

## L'AVENIR DU PENFLURIDOL (SEMAP 20<sup>®</sup>, ACEMAP 20<sup>®</sup>)

Frédéric SCHEIDER, Psychiatre praticien hospitalier,  
Equipe mobile de psychiatrie, Unité de réhabilitation,  
CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, Comité Penfluridol France

Sophie DIZET, Pharmacien hospitalier,  
CHS de Sevrey, Réseau PIC

Chien Tzu WU,  
Psychiatre praticien attaché associé,  
CH Jean-Martin Charcot

Frédérique MONTHEZIN, Psychiatre praticien hospitalier,  
SMPR,  
CH de Montéran, Guadeloupe

Patrick BASARD, Psychiatre praticien hospitalier,  
Chef du Pôle 78 G12,  
CH Jean-Martin Charcot, Comité Penfluridol France

Nicole NATHOU, Psychiatre praticien hospitalier,  
Chef de pôle de psychiatrie adulte,  
CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, Comité Penfluridol France

### Une histoire à rebondissements

Alors que le Penfluridol fête ses 45 ans, les soignants en santé mentale ne savent plus trop s'il est encore vivant ou mort et enterré... Bref rappel historique :

Paul Janssen publie les premiers essais du Penfluridol en 1970.<sup>1</sup>

Le penfluridol a une demi-vie d'élimination de 4 à 10 jours, permettant une seule prise hebdomadaire. A ce titre, il est le seul antipsychotique à action prolongée pouvant être administré par voie orale. L'un des principaux avantages des antipsychotiques à action prolongée est de garantir une meilleure observance et de minorer les rechutes.

Mais l'arrivée simultanée de nombreux antipsychotiques à action prolongée sous forme injectable prive le SEMAP<sup>®</sup> d'une promotion à long terme par le laboratoire Janssen. En France il reste durant 37 ans un conseil donné par certains psychiatres de secteur à leurs internes, mais les universitaires ne s'y intéressent guère. Les antipsychotiques de seconde génération et le succès de leurs formes retard le font tomber en désuétude avec tous les autres neuroleptiques classiques.

Lorsque Janssen arrête sa fabrication en 2007, il est conseillé de changer le traitement de nombre de patients stabilisés depuis longtemps sous SEMAP<sup>®</sup> et adhérant à une forme de prescription sans équivalent. En 2010 le brevet est vendu à Alkopharma, l'exploitation revient au laboratoire français

---

<sup>1</sup> Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L., Lenaerts F.M., Verbruggen F.J., Van Nueten J.M., Schaper W.K.A., *The pharmacology of penfluridol (R16341), a new potent and orally long-acting neuroleptic drug.* «European Journal of Pharmacology», 11, 139-154 (1970)

Genopharm<sup>2</sup>, et sa fabrication à Alkopharm. Il est encore possible de se procurer la fin des stocks, mais la fabrication ne reprend pas, et en raison de « manquements graves à la réglementation en vigueur », l'ANSM suspend fin 2011 les activités de ces établissements. En août 2012, le brevet passe alors à Primius Lab Ltd, en Angleterre, le SEMAP<sup>®</sup> garde son AMM en France, mais les stocks sont épuisés... Impasse...

Constitué au lendemain d'une pétition lancée en 2008, le Comité Penfluridol France rencontre l'AFSSAPS en 2011, puis signale à l'ANSM (institution qui lui succède) en 2012 le lancement sur le marché hollandais de l'ACEMAP<sup>®</sup> 20 mg fabriqué par ACE Pharmaceutical. En juin 2013, les pharmacies hospitalières sont autorisées à l'importer par l'intermédiaire du laboratoire Intsel Chimos, sur prescription d'un psychiatre, avec possibilité de rétrocession. Le Penfluridol est alors bien de retour sur le marché français.

### **La Hollande à l'avant-garde du combat en faveur du Penfluridol**

Bien plus que la France, la Hollande a tenté de sauver en 2009 la commercialisation du SEMAP<sup>®</sup> : pétition, réaction d'UPSILON (association des familles hollandaises), engagement scientifique de l'équipe de Niels MULDER, professeur de psychiatrie sociale de Rotterdam. Niels MULDER, que nous avons rencontré à Rotterdam en avril 2014, mène une étude randomisée multicentrique comparant le rapport coût/efficacité du Penfluridol, de la Risperidone et de l'Olanzapine.<sup>3</sup> Un membre de son équipe a récemment présenté cette étude à la conférence européenne de recherche sur la schizophrénie à Berlin en septembre 2015. Leur ambition est de démontrer que le Penfluridol est une « troisième voie » pour les usagers entre le traitement oral quotidien et le traitement injectable retard, et qu'il devrait avoir sa place dans les *guidelines* au niveau international.<sup>4</sup> Mais pour l'instant, le mouvement des usagers s'est montré frileux vis-à-vis d'un traitement jugé archaïque, comme en témoigne leur absence dans le Comité Penfluridol France où ils seraient toujours les bienvenus.

### **Une meilleure observance**

En 2006, SOARES et al. ont publié une revue de la littérature dans la Cochrane library, bibliothèque de l'organisation internationale et indépendante du même nom. Cette méta-analyse a montré l'équivalence d'efficacité du Penfluridol avec les antipsychotiques à action prolongée de première génération. Mais surtout l'abandon du traitement est deux fois moindre par rapport aux traitements classiques.<sup>5</sup>

Or c'est la principale cause des rechutes. Et comment réaliser un an de suivi ou deux comme le recommandent les conférences de consensus après un premier épisode psychotique, quand on sait

---

2 CAMUS, Vincent, "Penfluridol, un retour attendu", in Les Cahiers Genopharm n° 11, Juin 2011, Laboratoires GENOPHARM

3 GILDEN, Janneke, « Acemap<sup>®</sup>, a long acting oral antipsychotic agent as a way of improving treatment engagement and outcomes? » Communication 5th European conference on schizophrenia research : Bridging gaps – improving outcomes, 24-26 sept 2015, Berlin, <https://www1.schizophrenianet.de/guest/AbstractView?ABSID=8367>

4 PLAZE, M., GAY, O., « Quelle place pour le Penfluridol (Sémap<sup>®</sup>) dans le traitement de la schizophrénie ? » in Les Cahiers Genopharm n° 11, Juin 2011, Laboratoires GENOPHARM

5 SOARES BGO, SILVA DE LIMA M. « Penfluridol for schizophrenia ». Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, Issue 2. Art. No.: CD002923. DOI: 10.1002/14651858.CD002923.pub2

que le taux d'arrêt du traitement toutes causes confondues est de 40% à un an ?<sup>6</sup> L'injection intramusculaire, présentée classiquement comme la solution aux problèmes de compliance des patients psychotiques, n'est anodine pour personne. Même en étant à leur écoute, beaucoup la refusent au bout de quelques mois, souvent sans explication, comme s'ils refusaient de se soumettre, ou de se reconnaître « condamnés » ?

L'amélioration de l'observance avec le Penfluridol comparé aux formes orales quotidiennes s'explique aisément par son action prolongée pendant 7 jours après une prise orale unique, justifiant une seule administration hebdomadaire. Nous sommes nombreux à oublier souvent notre antihypertenseur, notre anticoagulant... Pourtant, nous veillons rarement à réduire le traitement d'un jeune schizophrène à une simple monothérapie. Et nous n'avons pas conscience combien la prise unique hebdomadaire simplifie la vie du patient et réduit les tensions familiales. Elle permet de caler la prise sur n'importe quel événement hebdomadaire : une visite de soignant, un groupe d'activité, un entretien, une journée en hôpital de jour, ou un repas en famille le dimanche. Collaborer avec le malade afin qu'il choisisse « le bon jour de la semaine » est nécessaire, c'est réfléchir à la place que le patient est prêt à attribuer à son médicament dans sa vie.

### **Deux autres atouts : la bonne tolérance et le petit prix**

L'efficacité et les effets indésirables du Penfluridol sont similaires à ceux d'autres antipsychotiques typiques, et la molécule ne présente pas de risque tératogène pendant la grossesse.<sup>7</sup>

L'impression clinique globale lors de l'usage écologique rapporté par l'Equipe Mobile de Psychiatrie à Pointe-à-Pitre de 2008 à 2012 n'a jamais relevé l'effet stigmatisant sur la gestuelle, la marche, l'expression faciale ou le regard que nous connaissions tous avec certains antipsychotiques de première génération.<sup>8</sup>

Par ailleurs, 6 comprimés de SEMAP<sup>®</sup> coûtaient 2,91 euros en 2008. Aujourd'hui, en France, 4 comprimés d'ACEMAP<sup>®</sup> coûtent 11,16 euros pour le mois.<sup>9</sup> Ce coût est comparable aux neuroleptiques classiques mais reste très économique comparé aux antipsychotiques à action retard de seconde génération, qui reviennent tous à plus de 260 euros par mois.

### **Un produit de choix pour les équipes mobiles**

Projetant en 2007-2008 une équipe mobile de psychiatrie sur une agglomération des Antilles françaises où l'on comptait un grand nombre de malades atteints de schizophrénie sans domicile fixe et souffrant d'addictions, F. SCHEIDER avait d'emblée pensé au Penfluridol comme seule possibilité de traitement. Il n'a pas réalisé de véritable étude, mais la reprise de la file active annuelle des quatre premières années<sup>10</sup> a révélé que, grosso modo, chaque année la moitié des usagers étaient psychotiques, parmi lesquels un tiers avaient un accès aux soins réguliers ou non en structures ambulatoires classiques, un tiers n'étaient accessibles à aucune prise de médicament, et un tiers

---

6 KAHN RS and al, "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder ; and open randomized clinical trial" *The Lancet*, 2008, 371: 1085-1097

7 DIAV-CITRIN, Orna and al., "Safety of Haloperidol and Penfluridol in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Controlled Study", *Journal of Clinical Psychiatry*. Vol 66(3) Mar 2005, 317-322

8 SCHEIDER Frédéric, « Usage du Penfluridol en équipe mobile de psychiatrie », communication 5<sup>ème</sup> *Journée Nationale des Equipes Mobiles Psychiatrie-Précarité, CH Sainte-Anne, PARIS, France 9 novembre 2012*, communication 11<sup>th</sup> *World Congress WAPR, MILAN, Italy, 10-13 November 2012*.

9 MULDER Niels : « Le coût mensuel du penfluridol est de 3,50 euros, pour approximativement 15 euros pour la rispéridone ou l'olanzapine. (Source : GIP/CVZ 2012) » (texte de présentation de l'étude en cours, non publié)

10 2008-2012, environ 120 patients par an

étaient accessibles à une prise de Penfluridol donnée par l'équipe mobile au moins une fois dans l'année. Le Penfluridol pouvait aussi bien n'être accepté qu'une fois, que pris régulièrement au long cours. Entre les deux, les trajectoires de soin pouvaient occasionner la prescription d'un autre traitement, mais aussi la poursuite du Penfluridol. En tout état de cause, le produit ajoutait une chance considérable aux usagers en termes d'accès au soin.<sup>11</sup>

Sur une cinquantaine de cas ayant pris du Penfluridol donné par l'équipe mobile, le seul problème a été, chez un patient catatonique, après la prise d'un seul cachet, une levée brutale d'inhibition, qui a rendu ensuite très prudents en cas de catatonie. Autre problème, la question des dystonies aiguës, seul vrai effet secondaire rencontré, qui nécessite qu'on informe le patient en cas de « crampes ». Il n'est pas possible de laisser un antidote au patient. Dans tous les cas l'équipe veillait à le revoir autant que possible les jours suivants. Il est arrivé qu'un patient se présente de lui-même pour une dystonie aux urgences, où nombre de patients errants gardent étonnamment le réflexe de se rendre quand « quelque chose ne va pas ».

Idéalement, on repère un symptôme avec le patient, on propose un cachet « pour essayer », et on évalue avec lui les effets la semaine suivante, laps de temps idéal tant pour laisser au patient un vrai délai de réflexion, que pour avoir le temps de juger avec lui d'un effet bon ou mauvais. Mais il est important de préciser le contexte d'extrême détresse somatique, psychique, et sociale des patients que l'équipe a pu rencontrer, l'abandon sanitaire total dans lequel ils étaient depuis parfois des années, l'impossibilité de les hospitaliser ni en médecine ni en psychiatrie... contexte impliquant au plan éthique une évaluation bénéfice/risque au cas par cas.

L'amélioration était souvent sensible dès la première semaine, mais pouvait être progressive sur plusieurs mois, sans jamais sembler se réduire aux effets psychologiques du lien avec l'équipe. Les hospitalisations ont le plus souvent été fortuites. Devant éviter au maximum l'hospitalisation pour des motifs avant tout institutionnels, la prise en charge revenait souvent à une réhabilitation dans le milieu, sans jamais priver l'utilisateur de ses derniers repères.

En 2012, à épuisement total des derniers stocks de SEMAP<sup>®</sup>, le Penfluridol est substitué par un autre antipsychotique à action prolongée sous forme d'injection intramusculaire, mais les patients initialement traités par Penfluridol n'ont pas toléré plus de trois mois cette modification de traitement.

### **Un protocole aux urgences**

Le Penfluridol est souvent présenté comme un produit pour des patients déjà stabilisés, mais l'expérience de l'équipe mobile a montré à Pointe-à-Pitre une fréquente amélioration dès les premiers jours. De plus, l'amélioration de symptômes ciblés avec l'utilisateur attribuait d'emblée un style collaboratif à la prise en charge et l'alliance thérapeutique s'en trouvait d'autant plus solidement engagée.

Il a alors été tenté de transposer l'utilisation du Penfluridol aux urgences, où elle n'était que confidentielle. Un protocole interne aux urgences de psychiatrie a été rédigé en septembre 2013 :

- Patient nécessitant un médicament à visée anti psychotique anti productive
- Doute sur la capacité d'observance du patient
  - famille convaincue qu'un traitement oral quotidien ne sera pas suivi
  - famille refusant de donner elle-même le traitement

---

<sup>11</sup> Id.

- Patient ne nécessitant pas de sédation
- Patient ne présentant pas de syndrome d'inhibition catatonique
- Hospitalisation sous contrainte sans indication formelle
- Examen somatique normal, ECG (QT ?), iono (K ?) dont on attend si possible le résultat.
- 1 comprimé per os (possibilité de le déliter dans un peu d'eau)
- Consensus patient-entourage pour une consultation 7 jours plus tard, avec nouvel ECG (allongement du QT ?).
- Remise à un tiers proche de 7 cachets de LEPTICUR® 10 après avoir prévenu du risque de dystonie aiguë (« crampes musculaires, mouvements anormaux, cou, langue, yeux »)
- Remise d'une fiche d'information-patient et la fiche du laboratoire ACE en français
- 2-3 consultations aux urgences jusqu'à stabilisation, en vue du relai en CMP

Comme dans le cadre de l'équipe mobile, l'esprit de ce « protocole Penfluridol » entend obliger le prescripteur à rechercher à tout prix l'alliance thérapeutique, et à la considérer comme de loin plus importante que le médicament et parfois même plus urgente.

### **Un outil d'équipe, une pratique de réseau**

Faire du Penfluridol un outil pour tout le pôle de psychiatrie du CHU de Pointe-à-Pitre (trois secteurs adulte) a nécessité du temps. Les CMP en ont été dotés. Le produit a trouvé sa place dans nos pratiques comme la Clozapine pour les schizophrénies résistantes. Ironie du sort, ce sont certains « vieux psychiatres » qui ont défendu le Penfluridol les premiers.

Les échanges avec les psychiatres du SMPR les ont convaincus d'utiliser le produit à la prison. Comme à la rue, le délire peut en prison s'enkyster sans aucun soin, alors que le psychiatre a le temps pour lui.

Vignette clinique :

Un patient sdf, ayant débuté sa maladie en prison avec des hallucinations, une angoisse importante et un repli autistique, puis incarcéré plusieurs fois, a connu des séquences thérapeutiques avec des antipsychotiques de première puis de seconde génération, plusieurs SDRE avec des neuroleptiques retard au retour, avant que soit proposé l'ACEMAP® qui a considérablement amélioré ses symptômes et surtout sa qualité de vie en détention.

Toutes les « équipes mobiles », de crise, les CAARUD mobiles, pourraient en avoir l'usage... Avec les jeunes, en particulier en consultation d'addictologie, les premiers signes psychotiques sont fréquents, nécessitant un traitement précoce, mais ne justifiant certainement pas une attitude contraignante.

Il aurait aussi tout à fait sa place en réseau périnatalité, théâtre de l'entrée dans la schizophrénie pour de nombreuses jeunes femmes.

### **La Chine et le Penfluridol**

L'histoire de la disponibilité mondiale du produit depuis 1970 est très parcellaire, et ce que nous pouvons en dire a été surtout le fruit de recherches bibliographiques sur internet et de témoignages recueillis lors de voyages. Les pays européens l'importaient de Belgique. Les pays de l'Afrique francophone, Afrique du Nord, Afrique sub-saharienne, ont disposé du SEMAP® jusqu'en 2007 et le regrettent. L'Amérique du Nord l'a expérimenté dans les années 70-80 mais ne le met plus à disposition des usagers.

Par contre, le laboratoire Jiangsu Nwha Pharmaceutical Co le fabrique pour la Chine, où il a été largement utilisé, et où a été mis au point un soluté. En 2005 l'étude de Chengdu a associé éducation thérapeutique des familles et traitement des patients par Décanoate d'halopéridol ou Penfluridol<sup>12</sup>. En 2012 la thèse soutenue à Berlin par Nina LI<sup>13</sup> sur l'histoire récente de la psychiatrie en Chine le mentionnait dans plusieurs *guidelines* d'universités chinoises, comme celui de Hao W<sup>14</sup> en 2008, mais qui l'indique pour des schizophrènes chroniques stabilisés.

Mis de côté comme en occident par la libéralisation du pays, le Penfluridol garde ses adeptes, en particulier le Dr Yan WEN-WEI<sup>15</sup>, qui a beaucoup communiqué, en particulier sur des sites d'utilisateurs, sur son utilisation empirique : il conseille ainsi un traitement d'attaque par l'Olanzapine (pour « combattre le mal ») avant de passer au Penfluridol (pour « maintenir la paix »), et conseille de commencer par partager la dose initiale en deux prises à trois jours d'intervalle durant la première semaine afin d'éviter les dystonies aiguës.

Quand on se représente le coût pour la Chine de ses 13 millions de schizophrènes, on mesure l'intérêt clinique et économique du produit, et les psychiatres et les universités chinoises l'avaient bien compris avant la libéralisation du pays.

### **L'OMS et la santé mentale communautaire**

L'OMS recommande une organisation communautaire de la psychiatrie, intégrée aux autres soins de santé primaire, comme la protection maternelle et infantile. Les ministres de la santé des pays les moins développés ont pour politique « pas de santé primaire sans la santé mentale ». Dans les communautés de base le pivot des soins peut être un agent de santé primaire formé à la santé mentale, en mesure de rassembler les patients et d'organiser le passage des personnels de santé, infirmiers, généralistes, spécialistes. C'est pour eux qu'a été rédigé le guide mhGAP<sup>16</sup>, action phare du plan de l'OMS pour la santé mentale 2013-2020, en faveur d'une organisation à trois niveaux, communautés et cliniques mobiles, hôpitaux régionaux de second recours, et centre de référence spécialisé souvent national.

Cette approche de la santé mentale communautaire fait de toute évidence du Penfluridol un produit de choix dans le développement de la santé mentale. Avec des études telles que celle de Niels MULDER sont attendues les preuves scientifiques qui permettront que le Penfluridol ait sa place dans les recommandations de l'OMS, dans le mhGAP, et dans les *guidelines* internationaux.

De plus, de nombreuses mégapoles dans ces mêmes pays connaissent une recrudescence des patients schizophrènes errants et des enfants des rues, lesquels présentent d'importantes consommations toxiques et des risques majeurs de psychose. Ces populations nécessitent des foyers d'hébergement, des équipes mobiles pluridisciplinaires,... et du Penfluridol, seule alternative à l'enfermement. La petite expérience de Pointe-à-Pitre questionne donc à juste titre à chaque voyage les psychiatres que l'on rencontre à Port-au-Prince, Dakar, ou Tananarive.

---

<sup>12</sup> Mao-Sheng RAN, Meng-Ze XIANG, Peggy SIMPSON, Cecilia Lai-Wan CHAN, *Family-based mental health care in rural China*, Hong-Kong, Hong-Kong University Press, 2005

<sup>13</sup> LI, Nina, *Wissenschaftshistorische Untersuchung zur Entwicklung der Psychiatrie in China – Zwei chinesische Lehrbücher im Vergleich*, Thèse de doctorat en médecine, Berlin, 2012

<sup>14</sup> Hao W. *Psychiatrie. Lehrmaterial der landesweiten Hochschule. Für den Gebrauch der Fächer Grundlagen, Klinik, Prävention und Stomatologie*. Beijing, 2008

<sup>15</sup> WEN-WEY Yan, *J Clin Psychol Med* 2001, vol 11, No. 5.

<sup>16</sup> version française imprimable : [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242548068\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242548068_fre.pdf) Newsletter : [http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/),

## **Conclusion**

Cet article est la première action de communication du Comité Penfluridol France et du Réseau PIC. Tous, comme vous, nous sommes des soignants de terrain. Pour nous, le Penfluridol est une aventure clinique, institutionnelle, scientifique. Tous, nous devrions permettre aux étudiants en médecine, en pharmacie ou en soins infirmiers d'avoir eux aussi durant leurs études une expérience de ce médicament.

Car ce seront eux les auteurs des travaux de recherches cliniques, des innovations institutionnelles, et des études de santé publique qui manquent encore à ce produit pour qu'il trouve sa place scientifique dans les guidelines internationaux.

Personne ne vous démarchera au sujet du Penfluridol, qui fait pourtant toujours partie intégrante des Antipsychotiques à Action Prolongée disponibles en France. Bien toléré, envisageable pendant la grossesse, d'un prix plus que raisonnable, il peut devenir la troisième voie thérapeutique, et permettre au patient de mieux adhérer à son traitement. Le style collaboratif qu'il permet de donner à la prise en charge en fait un produit « moderne ». Dès lors, sommes-nous prêt à en informer nos patients ? A en parler dans nos programmes d'éducation thérapeutique ?

Pour toutes ces raisons, le Comité Penfluridol France et le Réseau PIC ne relâcheront pas leurs efforts de communication pour défendre cette molécule auprès des usagers, des familles, des soignants, et auprès de l'ANSM pour que l'accès au produit redevienne facile, pérenne et sans restriction.

Enfin, si le Penfluridol est à nouveau disponible comme par le passé sur le marché français, la diffusion de son usage dans les pays francophones se fera naturellement, au bénéfice de nombreux patients de pays à faibles revenus.