuses pour le soulager ?

Remarques :

3) Effets intestinaux

- Ce patient souffre-t-il de constipation ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Prend-il bien les traitements laxatifs prescrits le cas échéant ?

- Nécessite-t-il régulièrement un lavement ? Si oui, quelle fréquence ?

- Patient sédentaire ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Antécédent d'iléus paralytique / occlusion intestinale / fécalome ? Si oui, entourer.

- S'hydrate-t-il suffisamment de lui-même ? (préciser si surveillance des apports liquides voire nécessité de perfusion)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- Son régime alimentaire est-il adapté (riche en fibres) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

MERCI de m'avoir accordé de votre temps ! ☺

Annexe 11 : Questionnaire B

QUESTIONNAIRE B

INITIALES PATIENT :

Date :

UNITE DE SOIN :

ATROPINE / SCOPODERM / SCOPOLAMINE SUBLINGUALE (entourer)

Efficacité :

- **Score hypersialorrhée (DSFS) :**

Sévérité = /5

Fréquence =/4

- **CGI : amélioration depuis introduction du correcteur ? /7**
 ➔ Combien de temps après l'instauration du correcteur ?

Effets indésirables :

-Bouche sèche ? Si oui, à quels moments ?

-Facilité pour avaler les aliments ?

-Constipation ?

Laxatifs prescrits :

-Autres effets secondaires ? (problèmes urinaires, de vision, etc...)

Table des annexes

<i>Annexe 1 : Tableau récapitulatif des psychotropes existant sur le marché français (146)</i>	113
<i>Annexe 2 : Drooling Impact Scale (traduite en français)</i>	125
<i>Annexe 3 : Drooling Rating scale</i>	126
<i>Annexe 4 : Modified Teacher’s Drooling Scale</i>	127
<i>Annexe 5 : Extrait de la partie II de l’Unified Parkinson’s Disease Rating Scale</i>	128
<i>Annexe 6 : Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS)</i>	129
<i>Annexe 7 : Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease (SCS-PD)</i>	130
<i>Annexe 8 : Clinical Global Impression of Change (CGI-C)</i>	131
<i>Annexe 9 : Conseils pour les patients souffrant de troubles de la déglutition dans les maladies neurologiques, réalisé par un groupe d’orthophonistes</i>	132
<i>Annexe 10 : Questionnaire A</i>	133
<i>Annexe 11 : Questionnaire B</i>	134

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

L'hypersialorrhée induite par la clozapine : analyse des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale

L'hypersialorrhée est un effet indésirable très fréquent chez les patients traités par clozapine.

Si la survenue de cet effet paraît paradoxale avec cette molécule très anticholinergique, son mécanisme n'est pas clairement élucidé. Plusieurs théories semblent coexister : un antagonisme adrénergique α_2 , un agonisme muscariniques M4, et une inhibition du réflexe de déglutition provoquant une stase salivaire.

Outre son caractère stigmatisant, elle peut engendrer diverses complications, la plus redoutée étant la fausse route, pouvant conduire à une pneumopathie d'inhalation.

La prise en charge de l'hypersialorrhée induite par la clozapine (HIC) est un réel challenge pour plusieurs raisons : absence de médicament ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, formes galéniques commercialisées inadaptées à la voie sublinguale, et risque d'addition des effets atropiniques par les correcteurs prescrits.

Au Centre Hospitalier de Cadillac, spécialisé en santé mentale, les deux antisialagogues majoritairement prescrits sont la scopolamine, sous forme de dispositif par voie transcutanée, et l'atropine sous forme de collyre, administrée par voie sublinguale.

Si l'étude présentée ne permet pas de mettre en évidence la supériorité d'un de ces traitements par rapport à l'autre en terme d'efficacité ou de tolérance, elle propose d'autres pistes dans la gestion globale de l'HIC.

Avant la prescription d'un antisialagogue, une étape d'évaluation par différents professionnels de santé peut permettre d'appréhender les risques liés au patient, et de proposer une prise en charge adaptée. Celle-ci ne devrait pas se limiter, comme c'est souvent le cas, à l'ajout d'un correcteur, potentiellement générateur de iatrogénie supplémentaire.

D'une part, une optimisation de la prescription médicamenteuse peut diminuer la stase salivaire et l'hypersialie.

D'autre part, des mesures non pharmacologiques, notamment l'éducation thérapeutique, peuvent faciliter la gestion de leur sialorrhée par les patients eux-mêmes.

Ce travail de thèse a permis l'élaboration d'un guide de prise en charge de l'HIC, validé par une équipe pluridisciplinaire composée de : un psychiatre, un médecin généraliste, l'équipe pharmaceutique, une ergothérapeute spécialisée dans les troubles de la déglutition et une dentiste.

Mots-clés : clozapine, hypersialorrhée, hypersialie, ptyalisme

Clozapine-induced sialorrhea : analysis of practices in a center specializing in mental health

Sialorrhea is a very common adverse effect in patients treated with clozapine.

While it appears paradoxical in this highly anticholinergic molecule, its mechanism is not clearly understood. It seems that several theories coexist: α_2 adrenergic antagonism, M4 muscarinic agonism, and inhibition of the swallowing reflex causing salivary stasis.

In addition to its stigmatizing nature, it can cause various complications, the most feared being the aspiration which can lead to pneumonia.

The management of clozapine-induced sialorrhea (CIS) is a real challenge for several reasons : the absence of a drug with Marketing Authorization in this indication, the pharmaceutical forms on the market unsuitable for the sublingual administration, and the risk of additive *atropine-like* side effects by prescribed correctors.

At the Cadillac Hospital Center, which specializes in mental health, the two most commonly prescribed anti-sialagogues are scopolamine, in the form of a device by the transcutaneous route, and atropine in the form of eye drops, administered by the sublingual route.

While in our study, none has been demonstrated to be superior, in terms of efficacy or tolerance, it does offer other avenues in the management of CIS.

This work promotes the multidisciplinary approach around sialorrhea.

Before prescribing an antisialagogue, an assessment step by various health professionals can help to understand the risks associated with the patient, and to offer appropriate care.

This should not be limited, as is often the case, to the addition of a medication corrector.

On the one hand, optimizing drug prescribing can decrease salivary stasis and saliva production.

On the other hand, non-pharmacological measures, including therapeutic education, can make it easier for patients to manage their sialorrhea themselves.

At the end of this thesis, a guide for the management of CIS is proposed, validated by several health professionals : a psychiatrist, a general practitioner, a pharmacist, an occupational therapist specializing in swallowing disorders and a dentist.

Keywords : clozapine, sialorrhea, hypersialorrhea, ptyalism