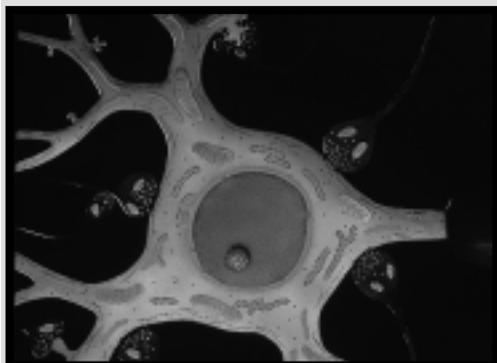


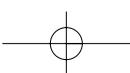
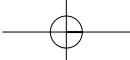
Supplément à Neurone 2002; Vol 7 N°7



Sédation, aptitude à la conduite et médication antipsychotique

M Floris, D Lecompte, A De Nayer, L Mallet,
C Mertens, F Vandendriessche, J Detraux

Editeur responsable: V Leclercq - Avenue des Fougères, 6 - 1950 Kraainem



Introduction

La sédation est l'effet indésirable particulier le plus courant de la médication antipsychotique (1, 2). Elle est la plus prononcée au cours des phases initiales du traitement. Lors de l'administration continue, la plupart des patients développent une certaine tolérance aux effets sédatifs. Alors qu'elle peut s'avérer bénéfique au cours des premiers jours ou de la première semaine chez les patients agités, sa persistance à long terme altère cependant diverses fonctions (1-3).

La sédation est un effet indésirable fréquent de la médication antipsychotique.

Les effets indésirables sédatifs des antipsychotiques deviennent des facteurs limitatifs chez de nombreux patients (4). Une somnolence diurne et une altération cognitive et fonctionnelle peuvent en résulter et nécessiter éventuellement une réduction de la dose ou le passage à un médicament moins sédatif (5). La sédation peut avoir une influence sur la manière dont les patients se sentent, leur aptitude à travailler ou à fonctionner (6) et leur participation à des programmes psychothérapeutiques (7). En outre, l'effet sédatif des médicaments antipsychotiques soulève certaines questions pratiques comme la sécurité de la conduite d'un véhicule lors de la prise de ces médicaments (2, 8). Les antipsychotiques peuvent, dans certains cas, induire des effets indésirables centraux (p.ex. assoupissement) suffisamment prononcés pour affecter les performances de conduite (8). Et enfin et surtout, les personnes âgées sont particulièrement sensibles à de nombreux effets indésirables graves non moteurs qui peuvent découler de l'utilisation d'agents antipsychotiques, y compris la sédation (9). La sédation et l'hypotension orthostatique sont couplées à un risque accru de chutes, ce qui est potentiellement fatal, puisque les chutes sont associées à 20% environ de la mortalité chez les personnes âgées (10, 11).

Étant donné que la schizophrénie est une maladie qui dure toute la vie, les patients ont besoin d'une médication prophylactique à long terme. L'absence d'un effet indésirable important comme la sédation constitue

dès lors un avantage important, particulièrement parce que les performances cognitives et la vigilance sont nécessaires pour un fonctionnement optimal (12).

Contradiction entre l'effet activant et l'effet calmant des antipsychotiques?

• Neuroleptiques et caractère incisif

La définition des neuroleptiques a été introduite pour la première fois par Delay et Deniker (1961). Dans cette définition des neuroleptiques (13), une distinction a déjà été faite entre l'action sur les symptômes psychotiques et le contrôle des symptômes d'agitation et d'excitation. Lambert et Revol (1966) ont suggéré une subdivision des neuroleptiques classiques en deux groupes: les neuroleptiques sédatifs et les neuroleptiques incisifs. Cette subdivision indique que le caractère incisif, ou l'efficacité sur les symptômes positifs, n'est pas un synonyme de sédation. Le terme "incisif" signifie qu'on élimine incisivement les symptômes psychotiques positifs (14). Les auteurs ont l'impression que le terme "incisif" signifiait au début la pure élimination incisive des symptômes psychotiques et qu'il a pris plus tard la connotation d'un médicament puissant qui peut rendre un individu totalement apathique.

• Sédation et efficacité sur les symptômes positifs: différence dans le temps

Il y a près de 50 ans, Delay, Deniker et Harl (1952) ont signalé, dans le premier rapport jamais écrit sur les antipsychotiques, la différence dans le temps entre la sédation et l'efficacité. Ils ont décrit le début du traitement de 8 patients traités par la chlorpromazine comme un état de somnolence et de sommeil avec un calme apparent qui masquait une hostilité sous-jacente. L'amélioration symptomatique autre que la somnolence n'est survenue que quelques jours plus tard (15).

Une distinction doit donc être faite entre la sédation et l'efficacité: les effets sédatifs peuvent se produire immédiatement après la prise de médication alors que l'effet antipsycho-

tique prend beaucoup plus de temps pour s'installer. L'effet antipsychotique des antipsychotiques est généralement atteint entre 2 et 6 semaines, après quoi l'amélioration se poursuit (16). Les effets sédatifs dépendent de plusieurs neurotransmetteurs alors que l'effet antipsychotique dépend principalement du blocage des récepteurs dopaminergiques mais avec une influence nette, qui reste toutefois encore à élucider, des voies noradrénergiques et sérotoninergiques (17).

Dans le processus thérapeutique de la schizophrénie, il convient de faire une distinction clinique entre un effet sédatif précoce et un effet antipsychotique plus tardif des antipsychotiques.

Certains cliniciens utilisent les effets sédatifs précoces à des fins thérapeutiques en vue de calmer les patients psychotiques aigus agités en répartissant les doses tout au long de la journée. Le dropéridol, par exemple, un agent qui antagonise les récepteurs D₂, α₁, H₁ et cholinergiques muscariniques, semble être particulièrement efficace dans le traitement des patients aigus agités et agressifs (18-21). D'autres cliniciens préfèrent ajouter un sédatif (comme une benzodiazépine ou l'hydrate de chloral) à des antipsychotiques relativement non sédatifs comme la rispéridone ou l'halopéridol en raison des bénéfices à long terme pour les patients (5).

On peut donc endormir un patient perturbé avant que l'action antipsychotique soit prononcée (22). Autrement dit, la sédation peut masquer l'efficacité sur les symptômes psychotiques. La contradiction dans les termes n'en est plus une lorsque l'on introduit la notion de "caractère incisif". L'effet sédatif est la contrepartie de l'effet activant des antipsychotiques mais l'efficacité sur les symptômes positifs est encore autre chose.

Dans cette optique, il y a aussi la différence entre la sédation spécifique et la sédation non spécifique. La sédation non spécifique fait référence à l'assoupissement et à la somnolence alors que la sédation spécifique renvoie à l'inhibition psychomotrice chez des patients présentant de l'agitation, de l'excitation et de l'agressivité. La lévomépromazine, la chlorpromazine et la thioridazine

induisent une sédation spécifique et non spécifique mais la fluphénazine, la perphénazine et l'halopéridol induisent principalement une sédation spécifique. La sédation non spécifique des neuroleptiques est généralement attribuée aux actions antihistaminergique, anti- α -adrénergique et anticholinergique (antimuscarinique) centrales de certains neuroleptiques classiques (7, 23-26). Il existe une hypothèse plausible selon laquelle les effets sédatifs spécifiques des neuroleptiques classiques surviendraient par le biais de l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D_2 centraux. On n'a toutefois pas encore élucidé comment les antipsychotiques atypiques conservent leur action antipsychotique alors que la sédation spécifique est réduite si ces actions se font via le blocage du récepteur dopaminergique D_2 . La sélectivité régionale ou cellulaire pour les récepteurs D_2 au sein du système nerveux central (SNC) peut en être une explication. D'autres hypothèses possibles comprennent l'affinité pour d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques comme les récepteurs D_3 ou D_4 ou une sélectivité pour d'autres sous-populations de récepteurs D_2 couplés fonctionnellement (d'après 23).

Évaluation

• Remarques générales

Il est important de faire une distinction entre la sédation induite par l'antipsychotique à un niveau clinique et le ralentissement mental observé chez certains patients souffrant d'altération cognitive (6), ou d'hypersomnie en tant qu'attitude régressive.

Il convient de faire quelques remarques en ce qui concerne l'évaluation des propriétés sédatives de la médication antipsychotique:

- la sédation peut être évaluée de différentes manières par des mesures du sommeil excessif, des difficultés à se réveiller, du sommeil diurne ou de la torpeur diurne. En se basant sur ces critères, la sédation induite par certains médicaments atypiques semble comparable à celle induite par les antipsychotiques à faible puissance comme la chlorpromazine (27);

- l'effet sédatif non spécifique des neuroleptiques doit être différencié de certains effets antipsychotiques, anxiolytiques et 'tranquillisants' non typiques (5);
- la plupart des publications ne donnent pas de définition précise du terme de sédation ni des méthodologies pour l'approcher (par exemple, des plaintes spontanées ou activement sollicitées par l'échelle des effets secondaires UKU (*Udvalg Kliniske Undersogelser*));
- d'après Stahl (2000), la somnolence et la sensation de vertige sont englobées dans le concept de sédation (26).

Jusqu'à présent, la seule manière approximative d'évaluer la sédation est basée sur la mesure de l'assoupissement, de l'altération cognitive et de la sensation de vertige.

• Difficultés d'évaluation

Il existe assez peu de données de littérature portant sur les perceptions des effets indésirables des antipsychotiques par les patients et la concordance des évaluations des patients avec celles des psychiatres (27).

Les auto-évaluations indiquent que, dans la perspective des patients, la 'sédation' est rangée parmi les effets indésirables fortement négatifs. Dans une étude de Windgassen (1992), c'est la sédation qui a reçu le plus fréquemment une évaluation négative (28). Dans le classement par les patients des effets indésirables qu'ils considéraient comme particulièrement déplaisants, Angermeyer & Matschinger (1999) ont constaté que la sédation arrive en première position, avant le gain de poids et les SEP (29). Dans une étude ultérieure d'Angermeyer & Matschinger (2000), les patients ont classé la sédation en seconde position (après les SEP) parmi les effets négatifs qu'ils considéraient comme réduisant leur qualité de vie (30). Enfin, Weiden & Mackell (1999), dans le cadre d'une comparaison entre les effets indésirables rapportés spontanément et la détresse provoquée par les effets indésirables des antipsychotiques anciens et récents, ont constaté qu'un nombre significativement plus élevé de patients traités par les antipsychotiques récents ont rapporté une fréquente sédation ($p = 0,001$) et un gain de poids

($p = 0,02$) par rapport aux patients sous agents conventionnels. Ces données démontrent que les médecins doivent être conscients du glissement de la charge des effets indésirables au fur et à mesure qu'un nombre croissant de patients sont traités par des agents récents et que la sédation est une source de détresse très fréquemment perçue (31).

On trouve encore plus rarement des données sur l'existence éventuelle d'une discordance entre les évaluations des effets indésirables par les patients et celles par les médecins traitants. Dans une étude de Finn et al (1990), 41 patients et 34 psychiatres ont évalué la gêne induite par les effets indésirables des neuroleptiques. D'une manière générale, les prédictions par les psychiatres des évaluations des patients ont été modérément bonnes, mais les psychiatres ont significativement mal jugé le degré de désagrément des effets indésirables pour les patients qui est de 24%. Les évaluations moyennes des patients concernant les effets indésirables "hypersédation: fatigue" et "hypersédation: sommeil" n'ont pas significativement différé de celles des psychiatres (32). Gerlach & Larsen (1999), dans une étude ayant inclus 53 schizophrènes ambulatoires chroniques, ont cependant constaté un écart considérable entre l'évaluation des effets indésirables par les patients et celle par les médecins traitants. Aucune donnée sur la sédation n'a été fournie dans cette étude (33).

Il semble donc que la relation entre les effets indésirables réels et les plaintes rapportées spontanément demeure une inconnue (31).

Sédation et antipsychotiques

• Sédation et neuroleptiques classiques

Les antipsychotiques traditionnels ont des propensions variables à induire une sédation, les médicaments à faible puissance étant les pires (5,6, 34-36). La chlorpromazine et la thioridazine sont des agents particulièrement sédatifs (4,5) (Tableau 1).

Tableau 1: Propriétés sédatives des neuroleptiques classiques (38).

Halopéridol	++
Fluphénazine	++
Thiothixène	++
Trifluopérazine	++
Perphénazine	++
Loxapine	+++
Chlorpromazine	+++++
Thioridazine	+++++

+ = faible taux à +++++ = taux élevé d'apparition

Il semble que la plupart des phénothiazines produisent une sédation plus profonde. Ceci se traduit par une prévalence élevée de difficultés à se concentrer, de fatigue et de somnolence diurne parmi les utilisateurs. Le blocage histaminergique est nettement sédatif. Le neuroblocage α 1-adrénergique contribue de surcroît au potentiel sédatif suivant un effet psycholeptique (37).

Amisulpride

D'après une surveillance post-marketing, la somnolence semble être un effet indésirable moins commun. Son incidence varie de 0,1 à 5% (60).

• Sédation et antipsychotiques récents

Tant qu'on ne disposera pas de schémas d'étude comparatifs incluant des évaluations plus détaillées et plus affinées d'éléments subjectifs, on ne pourra pas tirer de conclusions fermes sur l'impact relatif de la sédation et de la fatigue induites par les médicaments atypiques (27).

Clozapine

La sédation proportionnelle à la dose induite par la clozapine est extrêmement courante, elle se produit chez la majorité des patients, particulièrement au cours de la phase initiale du traitement (1, 39). Différents pourcentages de sédation induite par la clozapine sont cités dans la littérature, qui ne fournit toutefois pas de définition claire du terme 'sédation' ni de méthodologie claire et précise pour la mesurer. D'après Wagstaff & Bryson (1995), l'incidence de la sédation induite par la clozapine semble se situer entre 16% et 39% (40). Buchanan

(1995) cite des pourcentages de sédation avec la clozapine de 20 à 50% (41). Toutefois Buckley & Schultz (1996) constatent que l'incidence de la sédation avec la clozapine dépasse 50% (42). Chez les personnes âgées, même à des doses faibles, des effets indésirables gênants, y compris la sédation, apparaissent durant le traitement par la clozapine (10). Les propriétés sédatives de la clozapine ont donc tendance à être plus problématiques chez les personnes âgées que chez les jeunes (4).

La sédation induite par la clozapine apparaît précocement au cours du traitement et les patients développent progressivement une certaine tolérance, généralement dans les 4 à 6 semaines de traitement (43). Vander Zwaag et al (1996) ont rapporté que les concentrations sériques de la clozapine ont été significativement corrélées à la somnolence à la semaine 6; à la semaine 12, la relation n'était plus significative, suggérant de ce fait le développement d'une tolérance (44). D'autres médicaments sédatives peuvent majorer les propriétés sédatives de la clozapine (45).

Pour minimiser la sédation associée à la clozapine, on peut prendre certaines précautions à savoir utiliser une dose efficace minimale du médicament, administrer la dose la plus élevée au coucher et éviter d'autres déprimeurs du SNC (p.ex. benzodiazépines) (39, 46, 47).

Les effets sédatifs de la clozapine peuvent être imputés à son activité puissante au niveau des récepteurs α -adrénergiques et tout particulièrement au niveau des récepteurs histaminiques (46-48). D'après Stahl (2000), les

propriétés sédatives de la clozapine peuvent aussi être liées à des actions anticholinergiques (26) (voir aussi **tableau 4**).

Risperidone

La rispéridone induit de faibles taux de sédation (3) et provoque nettement moins de sédation que l'halopéridol (12). La somnolence et la sensation de vertige (à l'exception du vertige orthostatique) ne semblent pratiquement pas être liées à la dose (notice de la rispéridone aux Etats-Unis). La rispéridone n'est sédatif que lors d'un ajustement rapide de la dose (49). La sédation induite par la rispéridone est transitoire et seulement 3% des patients ont rapporté une somnolence à la dose optimale de 6mg/jour dans une étude clinique de grande envergure (35, 50). Dans une comparaison en double aveugle entre la rispéridone et l'halopéridol, Csernansky & Okamoto (1999) ont interrogé des patients sur des effets indésirables potentiels à certains moments standardisés et ont constaté que 13,6% des patients du groupe de la rispéridone (la dose modale moyenne était de $4,88 \pm 1,89$ mg/jour) avaient rapporté une somnolence au cours du suivi à long terme. Dans le groupe de l'halopéridol par contre, le pourcentage des patients rapportant une somnolence a atteint 25% (la dose moyenne était de $11,72 \pm 4,96$ mg/jour) (51). La rispéridone est dotée de la propriété pharmacologique unique d'avoir une affinité *in vitro* pour les récepteurs H_1 humains clonés 10 fois plus faible que pour les récepteurs H_1 provenant de cellules animales (52) (**Tableaux 2, 3**). C'est ainsi que la plupart des publications pharmacologiques tendent à surestimer les propriétés sédatives de la rispéridone étant donné qu'elles se basent principalement sur des données obtenues chez l'animal.

Olanzapine

Les effets indésirables les plus courants de l'olanzapine sont la sédation et une baisse de la tension artérielle systolique en station debout (1). Cependant, l'olanzapine induit des taux modérés de sédation qui sont similaires ou inférieurs à ceux observés avec d'autres composés à forte puissance comme la fluphénazine ou l'halopéridol (3). Dans l'étude nord-américaine concernant l'olanzapine, la somnolence

Tableau 2: Valeurs Ki – in vitro – récepteurs animaux H1 et Alpha1 (53).

	H1	Alpha 1
Chlorpromazine	7,2	0,67
Clozapine	2,1	23
Olanzapine	3,5	60
Promazine	4,0	3,0
Thioridazine	41,6	
Amisulpride	-	-
Sulpiride	9.920	992
Halopéridol	730	19
Risperidone	2,6	2,3
Sertindole	570	1,8
Ziprasidone	5,3	12

s'est produite chez 39,1% et la sensation de vertige chez 17,4% des 69 patients prenant $15 \pm 2,5$ mg/jour d'olanzapine (54). Dans l'étude de Conley et al (1998), 35,7% des patients ont rapporté un assoupissement/léthargie après le traitement par l'olanzapine (25mg/jour) (55). La somnolence induite par l'olanzapine est clairement dépendante de la dose (notice de l'olanzapine aux E-U).

Sertindole

Le sertindole provoque peu sinon pas de sédation (1). Dans une étude de Kammen et al (1996), aucune différence statistiquement significative pour la sensation de vertige et la somnolence n'a été observée entre le placebo et le sertindole à 8, 12 et 20mg (56).

Ziprasidone

Le profil pharmacologique de la ziprasidone sur le plan de la sédation, est manifestement pro-

che de celui de la rispéridone (57). La somnolence est l'un des effets indésirables les plus souvent rapportés avec la ziprasidone (notice de la ziprasidone aux E-U). Dans un essai clinique très récent, la somnolence est survenue chez 32% des patients traités par la ziprasidone à 160mg/jour mais elle était généralement légère et s'est estompée au cours de l'étude (58). Tout comme dans cet essai, la somnolence et la sensation de vertige ont été proportionnelles à la dose dans une étude à court terme avec contrôle placebo regroupant 4 groupes (notice de la ziprasidone aux E-U).

Quétiapine

La somnolence est l'un des effets les plus courants de la quétiapine (1). La quétiapine provoque une sédation légère à modérée (59), qui ne semble pas être liée à la dose (notice de la quétiapine aux E-U).

Tableau 3: Ki – in vitro – récepteurs humains clonés (53).

	H1
Clozapine	0,23
Olanzapine	0,65
Halopéridol	790
Risperidone	27
Sertindole	130
Ziprasidone	15

Les propriétés sédatives suivantes sont mentionnées dans la littérature pour les agents antipsychotiques récents (Tableau 4).

L'effet sédatif des antipsychotiques est principalement imputé à une action antihistaminergique centrale et dans une moindre mesure, à des actions α -adrénergique et anticholinergique.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que certaines substances sont plus sédatives que d'autres. Pour la plupart des antipsychotiques récents, la sédation est proportionnelle à la dose.

Prise en charge de la sédation

Si la sédation persiste, il peut s'avérer utile de diminuer la dose quotidienne, de passer à un antipsychotique moins sédatif ou de répartir la dose différemment en administrant la dose la plus élevée le soir, si c'est pharmacologiquement possible (1, 36). Le patient doit être averti des conséquences possibles des effets sédatifs, des effets additionnels de l'alcool, des risques lors de la conduite et des risques d'accidents (61) (voir plus loin).

Aptitude à la conduite

Lorsque l'on parle d'aptitude à la conduite, les performances neuropsychologiques et psychomotrices revêtent une importance particulière. Les performances psychomotrices reflètent la capacité d'intégrer l'information sensorielle et de générer une réponse motrice intentionnelle avec une bonne coordination. Elles sont influencées par les troubles psychopathologiques et par la médication psychotrope (62). Il est dès lors important de rechercher la relation entre l'aptitude à la conduite, les troubles mentaux, les médicaments psychoactifs en général et les antipsychotiques en particulier.

La sédation est l'un des effets indésirables les plus importants des antipsychotiques susceptibles d'altérer l'aptitude à la conduite.

• **Évaluation des médicaments et de la conduite**

Les études visant à déterminer le potentiel de risque en matière de conduite d'un véhicule pour les médicaments récemment développés, devraient être effectuées dans des situations de laboratoire conventionnelles se rapprochant le plus possible de la conduite réelle. La conduite est un comportement "surpris" intégrant nombre de fonctions mentales dans un environnement qui requiert une adaptation continue. Les performances dans un test de conduite en conditions réelles dépendent de l'efficacité du fonctionnement perceptif, psychomoteur, cognitif et attentionnel de la même manière que lors de la conduite normale (63). L'"*Experimental Psychopharmacology Unit*" du "*Brain and Behavior Institute*" de l'université de Maastricht utilise trois tests importants dans la recherche portant sur les médicaments et la conduite. Ces tests sont décrits ci-dessous. Ils ne sont toutefois pas utilisés par le CBR néerlandais (*Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen*) lors de l'évaluation de la capacité à conduire d'une personne ou patient individuel (Ramaekers, communication personnelle).

Le "Highway Driving Test"

(mesures: le suivi de la chaussée)

Le "*Highway Driving Test*" a été standardisé en vue du criblage des médicaments en 1982 et a été utilisé dans plus de 50 études distinctes pour la mesure des effets médicamenteux sur les performances de conduite.

Le "Car Following Test"

(mesures: temps de réaction à des décelérations rapides, temps de réaction au

freinage, vitesse du véhicule de tête, vitesse du véhicule qui suit, espacement entre les véhicules)

Le "*Car Following Test*" mesure non seulement la capacité du conducteur à percevoir les variations de vitesse du véhicule qui le précède et à s'y adapter mais aussi la rapidité des réponses motrices adaptatives à certains événements discrets, à savoir l'allumage des feux stop, qui sont courants lors de la conduite. Le test mesure essentiellement des changements dans le traitement contrôlé de l'information tel que l'attention sélective, l'interprétation de stimuli et la prise de décision. Ce processus est superposé aux performances de suivi de la chaussée automatisé et occupe pleinement la conscience des conducteurs.

Le "City Driving Test"

Dans le "*City Driving Test*", l'itinéraire suivi est constant (± 15 km) dans la ville de Maastricht. Le circuit tracé passe par des zones tant industrielles que résidentielles dans des rues à deux voies non séparées. Une version abrégée du test d'aptitude à la conduite du Touring Club néerlandais ANWB (*Algemene Nederlandse Wielrijders Bond*) est utilisée pour la cotation rétrospective des performances des conducteurs. Au total, 90 éléments sont cotés de manière dichotomique en tant que réussite ou échec. Des scores sont calculés pour les paramètres repris au **tableau 5**.

Outre ces tests évaluant les performances de conduite de véhicules en conditions réelles, les méthodes de l'institut comprennent aussi

Pour le "*Highway Driving Test*", les sujets conduisent une voiture équipée d'instruments spéciaux, sur un circuit de 100 kilomètres essentiellement sur autoroute, dans des conditions de trafic normal. Le sujet est accompagné d'un moniteur d'auto-école agréé disposant de commandes doubles. La tâche du sujet est de maintenir une vitesse constante de 95km/h et une position latérale constante entre les lignes blanches délimitant la voie de droite. La vitesse du véhicule et la position latérale par rapport à la ligne blanche de gauche sont continuellement enregistrées et digitalisées. Les données sont réduites en régime autonome pour obtenir la mesure dépendante primaire du test: la "*Standard Deviation of Lateral Position*" (SDLP en cm).

La *Standard Deviation Lateral Position* (SDLP en cm) est un indice d'erreur de suivi de la chaussée ou "d'oscillation" qui augmente lorsque l'aptitude du conducteur à contrôler la position latérale du véhicule diminue. C'est une caractéristique très fiable des performances de conduite individuelles. La SDLP s'est révélée sensible à de nombreux agents sédatifs y compris à l'alcool à des concentrations sanguines aussi minimes que 0,35mg/ml. La pertinence clinique des changements induits par les médicaments sur les performances de conduite peut être établie par la comparaison des effets à ceux de l'alcool, mesurés à l'aide de la même méthode (Ramaekers, et al. 2000).

Tableau 4: La sédation telle qu'évaluée par différents auteurs [d'après Stahl (26) et autres (3, 33, 35, 59)].

	Sédation			
	Casey (1996) ^a	Meltzer et al (1998) ^a	Maixner et al (1999) ^b	Gerlach & Larsen (1999)
Neuroleptiques class.	+ à +++	+ à +++	+ à +++	aucune donnée
Amisulpride	aucune donnée	aucune donnée	aucune donnée	+
Clozapine	+++	+++	+++	+++
Olanzapine	+	+	++	++
Risperidone	+	0	+	+
Quétiapine	aucune donnée	+ à ++	+ à ++	++
Sertindole	0	aucune donnée	aucune donnée	(+)

^a symboles: 0 = aucune sédation ou sédation pas significativement différente par rapport au placebo; + = légère; ++ = modérée; +++ = marquée

^b données basées sur des données d'études cliniques et sur l'expérience clinique. Symboles: 0 = absente; + = légère; ++ = modérée; +++ = sévère

des manipulations pharmacologiques et nutritionnelles (p.ex. la méthode de déplétion en tryptophane), l'évaluation du fonctionnement cérébral à l'aide de l'EEG et de méthodes d'IRM fonctionnelles et des évaluations cognitives et psychomotrices dans des conditions de laboratoire (**Tableau 6**). Les techniques de simulation de la conduite ne font pas partie des techniques de recherche de l'institut (Ramaekers, communication personnelle). Une vue d'ensemble des tests utilisés dans la recherche sur les médicaments et la conduite est donnée dans un encadré ci-dessous. Les avantages et les inconvénients des méthodes utilisées dans la recherche sur les médicaments et la conduite figurent dans le **tableau 7**.

Une évaluation correcte de l'aptitude à la conduite est difficile et nécessite des évaluations neurocognitives et psychomotrices étendues.

• Aptitude à la conduite et altération neurocognitive des patients schizophrènes

Lors de l'évaluation de l'aptitude à la conduite, le point de départ ne consiste pas tant à prendre en considération des troubles particuliers mais plutôt le taux d'effet néfaste sur des fonctions neurocognitives spécifiques qui sont nécessaires à l'aptitude à la conduite (**voir aussi tableau 6**). Les performances neurocognitives dans la schizophrénie ne sont pas seulement influencées par la médication psychotrope mais aussi par les symptômes de la maladie (66). Il est par conséquent intéressant d'examiner en première instance de quelle manière les performances neurocognitives peuvent être influencées par le trouble schizophrénique en soi.

Les liens entre les symptômes schizophréniques et la neurocognition semblent très complexes (67). Il semble que, dans le cas de la schizophrénie, les déficits suivants soient particulièrement importants dans l'évaluation de l'aptitude à la conduite (66):

- la limitation des fonctions exécutives, particulièrement dans la gestion du planning, la résolution de problèmes et l'utilisation de la mémoire de travail;
- l'altération des ressources de traitement attentionnel, influençant négativement les performances à des tâches auditives et visuelles;

Dans le *"City Driving Test"*, les mouvements des yeux sont enregistrés à l'aide d'un système de suivi des yeux placé sur la tête. La ligne de vision s'affiche sur un moniteur de scène comme une série de réticules superposés sur l'image émise par cette caméra de scène. Les enregistrements vidéo de la ligne de vision des sujets durant les tests de conduite sont utilisés pour déterminer leur recherche visuelle des véhicules ayant la priorité à droite à 58 intersections. Le nombre de fois qu'un sujet contrôle le trafic aux intersections est pris comme variable dépendante. La reconnaissance de la route est déduite de la réponse des sujets à la présentation de 30 photographies du bord d'une route. La moitié des photographies montrent des sites situés le long de la route du *City Driving Test*. Les sujets doivent indiquer si la photographie montre une partie du circuit.

- les performances à des tâches motrices semblent être plus lentes dans la mise en route des mouvements et montrent une altération de la capacité à passer d'un comportement à un autre;
- augmentation de la distractibilité, associée à l'incapacité à se concentrer sur l'information pertinente;
- les symptômes négatifs primaires (plus que secondaires, lesquels sont transitaires) de même que les symptômes positifs (comme délires et hallucinations).

matière de toxicologie et de traumatisme (BTTS - *Belgian Toxicology and Trauma Study*) a également démontré qu'une proportion considérable de conducteurs impliqués dans des accidents de la route ayant des conséquences traumatiques significatives conduisaient sous l'emprise de substances ayant des propriétés psychotropes. 17,87% des cas étaient positifs pour les benzodiazépines, lesquelles étaient principalement associées à l'alcool (70).

Les données épidémiologiques et la recherche expérimentale ont clairement démontré qu'en plus de l'alcool et des drogues illicites, les médicaments peuvent gravement affecter les performances psychomotrices liées à la conduite et représentent un facteur de risque important dans les accidents de la route. L'utilisation largement répandue des médicaments affectant le système nerveux central souligne l'importance de ce problème pour la sécurité routière (71). De nombreux médicaments semblent altérer la capacité à

• Aptitude à la conduite et substances et médicaments psychoactifs

Le risque relatif d'accidents sous l'influence de drogues psychoactives se situe entre 5 et 17% (68). Le premier dépistage systématique de drogues et d'alcool chez les conducteurs impliqués dans des accidents de la route le week-end en Belgique a révélé que les drogues psychotropes autres que l'alcool sont impliquées dans 12,3% des accidents de voiture (69). L'Étude belge en

Le *"Car Following Test"* implique l'utilisation de deux véhicules. Le véhicule qui précède est sous le contrôle d'un investigateur et le véhicule qui suit est conduit par le sujet. Le test commence avec les deux véhicules voyageant en tandem à des vitesses de 70km/h sur une route secondaire. Le sujet essaie de garder une distance de 15-30m derrière le véhicule de tête et de maintenir cet espacement lorsque ce dernier exécute une série de manœuvres de décélération. Durant le test, la vitesse du véhicule de tête est automatiquement contrôlée par un système de commande de régime de croisière modifié. Au début, celui-ci est réglé pour maintenir une vitesse constante de 70km/h et, en activant un microprocesseur, l'investigateur peut provoquer des changements de vitesse sinusoidaux atteignant une amplitude de -10km/h et retournant au niveau de départ dans les 50 sec. La manœuvre est répétée 6 fois par test. Entre temps, l'investigateur dans la voiture de tête active au hasard les feux stop de son véhicule en activant un second mode du microprocesseur. Les feux d'arrêt s'allument alors pendant 3 secondes alors que la vitesse du véhicule de tête est maintenue à 70km/h. Les sujets ont reçu l'instruction de réagir aux feux stop en levant le pied le plus rapidement possible de la pédale d'accélération. Cette procédure est répétée 20 à 30 fois pendant le test.

Le temps de réaction aux décélérations rapides et le temps de réaction au freinage sont les variables dépendantes majeures. Le test dure 25 minutes.

conduire. Un risque accru d'accidents de la circulation a été observé en ce qui concerne l'utilisation d'antidépresseurs cycliques, d'analgésiques et d'anxiolytiques (72).

• **Aptitude à la conduite et sédation**

La sédation peut altérer des processus neuropsychologiques contrôlant le comportement et expose par conséquent un patient à un risque accru d'être impliqué dans un accident mortel ou provoquant des dommages corporels. Si une telle association entre l'utilisation médicamenteuse et des accidents avec dommages corporels existe, l'effet indésirable du médicament peut être véritablement qualifié de toxique sur le plan comportemental (2). Des études empiriques ont mis en évidence les effets indésirables des médicaments sédatifs sur les performances de volontaires sains et de patients dans des tests de laboratoire visant à mesurer les fonctions psychomotrice et cognitive et dans des tests en conditions réelles mesurant les performances de

conduite sur la route. Des études empiriques indiquent également que la toxicité comportementale peut considérablement varier entre les médicaments individuels en fonction de différences dans la dose, le schéma posologique, la durée du traitement, la pharmacocinétique ou les mécanismes d'action (2).

Neutel (1995) a estimé le risque relatif d'être impliqué dans un accident avec dommages corporels en fonction du temps à partir de la première prescription pour la plupart des adultes utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques au Saskatchewan durant la période comprise entre 1979 et 1986. Ses résultats démontrent que la première prescription d'une benzodiazépine est initialement suivie d'un risque substantiellement accru d'un accident de la route. Par ailleurs, ce risque a diminué au cours du temps à la suite du développement d'une tolérance à l'activité sédatrice du médicament. Le groupe le plus

jeune des utilisateurs de benzodiazépines (entre 20 et 39 ans) a montré des taux substantiellement supérieurs d'hospitalisation pour accidents de la circulation par rapport à leurs homologues plus âgés (73).

Les données expérimentales de l'étude d'O'Hanlon & Ramaekers (1995) ont démontré que les antihistaminiques 'sédatifs' anciens peuvent gravement altérer les performances de conduite (74). Ray et al (1992) ne sont pas parvenus à mettre en lumière une telle association (75). Cependant, les auteurs de cette étude n'ont pas mentionné quels antihistaminiques ont été utilisés dans leur étude. Il est donc probable que certains patients aient reçu un antihistaminique de la génération dite 'non sédatrice' introduite plus récemment (2). La même étude de Ray et al a toutefois démontré que les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques augmentent le risque d'être impliqué dans des accidents de voitures pour les conducteurs âgés.

Tableau 5

Variable dépendante	Opérationnalisation
Contrôles du véhicule	'ajustement des rétroviseurs', 'mise en route du moteur' et 'démarrage du véhicule'
Manipulation du véhicule	'trajectoire' et 'ajustement de la vitesse et arrêt', 'conduite dans les bandes', 'changement de bandes' et 'virages à droite ou à gauche'
Observation du trafic	'analyse lucide du trafic' et 'perception'
Manceuvres spéciales	'tourner et marche arrière' et 'arrêt du véhicule'

Tableau 6: Méthodes utilisées par l'EPU lors de l'évaluation des performances de conduite d'un véhicule (Ramaekers, communication personnelle).

	EEG	Saturation en oxygène	Tension artérielle	Analyse respiratoire (BAC)
Psycho-physiologie				
Tests cognitifs informatisés	Apprentissage de mots Temps de réaction au choix CFF Raisonnement logique	Reconnaissance de mots Détection visuelle de signaux Taille de la pupille Phrases stupides		
Tests non informatisés	<i>Tower of London</i>	<i>Stroop</i>	Déplacement de concepts (<i>concept shifting</i>)	Exploration de la mémoire (<i>memory scanning</i>)
Cotations subjectives	POMS	Bond & Lader	Plaintes neurovégétatives	
Épreuves des performances appliquées	Oscillation (<i>weaving</i>)	Suivre un véhicule	Mouvements des yeux	

Johansson & Bryding (1997) ont mesuré les taux sanguins des médicaments dangereux pour la circulation (*Traffic Dangerous Drugs* ou TrDD) chez tous les conducteurs âgés (65+) décédés dans un accident de la circulation et adressés à la toxicologie médico-légale entre 1991 et 1995. Les TrDD comprenaient les médicaments pour lesquels cette mention était marquée spécifiquement sur l'emballage, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques à effets sédatifs. Des TrDD ont été retrouvés dans 27 des 194 cas (72).

• Aptitude à la conduite et médication antipsychotique

Pratiquement aucune étude spécifique n'a été effectuée dans le but de rechercher les effets psychomoteurs des médicaments antipsychotiques (68), les effets bénéfiques des antipsychotiques récents sur les fonctions cognitive et psychomotrice ont été démontrés à plusieurs reprises (76). Quant à savoir si ces observations sont extrapolables à l'aptitude à la conduite, c'est une autre question.

Performances cognitives, mémoire et attention

Étant donné que la mémoire, l'attention et la cognition constituent d'importants mécanismes sous-jacents aux performances de conduite (Tableau 8), il est intéressant de récapituler les preuves de la supériorité (sur le plan de la fonction cognitive) des médicaments antipsychotiques atypiques en tant que groupe par rapport aux neuroleptiques typiques. Néanmoins, nous tenons à souligner de nouveau que la question de savoir si ceci est extrapolable à l'aptitude à la conduite reste ouverte.

• Aptitude à la conduite et propriétés sédatives des antipsychotiques

Phénothiazines

Des études examinant les effets des phénothiazines sur les performances psychomotrices sont rares mais celles qui ont été effectuées confirment les effets néfastes attendus sur les performances psychomotrices et la vigilance (2).

Amisulpride

Dans une étude randomisée en double aveugle de Ramaekers et al (1999), des doses d'halo-

Tests utilisés pour évaluer les effets induits par des médicaments comme présentés dans la revue de littérature de l'IBSR (l'Institut belge pour la sécurité routière) (64)

Tests de laboratoire

- Mesure de l'attention (attention "normale" et attention "partagée")
- Étude de la vigilance
- Tests optométriques et audiométriques (mesures de la vue et de l'audition)
- Étude des temps de réaction (*simple reaction test* et *choice reaction test*)
- Tests cognitifs (traitement de l'information, test de la mémoire, "*letter cancellation test*" ou test d'annulation, test de la capacité à raisonner, calcul mental, "*digit/symbol substitution test*", "*stroop word/color test*", test d'identité)
- "*Critical flicker fusion test*"
- Tests de la coordination et de la motricité ("*tracking test*", "*pursuit rotor test*", "*pegboard test*", "*tapping rate*", "*symbol copying test*")
- Tests de l'équilibre
- Mesures physiologiques (EEG, mouvements oculaires, paramètres cardiovasculaires)
- Évaluations subjectives (auto-évaluation des performances des sujets aux différents tests, les effets indésirables, les effets sur le comportement, la qualité du sommeil)

Tests de conduite sur simulateur

Tests de conduite "en conditions réelles"

- Tests de conduite sur la route (p.ex. "*car following test*")
- Tests en circuit fermé (p.ex. rouler entre deux cônes de signalisation)

péridol (4mg) et d'amisulpride (50mg et 400mg) ont été administrées à des volontaires sains sur 5 jours. Les sujets ont été institutionnalisés durant le traitement et ont passé une série de tests psychomoteurs et cognitifs 1 heure avant et 3 et 6 heures après l'administration aux jours 1 et 5. Les auteurs ont comparé les effets de l'halopéridol et de l'amisulpride à la situation sous placebo de même que les effets des différents traitements entre eux. La dose très faible de 50mg d'amisulpride n'a exercé aucun effet sur les paramètres objectifs ou subjectifs, quel que soit le moment de l'étude. La dose initiale de 400mg n'a pas non plus eu d'effets significatifs sur les paramètres des performances dans les tests psychomoteurs et cognitifs. Cependant, au jour 5, les sujets se sont montrés nettement moins performants à plusieurs tests. La rapidité et la précision de leurs performances de suivi continu étaient significativement détériorées sous amisulpride à 400mg par rapport au placebo tant en ce qui concerne la CTT (*Critical Tracking Task*) que la DAT (*Divided Attention Task*). Leurs performances au VIG (attention soutenue) a révélé une altération ayant des conséquences dans la pratique: dans ces tests, les performances moyen-

nes de détection de signaux des sujets ont été 33% environ inférieures sous amisulpride que sous placebo. Il est intéressant de remarquer que tous les paramètres mesurés lors de l'entretien psychiatrique ont montré une détérioration plus prononcée sous halopéridol que sous amisulpride, sauf pour un paramètre (somnolence) qui n'a pas été significatif et qui peut refléter des différences dans l'akinésie (80). Bien que ces résultats soient le reflet d'effets médicamenteux purs, on ne sait pas clairement comment ils peuvent être extrapolés à des patients.

Clozapine

La clozapine peut affecter la conduite de deux manières. Premièrement, le patient peut ressentir de la somnolence et/ou présenter une vision trouble au début de la prise du médicament. Deuxièmement, la clozapine peut ralentir ses réactions ou ses réflexes (77).

L'amélioration de l'attention et de la fluence verbale par la clozapine est solidement étayée par des études. Les preuves dont on dispose sur l'amélioration de certains types de fonctions exécutives par la clozapine

sont modérées. Cependant, les résultats des effets de la clozapine sur la mémoire de travail et la mémoire verbale et spatiale secondaire ne permettent pas tirer de conclusions (76).

Grabe et al (1999) ont étudié les performances psychomotrices de patients schizophrènes hospitalisés recevant une médication antipsychotique (clozapine vs neuroleptiques classiques) et éventuellement une co-médication. Des données ont été recueillies par un équipement technique (*Act and React Testsystem*) mesurant le temps de réaction, la vigilance, la perception visuelle et la tolérance au stress. Les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle même les patients polymédicamentés traités par la clozapine auraient des performances supérieures par rapport aux patients prenant des neuroleptiques classiques. Ils ont constaté que l'altération de la capacité à conduire des patients a été similaire dans les deux groupes de traitement. 11% des patients ont passé tous les tests sans montrer d'altération majeure;

32% des patients ont montré certaines détériorations qui ont requis une évaluation individuelle de leur capacité à conduire; 57% ont été considérés comme gravement altérés au point que la conduite a dû être déconseillée. À l'exception d'un test, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les performances de réaction psychomotrices (62). Cependant, étant donné que certains auteurs ont décrit un traitement de l'information accru chez les patients schizophrènes même sous neuroleptiques typiques, on ne peut pas affirmer que l'altération observée dans les performances de test chez les patients schizophrènes de cette étude soit principalement causée par l'effet de la médication antipsychotique. En effet, l'altération observée pouvait être due à une résolution incomplète des symptômes de la psychose et à des déficits neuropsychologiques considérés comme stables dans le temps (62, 78). En outre, leur échantillon de patients a reçu différents types et doses de médicaments tels qu'antidépresseurs, lithium, carbamazépine, valproate, hypno-

tiques et anticholinergiques. Les effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que les interactions peuvent avoir contribué à l'altération des performances psychomotrices. D'autres tests cliniques sont nécessaires pour clarifier la distinction.

Risperidone

La rispéridone exerce relativement constamment des effets positifs sur la mémoire de travail, la fonction exécutive et l'attention alors que l'amélioration de l'apprentissage verbal et de la mémoire est irrégulière (76).

La rispéridone peut affecter la conduite p.ex. si le patient éprouve de la somnolence. Elle peut affecter les temps de réaction ou les réflexes du patient même si celui-ci pense qu'il se sent bien (77). Néanmoins, des études indiquent que certains aspects influençant la capacité à conduire semblent meilleurs avec la rispéridone en comparaison avec les neuroleptiques classiques. Dittert et al (1999) ont comparé les performances psychophysiologiques et la capacité à conduire de patients schizophrènes sous rispéridone (2-6mg/jour) ou halopéridol

Tableau 7: Avantages et inconvénients des tests d'aptitude à la conduite (d'après 65).

	Avantages	Inconvénients
Tests de laboratoire	Généralement fiables, contrôlables, sensibles, sûrs, peu coûteux et adaptés Pratiquement tous les tests de laboratoire peuvent être mis en relation avec certains aspects de la conduite	La validité prédictive est faible Très peu de tests ont une justification théorique ou empirique adéquate
Simulateurs de conduite	Taux élevé de reproductibilité et de sécurité	Les meilleurs sont considérablement plus coûteux que le véhicule réel équipé d'instruments La sécurité peut être un inconvénient si le souci de la sécurité est considéré comme un facteur motivant pour l'étude du comportement du conducteur Quel que soit leur coût, ils ne peuvent pas reproduire fidèlement tous les aspects de la conduite et la majorité peuvent être déficients en ce qui concerne certains aspects vitaux p.ex. indications kinesthésiques, vision périphérique.
Tests sur la route	Plus valides que les tests de laboratoire ou les simulateurs	Artificiels puisque la conduite réelle peut comprendre des manœuvres que l'on ne fait pas sous contrôle expérimental étroit

(5-30mg/jour) et ont démontré une capacité nettement réduite à faire face à des situations stressantes dans la circulation routière et un temps de réaction plus long chez les patients sous halopéridol que chez les patients sous rispéridone (79).

Olanzapine

Des données préliminaires suggèrent que l'olanzapine améliore la mémoire et l'apprentissage verbaux, la fluence verbale et la fonction exécutive mais pas l'attention, la mémoire de travail ou la mémoire et l'apprentissage visuels (76).

L'olanzapine peut affecter la conduite p.ex. si le patient éprouve de la somnolence. Elle peut affecter les temps de réaction ou les réflexes du patient même si celui-ci pense qu'il se sent bien (77).

Sertindole

Bien qu'improbable, le sertindole peut affecter la conduite d'un patient. Il peut ralentir les réactions ou les réflexes même si l'individu se sent bien (77).

Ziprasidone

Aucune donnée disponible au moment de la rédaction.

Quétiapine

Aucune donnée disponible au moment de la rédaction.

• **L'Institut belge pour la sécurité routière (IBSR/BIVV)**

L'Institut belge pour la sécurité routière (IBSR/BIVV) a demandé à la société belgo-luxembourgeoise de toxicologie (BLT) de composer une brochure dans laquelle les médicaments disponibles sur le marché belge seraient catégorisés suivant leurs effets sur la capacité à conduire. Les catégorisations des neuroleptiques et des antidépresseurs sont particulièrement importantes pour le psychiatre travaillant avec des personnes psychotiques (**Tableau 9**). La catégorisation a été faite d'après le système de Wolschrijn et coll et classifie les molécules comme suit: "aucun effet", "effets mineurs", "effets modérés" et "effets sévères". Les médicaments pour lesquels des données scientifiques sont insuffisantes ont

Les résultats positifs sur les altérations cognitives – si présentes – de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez des patients schizophrènes pourraient suggérer une optimisation des capacités à conduire un véhicule. Cependant, jusqu'à présent, cela n'a pas encore été prouvé dans des études scientifiques.

également été catégorisés. Pour ces derniers, la classification a été effectuée en se basant sur le profil pharmacologique et l'analogie avec des molécules mieux documentées. Lors de l'assignation à une catégorie, Maes et al (1999) n'ont pris en compte que le moment de l'effet néfaste maximal et pas l'effet résiduel (71).

Lorsque nous examinons les données du **tableau 9**, nous constatons que les antidépresseurs de 3^e génération, avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la paroxétine ou la sertraline, ont des effets néfastes nettement moindres que les générations antérieures, particulièrement les tricycliques.

Un manque de données scientifiques a été constaté pour de nombreux neuroleptiques: 69% des neuroleptiques ont dû être classifiés dans une classe présumée en raison d'un manque de données scientifiques suffisantes. Il semble donc que l'assignation de chaque neuroleptique à une catégorie se soit avérée problématique, non seulement en raison du manque précité de données scientifiques suffisantes mais aussi en raison d'un manque d'uniformité dans les protocoles des études comportant une diversité de méthodes de test (tests de laboratoire psychotechniques, tests de conduite sur simulateur ou dans des conditions réelles), de sujets (volontaires sains ou patients), de doses, d'ingestion aiguë ou chronique, etc. En outre, pour chaque molécule, les effets sur la capacité à conduire dépendent de plusieurs facteurs: la dose, le moment après l'ingestion, le développement d'une tolérance en cas d'administration chronique, la prise simultanée d'autres médicaments ou d'alcool, l'état et la pathologie du patient. Il est clair que le médecin prescripteur et le pharmacien doivent prendre en compte tous ces facteurs lors de

l'estimation des capacités à conduire de leur patient. Les données des études mettent rarement en relation les performances psychomotrices observées avec les concentrations plasmatiques mesurées; pourtant, cette relation peut s'avérer importante dans le cadre de la législation future potentielle en matière de circulation routière dans la mesure où une pénalisation peut dépendre des taux des médicaments mesurés au moment de l'infraction ou de l'accident de la route. Les médecins et les pharmaciens ont la mission importante de conseiller les patients. Ils peuvent utiliser la catégorisation présentée comme ligne directrice. Cependant, ils doivent prendre en compte les facteurs inhérents à chaque patient individuel (71). En tant que groupe, nous ne pouvons être d'accord avec les implications cliniques de la catégorisation proposée telle qu'elle est reprise dans le **tableau 9**.

• **Implications cliniques et responsabilité du psychiatre**

D'après la Canadian Medical Association (2000), les patients stables à des doses d'entretien peuvent généralement conduire toutes les classes de véhicules à moteur à condition qu'ils soient exempts de symptômes (81). En Belgique, le patient schizophrène doit être exempt de symptômes pendant une période de deux ans, doit avoir un degré élevé de conscience de sa maladie et les déficits provoqués par la maladie doivent être minimes. Si le patient passe son permis de conduire, celui-ci est valable uniquement pendant une période de trois ans. Un patient présentant des délires sans comportement agressif imprévisible ni impulsif et dont le comportement de conduite n'est pas influencé par la médication, peut être déclaré apte à conduire pour une période maximale d'un an. Dans ces conditions, le patient doit soumettre un rapport favorable d'un psychiatre aux autorités octroyant le permis de conduire (82). En théorie, lors de l'évaluation de la capacité à conduire d'un patient schizophrène individuel, le CARA (Centre d'Adaptation à la Route pour Automobilistes handicapés) se base sur l'examen médical comprenant par exemple le rapport du psychiatre du patient et les résultats de tests neuropsychologiques (p.ex. attention partagée) pour prendre une décision (communication personnelle avec le CARA).

Au moment de la sortie de l'hôpital, le médecin traitant devra décider si le patient est suffisamment rétabli pour conduire à nouveau en toute sécurité. Le médecin est souvent confronté à des difficultés lors de l'évaluation du degré de conscience du patient de sa maladie – un facteur critique dans la prévention de la rechute et la conscience du patient de ses aptitudes à la conduite. Dans certains cas, une période d'observation à domicile peut être requise avant que le médecin puisse se former une opinion. Une attention particulière doit être attachée à des antécédents récents de tendances suicidaires, de délires paranoïdes ou de comportement violent et agressif, étant donné que la conduite sûre fait appel à un haut degré de stabilité émotionnelle, un jugement adéquat et une responsabilité sociale (81). Un autre problème concerne la non-observance médicamenteuse. Ceci complique les évaluations objectives de la capacité à conduire (66).

D'après la nouvelle réglementation belge en matière de permis de conduire, qui a pris effet le 1^{er} octobre 1998, il incombe au psychiatre d'informer son patient sur la conformité ou non de son état physique ou mental aux normes médicales minimales. Si le patient est tenu pour responsable d'un accident, le psychiatre peut être considéré comme co-responsable voire même poursuivi s'il ne peut pas prouver qu'il a explicitement informé son patient de l'obligation de remettre son permis de conduire aux autorités. Si le patient refuse de signer une décharge dans laquelle il reconnaît qu'il a été correctement informé sur son incapacité à conduire, le psychiatre est autorisé uniquement à mentionner le refus du patient dans le dossier médical. Dans des circonstances exceptionnelles, le psychiatre peut être confronté à des conflits éthiques entre sa responsabilité concernant la sécurité d'autrui et sa responsabilité de garantir la confidentialité (66).

Lecompte & Van Raemdonck (2001) ont conclu que bien que la nouvelle législation belge en matière d'aptitude à la conduite soit complexe, aspécifique, sévère et inflexible et que l'aptitude à la conduite soit un domaine dans lequel les psychiatres

Tableau 8: Mécanismes cognitifs et psychomoteurs sous-jacents aux performances de conduite (63).

Tâches de performances psychomotrices

- Suivi compensatoire (compensatory tracking)
- Estimation du délai jusqu'à la collision
- Estimation du mouvement
- Détection de la collision
- Préparation motrice soutenue
- Temps de réaction au choix

Apprentissage et mémoire

- Apprentissage de mots et consolidation de la mémoire
- Mémoire de reconnaissance visuelle abstraite
- Mémoire de travail spatiale
- Exploration de la mémoire (memory scanning)
- Rappels à partir de la mémoire sémantique
- Simulation d'apprentissage en classe chez des écoliers

Tâches cognitives supérieures

- Planning (Tower of London)
- Évitement du risque & prise de décision
- Compréhension de phrases
- Raisonnement logique

Tâches attentionnelles

- Attention partagée (subcritical tracking et peripheral target detection)
- Attention focalisée (résistance à la distraction)
- Attention soutenue & surveillance (vigilance)
- Attention sélective auditive (écoute dichotique)
- Recherche visuelle (acuité visuelle dynamique)

sont peu formés, ceux-ci sont en mesure d'améliorer l'aptitude à la conduite en traitant adéquatement les patients schizophrènes, en suivant plus rigoureusement les directives légales et en aidant les autorités à établir des critères d'évaluation plus valides et à mettre en œuvre des mesures préventives (66).

D'après la nouvelle réglementation belge en matière de permis de conduire, malgré les difficultés d'évaluation, le médecin et le psychiatre doivent informer leurs patients de leur état mental, des références en matière de médicaments et des effets potentiels des psychotropes prescrits sur la capacité de conduire.

Recommandations

La sédation doit toujours être prise au sérieux, mais le jugement de son degré de

gravité sera influencé par les besoins fonctionnels du patient comme la conduite.

• Sédation

Le psychiatre doit être vigilant vis-à-vis des plaintes des patients et de leur entourage. En cas de doute, une échelle d'auto-évaluation (32) ou un test neurocognitif peut être utilisé.

La relation entre la somnolence et la qualité de vie doit être discutée avec le patient de même que l'influence potentielle sur sa capacité à conduire.

En cas de sédation, des mesures comme la réduction de la dose quotidienne, le passage à un médicament antipsychotique moins sédatif ou la répartition différente de la dose en administrant la dose la plus élevée le soir, si c'est pharmacologiquement possible, peuvent s'avérer utiles (1, 36).

Tableau 9: Catégorisation des médicaments psychotropes {avec des données scientifiques suffisantes} suivant leur effet sur les performances de conduite [d'après l'opinion de Maes et al, 1999 (71)].

	Aucun effet	Mineurs	Modérés	Sévères
##1. Antidépresseurs				
Tricycliques et substances apparentées				
<i>Première génération</i>				
Imipramine et dérivés				
Clomipramine			X	
Imipramine			X	
Amitriptyline et dérivés				
Amitriptyline				X
Nortriptyline			X	
Autres				
Dosulépine			X	
Doxépine			X	
<i>Seconde génération</i>				
Maprotiline			X	
Miansérine				X
Trazodone				X
Viloxazine		X		
<i>Troisième génération</i>				
Citalopram		X		
Fluoxétine		X		
Fluvoxamine		X		
Paroxétine		X		
Sertraline		X		
##2. Thymorégulateurs				
Sels de lithium				
Li		X		
##3. Neuroleptiques classiques				
Phénothiazines				
Chlorpromazine				X
Thioridazine				X
Thioxanthènes				
Flupentixol			X	
Zuclopenthixol			X	
Butyrophénones				
Dropéridol			X	
Halopéridol			X	
##4. Antipsychotiques récents				
Aucune donnée disponible				
##5. Autres				
Sulpiride			X	
Sultopride			X	
Tiapride		X		

• Aptitude à la conduite

Bien que les psychiatres ne possèdent pas une expertise particulière en matière d'évaluation de l'aptitude à la conduite de leurs patients, ils ont toutefois un rôle à jouer en conseillant les patients à propos de l'impact potentiel de leur maladie et du traitement sur leur capacité de conduire. Les trois premiers points sont des conseils donnés par le *Board of Trustees* de l'APA (*American Psychological Association*) dans leur "*Position statement on the role of psychiatrists in assessing driving ability*" de décembre 1993.

- Si approprié, les psychiatres doivent discuter avec leurs patients des symptômes de leur maladie mentale, qui peuvent être suffisamment graves pour altérer substantiellement leur capacité à conduire.
- Les psychiatres doivent avertir leurs patients des effets potentiels des médications psychotropes prescrites sur la vigilance et la coordination, et de la possibilité que de telles médications majorent les effets de l'alcool.
- Si approprié d'un point de vue clinique, le médicament qui possède un faible potentiel d'altérer la capacité à conduire doit être préférentiellement choisi, en fonction des exigences et des habitudes de conduite du patient (83).
- De bons tests sont requis et il est toujours recommandé de documenter adéquatement l'état cognitif du patient à l'aide de certains tests spécifiques et sensibles.

Suggestions

A ce jour, les psychiatres demeurent insuffisamment informés et préparés pour posséder une compétence appropriée dans ce domaine. C'est pourquoi nous estimons que la priorité doit être donnée à la mise en place de diverses mesures préventives. Il est nécessaire d'impliquer davantage non seulement le psychiatre ou la profession médicale en général mais aussi le patient et le public dans ce processus d'information.

La psycho-éducation à différents niveaux peut donner une expression concrète à ceci, tout particulièrement en ce qui concerne la responsabilité de l'échange d'information sur les incapacités spécifiques à conduire,

l'utilisation de médicaments ou les effets indésirables. L'utilisation de formulaires d'information uniformes pourrait s'avérer utile. D'autres initiatives peuvent être prises comme des campagnes d'information, des publications ou des brochures explicatives, l'insertion d'instructions d'utilisation appropriées dans les notices des médicaments ou des étiquettes autocollantes sur les emballages des médicaments (66). De telles étiquettes existent déjà en France et en Scandinavie.

Les auteurs souhaitent mettre l'accent sur le fait que la mention du contexte légal n'implique en aucun cas qu'ils approuvent le contenu de la loi.

Références

1. American Psychiatric Association. *Schizophrenia*. Am J Psychiatry 1997;154(4 Suppl.).
2. Ramaekers JG. Behavioural toxicity of medicinal drugs: practical consequences, incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1998;18(3):189-208.
3. Casey DE. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 11):40-5.
4. Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry* 1997;42(Suppl. 1):19S-27S.
5. Keks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-24.
6. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophrenia Bull* 1997;23(4):567-82.
7. Van Wielink PS, Leysen JE. Farmacologische keuzecriteria voor neuroleptica. *Tijdschrift voor geneesmiddelenonderzoek* 1983;1984-97.
8. Seppala T, Linnola M, Mattila MJ. Drugs, alcohol and driving. *Drugs* 1979;17:389-408.
9. Saltz BL, Woerming, Robinson DG, Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs: avoiding and minimizing their impact in elderly patients. *Postgraduate medicine* 2000;107(2):169-78.
10. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs & Aging* 1999;14(1):41-54.
11. Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 8):43-9.
12. Davis JM, Janicak PG. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals* 1996;26(2):78-87.
13. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: Les nouveaux médicaments psychotropes. Paris: Librairie de l'Académie de Médecine; 1961.
14. Lambert PA, Revol L. Classification des neuroleptiques. *Laval Médical* 1966; 37(9), 956-967.
15. Delay MMJ, Deniker P, Harl J-M. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'héparine. 1952.
16. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 443-68.
17. Lévy RH. Sedation in acute and chronic agitation. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):141S-68S.
18. Ayd FJ. Parenteral (IM/IV) droperidol for acutely disturbed behavior in psychotic and non-psychotic individuals. *International Drug Therapy Newsletter* 1980;15(3):13-6.
19. Dollery C, et al, editors. *Therapeutic drugs volume 1*. UK: Churchill Livingstone; 1991. p. D229-D232.
20. Glow SD. Acutely agitated patients: a comparison of the use of haloperidol and droperidol in the emergency department. *J Emerg Nurs* 1997;23(6):626-8.
21. Chambers RA, Druss BG. Droperidol: efficacy and side effects in psychiatric emergencies. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):664-7.
22. Ayd FJ, editor. *Haloperidol update: 1958-1980*. Baltimore: Waverley Press, Inc; 1980.
23. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(Suppl. 380):8-13.
24. Raleigh F. Use of novel antipsychotic drugs. *Pharmacotherapy* 1996;16(6 Pt 2):160S-165S.
25. Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, Gommeren W, et al. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2(Suppl. 1):S3-S17.
26. Stahl S. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*. 2nd Ed. Cambridge: University Press; 2000.
27. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174(Suppl. 38):34-43.
28. Windgassen K. Treatment with neuroleptics: the patient's perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:405-10.
29. Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika im Urteil der Angehörigen. *Psychiatr-Prax* 1999;26(4):171-4.
30. Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptika und Lebensqualität. Ergebnisse einer Patientenbefragung. *Psychiatr-Prax* 2000;27(2):64-8.
31. Weiden P, Mackell J. Differing side-effect burdens with newer antipsychotics. Poster presented at the ECNP, London, 21-25 sept. 1999.
32. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychological Medicine* 1990;20:843-8.
33. Gerlach J, Larsen EB. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(Suppl. 395):113-7.
34. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J of Med* 1996;334(1):34-41.
35. Meltzer HY, et al. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 12):17-22.
36. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC, London, England: American Psychiatric Press, Inc; 1998.
37. Bhavnani SM, Levin GM. Antipsychotic agents: a survey of the prevalence, severity and burden of side effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:1-12.
38. Goff DC, Shader RI. Non-neurological side-effects of antipsychotic agents. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p. 566-84.
39. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 8):14-9.
40. Wagstaff AJ, Bryson HM. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS Drugs* 1995;4(5):370-400.
41. Buchanan RW. Clozapine: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull* 1995;21(4):579-91.
42. Buckley PF, Schulz SC. Clozapine and risperidone: refining and extending their use. *Harvard Rev Psychiatry* 1996;4:184-99.
43. Marinkovic D, Timtijevic I, Babinski T, Totic S. The side effects of clozapine: a four year follow-up study. *Progressive Neuropsychopharmacology* 1994;18:537-44.
44. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153(12):1579-84.
45. Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1998;24(3):381-90.

46. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1991;17(2):247-61.
47. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl. 3):38-43.
48. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
49. Conley RR. Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl. 8):20-5.
50. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
51. Csernansky J, Okamoto A, Brecher M. Risperidone vs haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorders: a long-term double-blind comparison. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry Annual Meeting, May 1999, Washington DC.
52. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
53. Preud'homme X, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Mertens C, Vandendriessche F, Bervoets C. Gewichtstoename bij schizofrene patiënten behandeld met klassieke en nieuwe antipsychotica. *Neuron Supplement* 2001;6(1).
54. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-23.
55. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 55:914-20.
56. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1996;124:168-75.
57. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999;44:235-44.
58. Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP, and the Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):27-35.
59. Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl. 8):29-41.
60. International Product Review. Solian® amisulpride: day by day moving to social recovery. Sanofi-synthelabo.
61. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 12):18-21.
62. Grabe HJ, Wolf T, Grätz S, Laux G. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1999;40:196-201.
63. Ramaekers JG, Riedel WJ, Vermeeren A, Vuurman EFPM. Drugs and driving. Experimental Psychopharmacology Unit - Brain and Behaviour Institute - Universiteit Maastricht. 2000.
64. Grenez OE. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. Literatuurstudie. Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid vzw. 1999.
65. Brookhuis KA, Riedel W, Mathijssen R, et al. Conception and evaluation of roadside testing instruments to formalise impairment evidence in drivers: Summary report. Project deliverable DR4. CERTIFIED EU Research Project (Contract No RO-98-RS.3054), School of psychology, University of Lee. 2000.
66. Lecompte D, Van Raemdonck F. Schizophrenia and fitness to drive: a new challenge for psychiatrists in Belgium. *Acta Psychiat Belg* 2001;101:117-27.
67. Green M. Schizophrenia from a neurocognitive perspective. 1998.
68. De Bruin A, Vuurman E, Lamers C, Ramaekers J, Vermeeren A, Riedel W. Drugs and driving. Poster presented at the British Association for Psychopharmacology Summer Meeting 1998, Cambridge UK.
69. Schepens PJ, Pauwels A, Van Damme P, et al. Drugs of abuse and alcohol in weekend drivers involved in car crashes in Belgium. *Ann Emerg Med* 1998;31:633-7.
70. Charlier C, Plomteux G, Belgian Toxicology and Trauma Study Research Group. Alcool, drogues, médicaments et sécurité routière en Belgique. *Rev Med Liège* 1998;53(1):25-8.
71. Maes V, Grenez O, Charlier C, Smet H, Verstraete A, Wennig R. Classification of medicines according to their influence on driving ability. *Acta Clinica Belgica* 1999(Suppl.):82-8.
72. Johansson K, Bryding G. Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatrics Society* 1997;45(8):1029-30.
73. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995;5:239-44.
74. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-1994. *Allergy* 1995;50:234-42.
75. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136:873-83.
76. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999;25(2):233-55.
77. United Kingdom Psychiatric Pharmacy Group. Driving and medication. UK Psychiatric Group leaflets. Website www.ukppg.org.
78. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10(2):160-203.
79. Dittert S, Soyka M, Winter C, Möller HJ. Kognition und Fahrtauglichkeit bei schizophrenen Patienten unter Risperidon vs. Haloperidol. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999;67(2):S70-S73.
80. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, et al. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):209-21.
81. Canadian Medical Association. Determining medical fitness to drive: a guide for physicians. CMA publications, 1867. 2000.
82. CARA. Rapport betreffende rijgeschiktheid, bijlage 6, K.B. 23 maart 1998.
83. Board of Trustees. Position statement on the role of the psychiatrist in assessing driving ability. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):819.

The work of the Belgian Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.