

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 MAI 2016  
Par M. MOISSET Marion**

---

**LA SCHIZOPHRENIE :  
DU DIAGNOSTIC A L'ACTE THERAPEUTIQUE**

---

**Membres du jury :**

- Président :** Monsieur Thierry DINE  
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille II  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin
- Assesseur :** Monsieur Bernard GRESSIER  
Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille II  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières
- Membre extérieur :** Madame Laurence WIERRE – RANDOUX  
Docteur en pharmacie à Villeneuve d'Ascq



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie

M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Bernard Gressier pour avoir accepté d'encadrer ce travail ainsi que pour la qualité de son enseignement tout au long de ces six années d'études.

Je remercie également Monsieur le Professeur Thierry Dine pour l'honneur qu'il me fait en présidant cette thèse.

Je tiens également à remercier Madame Laurence Wierre-Randoux de m'avoir accompagnée durant mon stage de fin d'études. Votre expérience ainsi que vos précieux conseils me guideront tout au long de ma carrière.

Je remercie également mes parents, Claudine & Emmanuel Moisset, sans qui, je n'aurai pu réaliser ces études de pharmacie.

Je remercie mes beaux-parents, Brigitte & Daniel Péquignot, qui ont donné de leur temps et de leur énergie.

Je remercie également ma sœur, Camille, pour son attentive relecture.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement, Ronan Péquignot, pour son soutien et son infinie patience.

# Table des matières

Introduction.....	1
Partie 1 : La schizophrénie de l'adulte : physiopathologie et diagnostic.....	4
1.1. Généralités concernant la schizophrénie.....	5
1.1.1. Qu'est-ce que la schizophrénie ?.....	5
1.1.2. Epidémiologie.....	7
1.1.3. Etiopathogénie.....	8
1.2. Les symptômes de premier rang de Schneider.....	14
1.2.1. Description de ces symptômes.....	14
1.2.2. Spécificité des symptômes schneidériens et concept de schizophrénie. .....	16
1.3. Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques.....	19
1.3.1. L'approche critériologique.....	19
1.3.2. L'approche dimensionnelle.....	28
1.4. Généralités concernant le diagnostic.....	33
1.4.1. Objectifs principaux selon la Haute Autorité de Santé (HAS) et professionnels concernés.....	33
1.4.2. Réalisation d'un bilan initial.....	35
1.5. Les signes cliniques évoquant une schizophrénie.....	36
1.5.1. Les formes à début insidieux.....	37
1.5.2. Les signes prodromiques.....	39
1.5.3. Les formes à début aigu. ....	41
1.5.4. Les troubles graves du comportement.....	42
1.6. Les sous-types de la schizophrénie.....	43
1.6.1. Schizophrénie paranoïde.....	44
1.6.2. Schizophrénie hébéphrénique.....	45
1.6.3. Schizophrénie catatonique.....	45
1.6.4. Schizophrénie indifférenciée.....	46
1.6.5. Schizophrénie résiduelle.....	47
1.7. Les déséquilibres biochimiques de la schizophrénie.....	47
1.7.1. Hypothèse dopaminergique.....	48
1.7.2. Hypothèse glutamatergique.....	54
1.7.3. Hypothèse sérotoninergique.....	56
1.7.4. Modèle intégré de Laruelle.....	57

Partie 2 : Pharmacologie des neuroleptiques et prise en charge thérapeutique des patients.....	60
2.1. Classifications des neuroleptiques.....	62
2.1.1. Selon les effets cliniques.....	63
2.1.2. Selon la structure chimique.....	68
2.2. Mécanismes d'action biochimique des neuroleptiques.....	75
2.2.1. Les récepteurs dopaminergiques.....	76
2.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques.....	79
2.2.3. Les neuroleptiques conventionnels.....	82
2.2.4. Les antipsychotiques atypiques.....	88
2.2.5. Cas particulier : l'aripiprazole (Abilify®).....	95
2.3. Pharmacocinétique des neuroleptiques.....	98
2.3.1. Caractéristiques pharmacocinétiques communes à tous les neuroleptiques.....	98
2.3.2. Particularités pharmacocinétiques des neuroleptiques selon leur structure chimique.....	100
2.4. Iatrogénie des thérapeutiques antipsychotiques.....	105
2.4.1. Effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.....	105
2.4.2. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques.....	114
2.5. Intérêts du choix des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels.....	121
2.5.1. Etudes comparatives d'efficacité à long terme.....	121
2.5.2. Etudes des tolérances neurologique et métabolique.....	127
2.5.3. Etudes comparatives des effets sur les fonctions cognitives.....	133
2.5.4. Etudes en terme d'observance médicamenteuse et de qualité de vie.....	134
2.5.5. Recommandations relatives à la prise en charge médicamenteuse des patients schizophrènes.....	137
2.6. Les thérapies cognitivo-comportementales des troubles schizophréniques.....	140
2.6.1. Principes des thérapies cognitivo-comportementales.....	141
2.6.2. Les thérapies comportementales.....	142
2.6.3. Les thérapies cognitives.....	144
2.6.4. Les groupes thérapeutiques associés aux thérapies cognitivo-comportementales.....	145

2.7. Suivi des patients schizophrènes.....	147
2.7.1. Objectifs du suivi selon la Haute Autorité de Santé.....	147
2.7.2. Bilan avant la mise en place du traitement.....	147
2.7.3. Surveillance des patients pendant le traitement.....	149
2.7.4. Prise en charge d'éventuels troubles associés.....	151
2.7.5. Rôle du pharmacien et conseils à l'officine.....	154
Conclusion.....	163
Annexe 1 : Guide publié par la Haute Autorité de Santé destiné au patient atteint de schizophrénie : « La prise en charge de votre schizophrénie – Vivre avec une schizophrénie ».....	165
Annexe 2 : Modalités médico-légales et administratives d'hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux.....	172
Annexe 3 : Carnet de surveillance remis aux patients traités par clozapine (Leponex®).....	179
Bibliographie.....	184

# Introduction

La psychiatrie est une spécialité « à part » dans l'ensemble des spécialités médicales car traitant de la partie la plus intime et donc de la plus « incertaine » de l'être humain, bien au-delà de l'apparence physique, toujours modifiable. Celle-ci constitue notre personnalité et donc notre personne, au point que la plupart des dogmes religieux ne retiennent comme « éternel » que cette partie là de l'être humain et distinguent ainsi la mort physique de la mort spirituelle.

Ainsi, tout trouble, portant sur cette « partie » de l'être humain, revêt un caractère et une importance particulière : positive parfois (John Forbes Nash Jr, grand mathématicien et prix Nobel de sciences économiques ; Syd Barrett, fondateur du groupe musical psychédélique Pink Floyd ; Vincent Van Gogh, peintre et dessinateur hollandais bien connu de la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle), mais aussi négative le plus souvent, l'actualité médiatique nous le rappelant régulièrement : drames de Pau (2004) et de Marseille (2013), quotidien des soignants que nous sommes (la seule schizophrénie, figure emblématique des pathologies psychiatriques, touche 1 % de la population française).

La rédaction d'une thèse sur le thème de la schizophrénie se justifie tout d'abord du fait de la position naturelle déterminante du pharmacien dans le système de soins (délivrance et surveillance des thérapeutiques prescrites, conseils appropriés, relations avec les praticiens), mais aussi et tout particulièrement dans cette pathologie :

- détection d'un trouble comportemental d'un patient à l'officine, pouvant correspondre à ce diagnostic,
- détection d'une éventuelle dangerosité de ce trouble pour le patient et/ou pour les autres, avec mise en alerte des autorités compétentes, médicales ou autres éventuellement, dans le cadre médico-légal souvent lié à cette pathologie,
- établissement d'une relation de confiance et psychologique forte mais technique, afin que les conseils donnés (de consultation médicale urgente, de suivi du traitement, etc.) aient un impact majeur et soient suivis.

Nous nous intéresserons donc ici à la question suivante :

Guérir la schizophrénie : mythe, espoir, réalité ?

L'objet de cette thèse n'est évidemment pas de se substituer aux médecins quant au diagnostic et au traitement de cette pathologie complexe, mais, au travers d'un travail qui tente d'être aussi exhaustif que possible, de :

- définir cette pathologie,
- permettre au pharmacien, au travers d'une description sémiologique complète, de relever des éléments pouvant éventuellement permettre un diagnostic précoce en provoquant une éventuelle consultation médicale,
- constituer une référence bibliographique sur ce sujet,
- disposer des éléments physiopathologiques permettant de mieux appréhender la pharmacopée dans cette pathologie psychiatrique,
- faire le point sur l'essor des neurosciences ayant contribué à l'amélioration des connaissances concernant l'organisation du cerveau, son fonctionnement et les mécanismes susceptibles de perturber celui-ci,
- disposer d'un historique montrant la révolution des traitements dans ce domaine, avec la découverte des neuroleptiques dans les années 50,
- disposer d'une revue complète à ce jour de cette pharmacopée dans cette indication,
- présenter les thérapies cognitivo-comportementales ainsi que leurs intérêts,
- développer l'importance du suivi régulier des patients ainsi que le rôle du pharmacien dans ce domaine.

Enfin, ce travail portant sur une pathologie particulièrement lourde du fait de sa chronicité et de son coût social (Affection de Longue Durée) et humain (retentissement familial et professionnel), nous terminerons sur une note d'optimisme, mesurée mais palpable, en ré-insistant sur l'évolution considérable des moyens de diagnostic précoce mais aussi des progrès thérapeutiques majeurs ; ces

derniers permettant de réduire les hospitalisations de très longue durée (voir à vie) qui existaient autrefois, et ceci aussi grâce à une meilleure prise en charge technique et humaine au sein de laquelle le pharmacien trouve toute sa place.

---

# **PARTIE 1**

## **La schizophrénie de l'adulte : physiopathologie et diagnostic**

---

## 1.1. Généralités concernant la schizophrénie.

### 1.1.1. Qu'est-ce que la schizophrénie ?

[1] La schizophrénie est communément assimilée à la folie. Le terme « schizophrénie » a été créé en 1911 par un psychiatre suisse : Eugène Bleuler. Il provient du grec « schizein » (fractionnement), et « phrèn » (l'esprit). La schizophrénie pourra alors être vue comme le fractionnement de l'esprit avec le réel et sera considérée comme une psychose délirante chronique polymorphe se développant généralement chez l'adulte jeune, évoluant par poussées et rémissions. La psychose est considérée comme une maladie mentale grave qui s'oppose à la névrose. Cette dernière correspond à un trouble de l'adaptation sociale d'un individu, relevant, généralement, d'une simple psychothérapie. La grande variabilité dans son expression rend compte du polymorphisme de cette psychose ; la complexité du diagnostic en est le reflet.

Selon Bleuler, était considéré comme schizophrène un malade présentant une dissociation mentale ainsi qu'une évolution chronique des troubles. Cette dissociation mentale est très variable d'un patient à l'autre. Elle se traduit par une scission entre la personnalité et la conscience du sujet, elle s'observe sur les plans psychomoteurs, sur ceux de la pensée, du langage et de l'affect. Les manifestations constatées chez les malades illustrant ces propos se traduisent par des conduites et des modes expressifs hors du commun, ne respectant pas le raisonnement logique ordinaire (appelées également « discours et comportements désorganisés »). Des néologismes, des résistances affectives, des pertes d'élan vital, des échopraxies, etc., peuvent également être observés. Ces symptômes peuvent être regroupés sous le terme de « syndrome de désorganisation » ou « trouble du cours de la pensée ». Un syndrome délirant peut également être associé à cette dissociation mentale. Celui-ci se caractérise par des idées en dehors des réalités, par des hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, gustatives, tactiles, cénesthésiques), des sensations de pensées volées, etc. Il semble important de définir le terme d'« idées délirantes » qui constitue un symptôme récurrent de la schizophrénie et qui fait parti, comme nous le verrons plus tard, des critères diagnostiques de cette affection. Elles

correspondent à des convictions erronées impliquant, en général, une interprétation perturbée d'expériences ou de perceptions par le sujet. Les thèmes abordés sont variés : persécution, référence par rapport à un individu ou à un objet, religion ou encore mégalomanie ; les plus répandus étant les idées délirantes de persécution et de référence. Les premières font croire au sujet qu'il fait l'objet de moqueries, qu'il est poursuivi, harcelé, espionné. Les secondes donnent l'impression au malade que certains passages de livre, de journaux, certains gestes ou signaux de l'environnement lui sont spécifiquement adressés. Il est à noter que les idées délirantes peuvent être perçues comme « bizarres » dans le cas où elles ne sont pas issues d'expériences classiques de la vie, et sont formellement invraisemblables et incompréhensibles. La conviction qu'un étranger a échangé les organes du sujet avec ceux d'un autre individu sans laisser de cicatrices constitue, par exemple, une idée délirante « bizarre ». Au contraire, le fait que le sujet croit que la police le surveille, est, par exemple, considéré comme une idée délirante « non bizarre ». L'ensemble de ces idées est susceptible d'engendrer des réactions actives de la part du patient, que l'on qualifie de passage à l'acte. Ce dernier peut être dangereux tant pour le sujet lui-même que pour les autres. Le problème médical est alors relié au problème médico-légal de cette pathologie. [1]

La définition donnée par le psychiatre français, Henri Ey, de la schizophrénie reste la référence diagnostique pour de nombreux spécialistes : « ensemble de troubles marqués par une évolution chronique, où dominent discordance, incohérence idéo-verbale, ambivalence, autisme, idées délirantes et hallucinations mal systématisées, et profondes perturbations affectives ».[1]

Cependant, on ne recense aucune définition consensuelle de la schizophrénie et des syndromes cliniques qui lui sont associées. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une pathologie complexe présentant une hétérogénéité clinique importante. Ainsi, il a été nécessaire de définir des critères opérationnels utilisables en pratique clinique afin d'améliorer la reproductibilité du diagnostic. Ces critères sont apparus lors de la conception des principaux systèmes diagnostiques internationaux qui seront détaillés au sein de la partie 1, chapitre 1.3.

### 1.1.2. Epidémiologie.

Chez l'adulte, la plus répandue des psychoses est la schizophrénie. Deux indicateurs évaluant la fréquence de cette affection sont utilisés : la prévalence et l'incidence. La prévalence correspond au nombre de personnes atteintes dans la population à un moment donné. L'incidence est liée à l'estimation du nombre de nouveaux cas au sein d'une population définie et sur une période donnée. La prévalence de la schizophrénie est de 1 % en population générale, ce qui correspond à environ 400 000 malades en France. L'incidence est, quant à elle, estimée à 0,1 % en population générale, ce qui équivaut à 10 000 nouveaux cas par an. Dans le Nord-Pas-de-Calais, on dénombre 30 000 à 40 000 malades et l'on estime à 900 le nombre de nouveaux cas par an. [2]

La schizophrénie peut être qualifiée de maladie universelle. En effet, on la retrouve au sein de toutes les époques, de toutes les cultures, de toutes les races ainsi que dans tous les milieux sociaux et intellectuels. Généralement, le premier épisode psychotique survient entre 15 et 25 ans chez l'homme et un peu plus tardivement chez la femme (trois à cinq ans plus tard). Cependant, il est à noter que le sexe ratio est égale à 1 : les hommes sont donc autant touchés que les femmes. Enfin, les patients traités pour schizophrénie sont à 90 % âgés de 15 à 55 ans.

L'évolution de la pathologie est variable selon les patients. Il existe des cas de rémissions complètes et environ 10 % des patients auront une amélioration leur permettant une autonomie satisfaisante. Les facteurs relatifs à un pronostic favorable sont : le sexe féminin, un début tardif de la maladie, l'existence d'un stress déclenchant, l'association de troubles de l'humeur ainsi que la présence d'une rémission complète à un moment de l'évolution. Toutefois, la schizophrénie évoluera le plus souvent en accès aigus récidivants, associés ou non à une rémission complète entre les crises. On estime que le taux de rechute, après un premier épisode, est compris entre 20 et 40 %. On peut également observer une chronicisation de la maladie entraînant une détérioration progressive des fonctions cognitives (mémoire, langage, attention, fonctions exécutives, etc.). Le coût moyen de la prise en charge des patients schizophrènes est évalué à 15 000 euros par an ; l'impact socio-économique de cette pathologie n'est donc pas négligeable.

A plus long terme, on observe que l'espérance de vie de ces patients est globalement diminuée de 10 ans. En effet, pour ces patients, les désinsertions

familiale et sociale, la précarité sont fréquemment constatées. Il en résulte parfois l'apparition d'une dépression et/ou d'angoisses pouvant conduire à des automutilations voir au suicide. On remarque d'ailleurs une surmortalité par autolyse, cette dernière étant évaluée entre 10 et 20 %. De plus, la diminution de leur espérance de vie peut également s'expliquer par le fait que ces malades ont souvent un mode de vie inadapté (consommations de tabac, alcool, drogues), auquel s'ajoute des comorbidités somatiques (syndromes infectieux, affections cardiovasculaires) et iatrogènes (agranulocytose, trouble du rythme cardiaque, troubles métaboliques, etc.). [3]

### 1.1.3. Etiopathogénie.

[4] Actuellement, les facteurs étiopathogéniques de la schizophrénie sont mal identifiés. L'hypothèse la plus probable serait que cette pathologie soit polygénique, multifactorielle et à effet de seuil. En effet, il est communément accepté qu'une composante génétique de la maladie existe. De même, des facteurs de risque environnementaux interviendraient dans la survenue de la schizophrénie. Ces derniers interagiraient de manière complexe avec les facteurs de risque génétiques. Ainsi, des sujets, qui présenteraient des facteurs de risque génétiques, pourraient développer une schizophrénie déclenchée par les effets délétères de l'environnement.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, le psychiatre allemand Emil Kraepelin est le premier auteur à évoquer la contribution de facteurs génétiques dans la schizophrénie. Depuis, de nombreuses études ont tenté de mettre en évidence les gènes potentiellement en cause dans le développement de cette pathologie. Force est de constater que les résultats de ces études s'avèrent insatisfaisants. En effet, plus d'une centaine de gènes sont rapportés au moins une fois dans une étude génétique sur la schizophrénie. Les résultats des études d'association, évaluant la fréquence d'un allèle dans une population atteinte par rapport à celle attendue dans la population générale, ont montré la non reproductibilité de celles-ci. [4]

Si la recherche des gènes en cause dans la schizophrénie s'avère, pour le moment, infructueuse, certains auteurs ont étudié la prédictivité de la maladie, appelé « risque individuel ». Ce dernier est évalué en fonction des antécédents familiaux de schizophrénie. Les résultats ont montré que le risque de survenue de la

pathologie est plus élevée chez les sujets apparentés à des patients schizophrènes.

Le bilan obtenu est le suivant :

- si un individu est atteint dans la fratrie : le risque serait de 10 %,
- si un individu et un parent sont atteints : le risque serait de 16,7 %,
- si un des deux parents est atteint : le risque serait de 12,8 %,
- si les deux parents sont atteints : le risque serait de 46 %.

Les trois premiers résultats sont issus d'une étude menée en Europe entre 1967 et 1978. Le dernier pourcentage rapporté par Gorwood et al. a été établi par Gottesman et Shields à partir de cinq études réalisées entre 1923 et 1957, celles-ci réunissant 65 couples de patients schizophrènes. [4]

Enfin, des études de concordance ont été conduites sur des jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) et dizygotes (faux jumeaux) schizophrènes. Les résultats obtenus concluent que des facteurs génétiques contribuent au déterminisme de la schizophrénie. Ceci s'expliquant par le fait que cette concordance était plus élevée chez les sujets monozygotes (30 à 65 %) que chez les dizygotes (5 à 27 %). Néanmoins, à la vue de la grande variabilité de ces taux, il est légitime de s'interroger sur la recevabilité des conclusions émises ; les résultats sont-ils exploitables ? Sont-ils en lien avec l'hétérogénéité de la maladie ? [4]

L'héritabilité semble rester, quant à elle, relativement fixe pour la schizophrénie (40 à 60 %). De plus, les études sur ces jumeaux ont permis de mettre en évidence la notion de gènes de vulnérabilité. En effet, Gordwood et al. rapporte les résultats d'une étude menée par Gottesman et Bertelsen sur plusieurs groupes de jumeaux monozygotes dont l'un était atteint de schizophrénie. Ils ont estimé le risque de devenir schizophrène des enfants de chaque jumeau. Le risque pour les enfants du jumeau atteint était de 16,8 % et de 17,4 % pour les enfants du co-jumeau non atteint. Ces résultats étant similaires, les auteurs ont conclu que des facteurs génétiques sont transmis de la même manière à la descendance et que des gènes de vulnérabilité existent chez certains sujets. [4]

Cette notion de susceptibilité génétique signifie donc que des facteurs génétiques augmentent le risque de développer la maladie, modifient l'expression de celle-ci ou favorisent l'expression d'un trouble. Cependant, la présence de ces gènes de vulnérabilité ne suffit pas au développement de la pathologie ; les facteurs

environnementaux jouant un rôle dans l'expression de ces derniers.

A l'heure actuelle, les facteurs de risque environnementaux relatifs à la schizophrénie sont bien documentés. Plusieurs études ont évalué leurs impacts sur le risque de survenue de ce trouble. Ainsi, les conséquences de certains facteurs durant la grossesse, l'enfance ou l'âge adulte ont pu être détaillés. Ces agents causaux peuvent être rassemblés en trois groupes distincts : les facteurs psychosociaux, les facteurs biologiques et les facteurs de risque tardifs.

→ Les facteurs psychosociaux :

- l'âge des parents

Selon plusieurs études, un âge avancé du père s'avérerait être un facteur de risque de développement de la schizophrénie. L'explication la plus probable serait l'apparition de mutations au niveau des gamètes paternels. Ces dernières seraient alors impliquées dans la survenue de *novo* de schizophrénie. En effet, dans 90 % des cas aucun antécédent familial n'a été identifié. Le risque relatif de schizophrénie serait triplé dans le cas où le père est âgé de plus de 50 ans, comparativement à un père âgé de moins de 25 ans. Ces études semblent donc avancer l'hypothèse d'un lien entre la survenue d'une schizophrénie et un âge paternel avancé. Cependant, aucun âge « seuil » n'a pu être déterminé et, en fonction des études, on observe que l'âge paternel à partir duquel le risque devient significatif varie. De plus, ces travaux n'apportent aucune information sur la tranche d'âge allant de 25 à 50 ans.

L'impact de l'âge maternel a également été recherché. Différentes études ont montré que cet âge n'est pas associé à une augmentation du risque de survenue de cette maladie. [5, 6]

- la saison de naissance

Il a été observé qu'il existait une répartition saisonnière des naissances des patients schizophrènes. En effet, la proportion de naissances hivernales était de 10 à 15 % supérieure aux naissances estivales. Les hypothèses relatives à cette constatation les mieux documentées sont : l'hypovitaminose D intra-utérine et l'exposition à des agents infectieux. Ces dernières seront développées ci-après. [5]

- le statut social

La difficulté de distinction entre les causes et les conséquences de la maladie rend délicat l'évaluation du rôle causal des facteurs sociaux. Un milieu socio-éducatif défavorisé, la promiscuité et le célibat semblent liés au risque de schizophrénie. L'étude de Van Os et al., rapportée par Demily et Thibaut, a d'ailleurs établi que le risque de développer cette pathologie est multiplié par vingt (par rapport à la population générale) chez des sujets ayant des antécédents familiaux de schizophrénie et résidant en zone urbaine.

Enfin, plusieurs études ont constaté l'existence d'un lien entre la survenue de la maladie et l'exposition à des événements de vie stressants. Ces facteurs de stress peuvent être un divorce, un deuil, une perte d'emploi, des modifications culturelles brutales (immigration), etc. Concernant ces dernières, une méta-analyse a montré que le risque d'apparition d'une schizophrénie serait multiplié par 2,7 chez des sujets immigrants, comparativement à une population non migrante. [5]

→ Les facteurs biologiques :

- les facteurs infectieux

L'existence d'une corrélation entre l'exposition à des agents infectieux pendant la période gestationnelle et la survenue de schizophrénie est établie. Cette hypothèse est d'ailleurs illustrée par la plus forte prévalence des maladies infectieuses durant la période hivernale, période au cours de laquelle on observe une majoration du nombre de naissances des futurs patients schizophrènes. Cependant, la liste des agents infectieux susceptibles d'induire la pathologie est longue et aucune étude n'a permis d'identifier un facteur infectieux déterminé. Néanmoins, l'exposition au virus influenza (virus de la grippe) semble être un des facteurs infectieux possible et suffisamment documenté. La pandémie grippale de 1957 a permis de réaliser une étude sur 58 000 patients nés entre 1956 et 1959. Cette dernière a pu établir que lors d'une exposition au virus entre le quatrième et le septième mois de grossesse, il existait une association significative entre une naissance en février, mars ou avril 1958 et la survenue d'une schizophrénie. En outre, une étude menée sur des modèles animaux a confirmé cette observation. En effet, il a été constaté des anomalies corticales et comportementales chez des souriceaux devenus adultes lorsque leurs mères avaient subi une administration intranasale de virus influenza durant la période de gestation.

Ces résultats suggèrent donc qu'une infection par le virus de la grippe durant la grossesse pourrait être à l'origine d'une altération du développement cérébral foetal, participant alors à la survenue d'un trouble schizophrénique. [5]

- les facteurs nutritionnels

Une carence gestationnelle en vitamine D pourrait être un facteur de risque important et celle-ci expliquerait l'excès de naissances hivernales observé chez les patients schizophrènes. Cette hypothèse a fait l'objet de nombreuses études. L'une de ces récentes investigations a examiné le taux de calcidiol dans des sérums maternels prélevés au troisième trimestre de grossesse et conservés congelés pendant plusieurs années. Les auteurs ont conclu à une baisse de ce taux chez les patients schizophrènes de race noire. Le lien entre hypovitaminose D et schizophrénie pourrait donc être modulé par la couleur de la peau. Ainsi, le développement cérébral foetal serait perturbé du fait de l'interaction entre la carence en vitamine D et l'expression de certains gènes. [5]

- les facteurs obstétricaux

Durant la vie embryonnaire et la petite enfance, tous les facteurs susceptibles d'induire une souffrance foetale peuvent favoriser le développement d'une schizophrénie. Cependant, aucune complication spécifique n'a été mise en cause et le risque reste relativement faible. Les corrélations entre complications obstétricales et vulnérabilité génétique ont été étudiées de nombreuses fois, mais les résultats ne s'avèrent pas probants. Il a été observé que parmi les antécédents des patients schizophrènes, les complications périnatales étaient significativement plus fréquentes. [5]

→ Les facteurs de risque tardifs :

- les abus et dépendances aux substances psycho-actives

On estime que 47 % des sujets schizophrènes abusent ou sont dépendants à une substance psycho-active au cours de leur vie ; 15 à 25 % consomment régulièrement du cannabis et 5 à 10 % de la cocaïne. Le toxique dont les répercussions psychiques sont les mieux étudiées est le cannabis. [5]

Dès 1845, Jacques Moreau de Tours expliquait que, chez le sujet sain, une consommation de cannabis pouvait induire des troubles psychotiques. Depuis, de nombreuses études ont étayé cette donnée et confirment que cette drogue est un

facteur de risque de survenue de schizophrénie. Ainsi, des consommateurs réguliers ont un risque deux fois plus élevé de développer cette pathologie, comparativement aux sujets naïfs. De même, plus le début de consommation est précoce, plus le risque est important ; ceci pouvant être expliqué par le fait que la maturation cérébrale se poursuit durant cette période. Cependant, la majeure partie des consommateurs de cannabis ne développeront pas une schizophrénie. Ceci évoque donc le fait que certains sujets seraient porteurs d'une vulnérabilité génétique vis à vis des effets du cannabis. De plus, on peut se demander si ces addictions ne peuvent être également perçus comme des signes antérieurs ou débutants de la pathologie schizophrénique. [5]

- les traumatismes crâniens

Le lien entre traumatisme crânien et psychose est établi depuis de nombreuses années. Lorsque ce type de choc induit l'apparition de ce trouble, on parle alors de schizophrénie post-traumatique. Une étude a consisté à rechercher des antécédents de traumatismes crâniens survenus avant l'âge de 20 ans chez 120 sujets schizophrènes. Il s'est avéré qu'il existait une augmentation significative de ces lésions chez ce type de patients (antécédents de traumatismes crâniens chez 21,6 % d'entre eux), comparativement à une population de sujets bipolaires. De plus, l'étude de AbdelMalik et al., rapportée par Demily et Thibaut, a constaté que lorsque le patient avait subi un traumatisme crânien dans l'enfance, sa schizophrénie avait émergé cinq ans plus tôt par rapport à l'âge moyen d'apparition de la maladie. [5, 7]

Nous avons donc vu qu'il existe de multiples hypothèses étiopathogéniques de schizophrénie. Cependant, aucun de ces facteurs considérés séparément n'est nécessaire ni suffisant pour développer la maladie. On peut supposer que, chez un sujet à faible risque génétique, un environnement très délétère peut générer une schizophrénie. A contrario, un stress mineur pourrait induire la pathologie chez un sujet à forte vulnérabilité génétique. Cette théorie correspond à un modèle appelé « stress-vulnérabilité ».

## 1.2. Les symptômes de premier rang de Schneider.

### 1.2.1. Description de ces symptômes.

En 1955, Kurt Schneider, psychiatre allemand, décrit les expériences psychotiques et les regroupe sous le terme de « symptômes de premier rang ». Celles-ci se caractérisent par une dégradation des frontières entre les pensées et actions du sujet et celles d'autrui. Le sujet conçoit certains de ses actes comme étant d'origine étrangère ou comme ayant subi une influence extérieure. Pour cet auteur, les symptômes de premier rang concernent des expériences anormales dans le domaine des perceptions et des sensations : les pensées du sujet sont perturbées par l'intervention d'autrui qui vient le contrôler ou le commander. [8]

L'objectif de Schneider, en décrivant ces symptômes, était essentiellement de faciliter et d'optimiser le diagnostic de schizophrénie. En effet, les symptômes retenus sont ceux qu'il considérait comme pathognomoniques, c'est à dire comme hautement spécifiques de cette affection.

Les hallucinations verbales en sont les manifestations les plus caractéristiques. Elles sont décrites comme des « auditions de voix sous forme de propos et de répliques, sous forme de remarques qui accompagnent les agissements du malade ». On distingue deux types d'hallucinations verbales :

- les hallucinations psychiques ou pseudo-hallucinations,
- les hallucinations acoustico-verbales ou psycho-sensorielles.

Les premières se caractérisent par la perception de voix par le sujet directement dans l'intimité de sa pensée, sans caractère de sensorialité. Au contraire, les secondes sont perçues par le malade comme l'impression que quelqu'un s'exprime dans son environnement ; cette voix ayant alors des caractéristiques auditives communes à n'importe quel son pouvant être perçu (intensité, timbre, etc.). Cependant, l'existence de l'un plutôt que de l'autre type d'hallucinations n'a pas de valeur diagnostique ou pronostique particulière. [8]

Les voix perçues s'expriment soit à la deuxième soit à la troisième personne du singulier. Concernant le contenu des propos tenus, il est généralement désobligeant, préférant critiques, insultes et remarques hostiles ou choquantes à l'attention du malade. Il peut également être de nature impératif en donnant des ordres auxquels le

sujet devra se soumettre du fait de la difficulté à y résister. Parfois, le patient peut être confronté à plusieurs voix discutant entre elles sur ses pensées ou ses actes. Ces hallucinations verbales peuvent être à l'origine de passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs. [8]

Outre ces hallucinations, Schneider a également inclus dans les symptômes de premier rang le fait que le sujet peut avoir l'impression que ses pensées, actions et sensations se mélangent avec celles d'autrui. Ces phénomènes se manifesteront alors par [8] :

- Des pensées imposées

Elles se traduisent par le fait que le malade ressent la présence dans son esprit d'idées qui ne sont pas à lui, que d'autres le forcent à avoir. Les intentions du sujet sont parasitées par des pensées étrangères dont il ne reconnaît pas être l'auteur, qui semblent avoir été introduites dans son esprit par un agent externe.

- La diffusion de la pensée

Le patient se plaint d'une perte de ses pensées, ces dernières quittant son esprit sans qu'il puisse intervenir ; ceci l'amenant à croire que les autres les connaissent.

- Le vol de la pensée ou le retrait de la pensée

Au cours de ce phénomène, le sujet est confronté à la disparition de ces pensées. Ceci est alors ressenti comme l'action d'une force étrangère sur son esprit.

- Les envies et les actes forcés

Il s'agit d'une contrainte de source extérieure s'exerçant sur le ressenti et les actions du sujet et le contrôlant. Parfois, on parle de « syndrome d'influence » lorsque la volonté de ce dernier semble s'être substituée par celle d'un autre, le déposédant totalement de ses actes.

- Les sensations forcées ou hallucinations somatiques

De la même manière que les envies et les actes forcés, les sensations du patient peuvent être influencées ou lui être imposées par des forces externes. Pour illustrer ce propos, on peut citer le cas d'une patiente se décrivant comme assaillie par les forces du mal, ceci se traduisant physiquement par des secousses au niveau du ventre lorsque ces forces tentent de pénétrer son corps.

- Les perceptions délirantes

Le patient traduit parfois des faits se déroulant dans son environnement et impliquant autrui de façon inadaptée. Celles-ci sont à distinguer des idées pseudo-délirantes déclenchées par des perceptions. En effet, ces dernières seraient présentes à la fois dans la schizophrénie et dans la psychose affective, tandis que les perceptions délirantes apparaîtraient presque exclusivement dans la schizophrénie. [8]

### 1.2.2. Spécificité des symptômes schneidériens et concept de schizophrénie.

De nombreuses études ont évalué les relations existantes entre les manifestations schneidériennes et la schizophrénie, cela permettant d'estimer leur prévalence dans cette affection. Les résultats obtenus ont permis de conclure que, chez les patients souffrant de schizophrénie, la fréquence des symptômes de premier rang est non négligeable. Cependant, ils ne sont ni présents chez tous les malades ni exprimés en permanence chez ceux qui en sont atteints. De plus, il est à noter que la prévalence des symptômes schneidériens est parfois sous-estimée du fait de la gêne que ressentent les patients pour confier leur vécu. Les études rapportées par Franck et al. présentaient ci-après illustrent ces conclusions. [9]

Selon Koehler et coll. (1977), le pourcentage de patients schizophrènes présentant au moins un symptôme de premier rang variait de 28 à 72 %. Dans l'étude de Tandon et Greden de 1987, 60 % des 58 patients schizophrènes présentaient des symptômes schneidériens. Tanenberg-Karant et coll. ont montré, dans une étude plus récente (datant de 1995), que la prévalence des symptômes de premier rang chez 196 patients schizophrènes était de 70 %.

En 1991, Andreasen et Flaum ont étudié les données de six études américaines relatives à la prévalence des différents symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes. Concernant les symptômes de premier rang, les résultats obtenus sont les suivants : la prévalence des hallucinations verbales en deuxième personne chez les patients schizophrènes serait comprise entre 4 et 31 %, celle des hallucinations verbales en troisième personne entre 13 et 21 %, celle de la diffusion de la pensée entre 10 et 36 %, celle des pensées imposées entre 6 et 38 % et celle du vol de la pensée entre 5 et 17 %. [9]

Outre ces études de prévalence, des recherches d'évaluation de la spécificité des symptômes schneidériens pour la schizophrénie ont été menées. Il a été montré que ces symptômes peuvent être observés dans d'autres catégories diagnostiques, selon que l'on adopte une définition étroite ou large de ceux-ci [Tableau 1]. En effet, dans une étude de 1990 rapportée par Franck et al., O'Grady a conclu que l'emploi de critères stricts permet de rendre les symptômes schneidériens plus spécifiques de la schizophrénie.

Symptômes	Définition large	Définition étroite
Hallucinations verbales	Les voix discutent à l'intérieur de la tête/esprit du sujet	Les voix proviennent de l'environnement du sujet
Pensées imposées	Les pensées du sujet semblent être contrôlées depuis l'extérieur	Le sujet les perçoit comme n'étant pas les siennes, comme implantées dans son esprit
Diffusion de la pensée	Le sujet a l'impression que ses pensées quittent son esprit. Soit celles-ci ne sont pas partagées avec autrui, soit elles sont si intenses que les autres peuvent les entendre	Le sujet ressent une fuite de ses pensées à l'extérieur de son esprit et celles-ci sont partagées avec autrui
Vol de la pensée	Les pensées du sujet sont bloquées, même sans l'intervention d'un agent externe	Un agent externe stoppe ses pensées dans son esprit
Envies, actes et sensations forcés	Le sujet ressent ces sensations comme étant les siennes, mais contrôlées depuis l'extérieur	Le sujet a l'impression que ces sensations ne sont pas les siennes, imposées par une force externe
Perceptions délirantes	Le lien entre les perceptions et idées délirantes est lâche, ces dernières sont souvent liées à d'autres phénomènes	Les perceptions et idées délirantes sont directement liées, il existe une relation temporelle très étroite entre ces deux entités

Tableau 1 : Les symptômes de premier rang : définitions large et étroite. [9]

L'étude concernait 99 patients dont 15 avaient reçu le diagnostic de schizophrénie, 6 celui de trouble schizo-affectif maniaque ou dépressif, 12 celui de trouble maniaque ou hypomaniaque, 29 celui de dépression majeure, 17 celui de dépression mineure et 20 avaient reçu un autre diagnostic. Il a ensuite comparé l'usage des deux définitions des symptômes de premier rang dans la détermination de leur prévalence en fonction du diagnostic. L'utilisation de la définition large montrait que 11 des 15 patients schizophrènes, soit 73 %, présentaient ces symptômes, ainsi que 3 patients schizo-affectifs déprimés et 2 patients souffrant de dépression majeure. L'emploi de la définition étroite réduisait leur présence aux 11 patients schizophrènes et à 2 schizo-affectifs déprimés. [9]

Une autre étude rapportée par Franck et al., menée en 1999 par Peralta et Cuesta, a conclu que les symptômes de premier rang de Kurt Schneider manquaient de valeur diagnostic et qu'ils ne permettaient donc pas de distinguer les patients schizophrènes des patients atteints d'un autre trouble psychotique. En effet, les auteurs ont étudié la prévalence de ces symptômes chez 660 patients souffrant de troubles psychotiques. Parmi cette cohorte de patients, on en retrouvait : 352 atteints de schizophrénie, 88 de trouble schizophréniforme, 37 de trouble schizo-affectif, 83 de trouble de l'humeur, 25 de trouble délirant, 25 de trouble psychotique bref et 50 de psychose atypique. Il a été observé que 63 % des patients (soit 416 malades) présentaient au moins un symptôme schneidérien ; le plus fréquent étant la diffusion de la pensée. De plus, la prévalence la plus élevée de ces signes se retrouvait à hauteur de 83 % chez les patients schizophréniformes. S'en suivaient ensuite les patients schizophrènes (68 %), les schizo-affectifs (65 %), les patients souffrant de trouble psychotique bref (52 %), les sujets atteints d'un trouble de l'humeur (43 %) et enfin ceux présentant un trouble délirant (8 %). [9]

La seule présence des symptômes de premier rang ne permet donc pas de poser le diagnostic de schizophrénie. En effet, on remarque que ces symptômes peuvent être présents chez tous les psychotiques, même si leur fréquence est nettement supérieure à l'extrémité schizophrénique. De plus, leur hétérogénéité et leur instabilité au cours de l'évolution rendent insuffisante leur utilisation exclusive pour établir le diagnostic de schizophrénie. Néanmoins, ils sont partie constituante de la majorité des définitions de la schizophrénie et sont les précurseurs d'une clinique critériologique.

### 1.3. Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques.

[10] Dans les années 1960, la clinique traditionnelle des troubles schizophréniques va être remise en cause. La dissociation mentale, décrite par Bleuler, va être repoussée au second plan. En effet, ce concept est considéré comme flou, l'interprétation subjective du psychiatre occupant une place trop importante ; ceci correspond donc à une critique de la fidélité inter-juges du diagnostic. De même, certains symptômes sont considérés comme trop rares, trop difficiles à mettre en évidence ou encore non spécifiques de la schizophrénie. De plus, la fiabilité de cette clinique traditionnelle est médiocre et crée de nombreuses divergences internationales touchant les diagnostics psychiatriques. Ainsi, il s'est avéré nécessaire de revoir fondamentalement les descriptions des troubles schizophréniques. De ce fait, on a pu observer l'émergence de différentes approches de la clinique des troubles psychiatriques.

#### 1.3.1. L'approche critériologique.

L'approche critériologique ou catégorielle constitue une référence internationale. Comme nous l'avons vu, les symptômes de premier rang de Kurt Schneider furent les précurseurs d'une clinique critériologique ; ceux-ci ont inspiré les démarches postérieures de classifications des troubles schizophréniques. De 1972 jusqu'aux années 2000, plusieurs systèmes diagnostiques différents ont été élaborés et tous cherchent à cerner les symptômes les plus spécifiques de la schizophrénie. Le but est de fixer des catégories diagnostiques des troubles mentaux (dont une catégorie schizophrénie) et d'homogénéiser les pratiques entre les psychiatres, entre les chercheurs et entre les pays. Pour cela, il est nécessaire d'établir un langage commun et de constituer des outils diagnostiques ayant une fiabilité inter-juges satisfaisante. Ainsi, la garantie d'un diagnostic de certitude et la mise en place de traitements plus ciblés seraient assurées. [10]

L'élaboration de ces systèmes passe par la sélection de critères opérationnels permettant d'établir le diagnostic avec infailibilité. Ceux-ci correspondent à des signes présents simultanément chez un même sujet et plaidant en faveur de la

schizophrénie. Ces critères, pour être opérationnels, doivent être descriptifs et précis, et avoir une pertinence clinique (les signes retenus sont ceux fréquemment observés chez les malades plutôt que ceux spécifiques mais rares). Le plus souvent, ces signes sont des symptômes cliniques mais ils peuvent aussi être des éléments démographiques tel qu'un âge inférieur à 40 ans, ou des éléments anamnestiques comme l'altération des relations sociales depuis le début de la maladie, ou encore des éléments évolutifs avec, par exemple, une évolution des troubles depuis plus de deux semaines. [10]

Comme nous l'avons vu, il existe plusieurs systèmes diagnostiques internationaux. Nous allons, ici, nous intéresser à quatre grands systèmes.

- Système de Saint-Louis

A partir d'une méthodologie précise et d'une description clinique, Hardy-Bayle et al. exposent le but de Feighner et al. de démontrer la validité de certains critères diagnostiques. Afin d'identifier les critères inclusifs et exclusifs du diagnostic de schizophrénie, ils ont, par exemple, recueilli les données des tests neuropsychologiques, décrit des données cliniques et démographiques, suivi des groupes de patients afin de contrôler l'homogénéité de ceux-ci, ou encore mené des études familiales. [10]

Les critères diagnostiques de schizophrénie de ce système sont :

- la présence obligatoire des deux items suivants :
  - ✓ maladie chronique avec présence de symptômes depuis au moins six mois, sans retour au niveau d'adaptation psychosocial de départ ;
  - ✓ absence de symptômes dépressifs ou maniaques répondant aux critères d'un trouble affectif.
- la présence d'au moins l'un de ces critères :
  - ✓ idées délirantes ou hallucinations non associées à une hésitation ou à une désorientation significative ;
  - ✓ difficultés de communication induites par une désorganisation du discours.

- la présence d'au moins deux des critères suivants pour un diagnostic probable, la présence d'au moins trois de ces critères pour un diagnostic de certitude :
  - ✓ antécédents familiaux de schizophrénie ;
  - ✓ développement de la maladie avant 40 ans ;
  - ✓ célibat ;
  - ✓ médiocrité de l'adaptation sociale ou professionnelle avant la survenue de la pathologie ;
  - ✓ absence d'alcoolisme ou d'abus de drogues dans l'année précédant le début de la psychose. [10]

Suite à la publication de ce système, plusieurs auteurs ont critiqué le fait que certains critères soient relatifs à une schizophrénie à pronostic défavorable. En effet, une évolution des symptômes supérieure à six mois ou encore l'existence d'une mauvaise adaptation socioprofessionnelle avant l'apparition des troubles, correspondent à des caractéristiques présageant une évolution péjorative. Ce système est considéré comme l'un des plus restrictifs, c'est à dire qu'il ne reconnaît qu'une faible proportion de schizophrènes. De plus, ce système ne rend compte que de 14 catégories diagnostiques et n'explore donc pas l'ensemble de la nosographie psychiatrique.

- Système « Research Diagnostic Criteria » ou RDC

Des modifications successives du système de Saint-Louis ont abouti à l'élaboration des critères RDC. Ces améliorations concernent, par exemple, l'ajout de catégories diagnostiques tels que les troubles schizo-affectifs ou encore l'addition de sous-types au sein de groupes diagnostiques. L'objectif du RDC est de faciliter la sélection de groupes de sujets relativement homogènes, remplissant des critères diagnostiques spécifiques. En ce qui concerne le groupe de la schizophrénie, les critères RDC imposent une durée minimale des troubles de deux semaines, ainsi la confusion avec une psychose réactionnelle brève est évitée. Cependant, ils n'exigent pas un délai d'évolution trop long ; ceci afin de ne pas limiter les inclusions dans le diagnostic de schizophrénie (contrairement au système de Saint-Louis). De plus, afin de perfectionner l'homogénéité des groupes diagnostiqués, le RDC a créé des

sections au sein du groupe des psychoses schizophréniques en formes cliniques en fonction de l'évolution (aiguë, subaiguë, chronique) ou en fonction de la symptomatologie (simple, paranoïde, catatonique, etc.). Enfin, pour ce système, les symptômes schneidériens constituent la base des critères symptomatiques.[10]

- Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux ou DSM

L'association américaine de psychiatrie a publié plusieurs versions du DSM dont la dernière, datant de 2000 (DSM-IV-TR), constitue le manuel de référence. La révision des critères de Saint-Louis a permis d'élaborer les critères opérationnels de pratiquement toutes les catégories diagnostiques du DSM. On peut également observer que les auteurs de ce manuel ont pris le parti de réintégrer les critères bleulériens de dissociation mentale. [10]

Les critères diagnostiques relatifs à la schizophrénie, selon le DSM-IV-TR, sont les suivants :

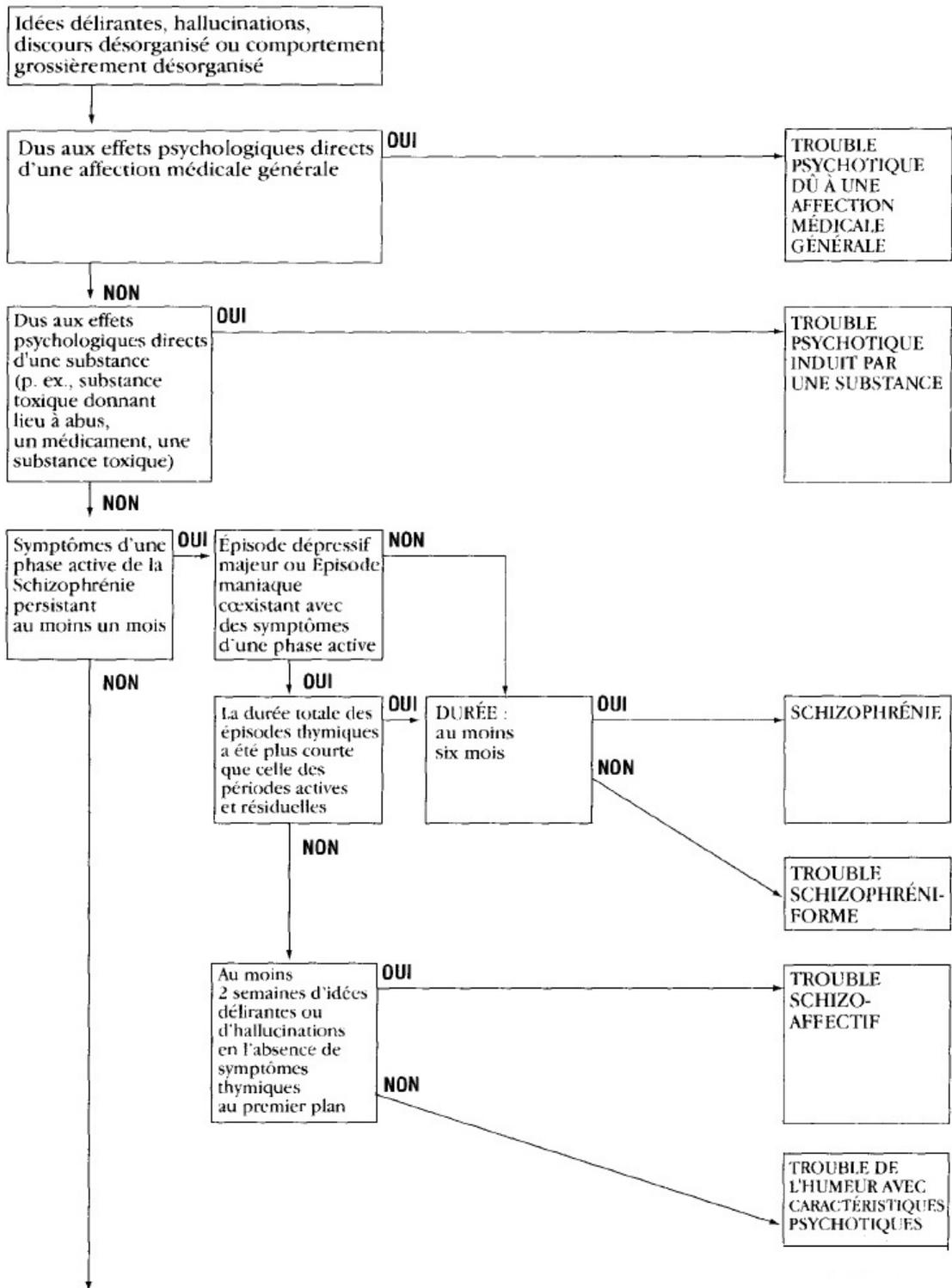
- La présence d'au moins deux des symptômes suivants durant une période minimale d'un mois :
  - ✓ idées délirantes ;
  - ✓ hallucinations ;
  - ✓ discours désorganisé : incohérence, tangentialité (réponse sans rapport avec la question posée), pensée illogique, etc. ;
  - ✓ comportement grossièrement désorganisé (agitation imprévisible, habillement inapproprié, etc.) ou catatonique (réactivité diminuée ou activité motrice excessive) ;
  - ✓ symptômes dit « négatifs » : émoussement affectif (expressions émotionnelles diminuées), alogie (pauvreté du discours), avolition (perte de volonté), etc.

Il est à noter que lorsque les idées délirantes sont bizarres ou que les hallucinations sont de types psychiques ou acoustico-verbales, leur seule présence est suffisante.

- La durée totale de la perturbation doit être au moins de six mois. Elle comprend les phases prodromique, active et résiduelle. Si cette période dure entre un et six mois et que l'on observe une récupération à la fin de ces six mois, on parlera alors de troubles schizophréniformes.

- Depuis la survenue de la perturbation, il a été observé un dysfonctionnement social et/ou des activités. Le travail, les soins personnels, les relations interpersonnelles, etc., ont atteint un niveau inférieur à celui existant avant la survenue des troubles.
- Le diagnostic d'un trouble schizo-affectif ou d'un trouble de l'humeur a été exclu. De même, il a été mis en évidence que la perturbation n'est pas due à une affection médicale générale ou à la prise abusive de substances telles qu'une drogue ou un médicament. [10, 11]

Outre les symptômes cliniques, le DSM-IV-TR propose donc une évaluation multi-axiale des troubles. Ainsi, conjointement à l'analyse des signes cliniques (axe I), les troubles de la personnalité (axe II), les troubles somatiques concomitants (axe III), les facteurs de stress psychosociaux et environnementaux (axe IV) et le fonctionnement psychologique, social et professionnel du patient (axe V) seront examinés avant de poser le diagnostic. [11] On peut également noter que le DSM-IV-TR propose un arbre de décision permettant d'établir le diagnostic différentiel de schizophrénie par rapport aux autres troubles psychotiques. [Tableau 2]



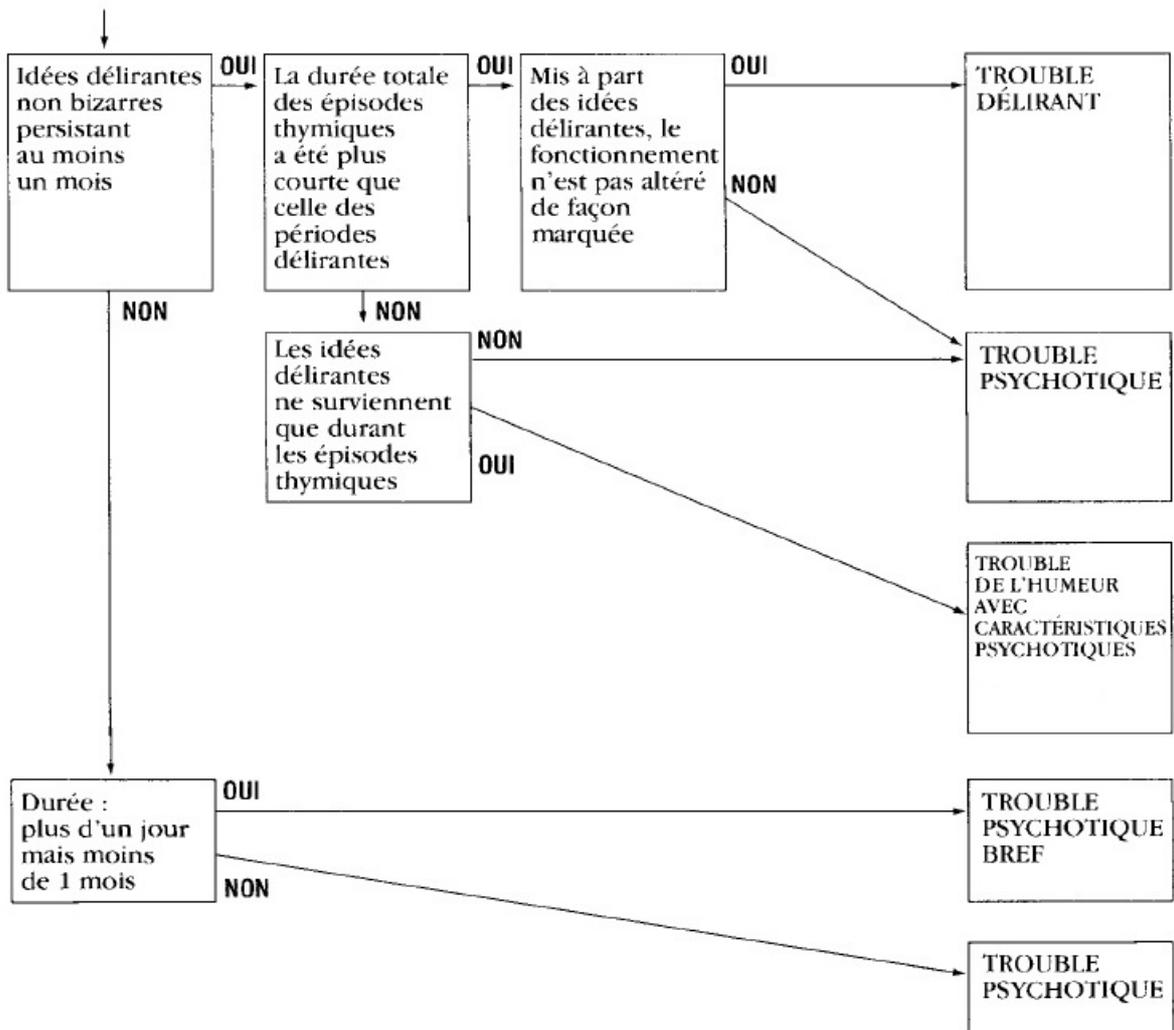


Tableau 2 : Diagnostic différentiel des troubles psychotiques [57]

- Classification Internationale des Maladies, 10ème édition ou CIM-10

Ce système a été coordonné par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et comporte une section « Classification des troubles mentaux et des troubles du comportement ». Globalement, elle est très proche de la classification du DSM ainsi que des critères diagnostiques relatifs à la schizophrénie ; bien qu'elle ne reprenne pas les « axes » du DSM-IV précédemment énumérés. La différence entre ces deux classifications est que l'élaboration de la CIM-10 a impliqué des centaines de centres du monde entier, mettant en collaboration de nombreux experts ainsi que leurs études sur le terrain ; tandis que certains points du DSM-IV reposent sur l'avis de certains experts et non sur les résultats d'études. De plus, pour le CIM-10, la durée des symptômes constituent un repère approximatif et n'est pas une condition strictement nécessaire pour le diagnostic. Cette flexibilité permet ainsi de tenir compte de la variété des contextes rencontrés en pratique courante. Il est à noter que le DSM-IV et le CIM-10 ont été retenus dans les logiciels médicaux pour le classement des indications thérapeutiques des médicaments. [10, 11]

Nous avons donc vu que selon le système diagnostique utilisé, les critères opérationnels choisis diffèrent. Cependant, on observe que certains sont plus fréquemment mentionnés. Ainsi, parmi les principaux critères symptomatiques, on retrouve :

- les symptômes de premier rang de Schneider : le poids de ces signes est important au sein des différents systèmes critériologiques. Ils sont considérés comme ayant une bonne fidélité inter-juges. Néanmoins, leur spécificité vis à vis de la schizophrénie est contestée ; [10]
- les troubles affectifs tel que l'émoussement affectif : ils sont présents dans les critères du DSM-IV et du CIM-10. Ils sont considérés comme un critère majeure de schizophrénie pour plusieurs systèmes diagnostiques. Cependant, ces symptômes font l'objet de controverses. En effet, ils sont également décrits lors de syndrome dépressif ou extrapyramidaux ; ils ne sont donc pas spécifiques de la schizophrénie. De plus, ils présentent une fidélité inter-juge médiocre ; [10]

- les idées délirantes bizarres : elles font parties des critères de nombreux systèmes diagnostiques et leur poids est remarquable. Elles sont considérées comme un caractère pathognomonique de la schizophrénie. Ainsi, dans le DSM-IV, leur seule présence durant au moins un mois suffit à poser le diagnostic ; [10]
- les troubles du cours de la pensée : la place de ces symptômes, décrit par Bleuler, continue d'être discutée. Certains systèmes leur accordent un poids réduit tel que le CIM-10. D'autres, comme le DSM-IV ou l'Index schizophrénique de New-Haven, concèdent au syndrome de désorganisation une plus grande importance ; leur seule présence faisant parfois le diagnostic. [10]

Enfin, parmi les critères opérationnels des différents systèmes diagnostiques, on retrouve parfois des critères de durée. Ainsi, on distingue un critère d'évolution minimale des symptômes et un critère d'évolution minimale de la maladie. Le premier correspond à la durée de persistance de symptômes spécifiques ; il est fondamental pour établir le diagnostic différentiel de la schizophrénie avec les troubles aigus ayant une apparence schizophrénique. Nous avons vu que ce critère était d'une grande hétérogénéité selon le système utilisé : six mois pour le système de Saint-Louis, deux semaines pour le RDC et un mois pour le DSM-IV et le CIM-10. Cependant, un accord international semble avoir été atteint avec un critère de durée d'un mois. Concernant le second critère, il est défini par la durée totale de la perturbation couvrant la phase prodromique à la phase résiduelle. Pour le DSM-IV, cette durée doit être au minimum de six mois. Cependant, ce point a suscité de nombreuses critiques du fait de la difficulté existante pour identifier le moment où les prodromes de la perturbation ont débuté. C'est pourquoi le CIM-10 n'utilise plus ce critère. [10]

Cependant, il est important de préciser que ces systèmes diagnostiques critériologiques présentent certaines limites. En effet, la multiplication des systèmes et des critères opérationnels peuvent compliquer les échanges entre cliniciens et induire des confusions dans les pratiques diagnostiques. De même, on peut observer que, d'un système à l'autre, les divers critères apparaissent avec des différences de poids et de hiérarchisation.

### 1.3.2. L'approche dimensionnelle.

L'objectif de l'approche dimensionnelle est de rendre compte de l'hétérogénéité de la maladie et ainsi de mettre en évidence les différents syndromes (ou dimensions) sous-jacents à la symptomatologie schizophrénique. L'élaboration de nouveaux modèles cliniques a vu le jour dans les années 1980. Le modèle de la dichotomie positive/négative est le plus étudié ; celui-ci explore les symptômes positifs et négatifs observés chez les patients souffrant de schizophrénie. On désigne par « positifs » les symptômes qui s'ajoutent à l'expérience de la réalité et aux comportements usuels. A l'inverse, les symptômes dits « négatifs » correspondent à l'affaiblissement et l'altération des fonctions cognitives normales. Crow, Andreasen et Carpenter ont, tous trois, proposé leurs hypothèses concernant cette dichotomie. [10]

- Le modèle de Crow

Hardy-Bayle et al. rapporte que pour cet auteur [10], la pathologie schizophrénique s'appréhende en deux syndromes distincts ; ceux-ci dépendraient de deux mécanismes physiopathologiques différents. Ce concept a été formulé suite à trois études menées entre 1974 et 1978 dans le département de psychiatrie de Northwick Park. [10]

Les deux composantes mises en opposition sont les suivantes :

- Le syndrome de type 1 :

Il se caractérise cliniquement par les symptômes positifs que sont les hallucinations, les troubles de la pensée et les idées délirantes. Il est l'équivalent de la « schizophrénie aiguë ». Selon Crow, ce syndrome est réversible et sensible aux neuroleptiques. [10]

- Le syndrome de type 2 :

Il est défini par la présence de symptômes négatifs : pauvreté du discours (ou alogie) et pauvreté affective. Il est synonyme d'un « état déficitaire ». Contrairement au précédent syndrome, il est présenté comme irréversible, résistant aux neuroleptiques et associé à des anomalies structurales diffuses du cerveau (élargissement ventriculaire ou atrophie cérébrale). [10]

Pour Crow, il existe donc, au sein de la maladie, deux dimensions indépendantes. Cependant, il précise qu'elles peuvent être présentes simultanément à certains moments de l'évolution. Ainsi, il décrit les modalités évolutives de ces syndromes comme suit : le syndrome de type 1 peut évoluer vers un syndrome de type 2 si des symptômes négatifs apparaissent et que les symptômes positifs régressent. Au contraire, les symptômes négatifs étant persistants au sein du syndrome de type 2, ce dernier ne se transformera pas en un syndrome de type 1 même si des symptômes positifs se manifestent. [10]

- Le modèle d'Andreasen

Hardy-Bayle et al. expose la proposition d'Andreasen qui, à partir de son expérience clinique, distingue trois sous-types de schizophrénie : la schizophrénie positive, la schizophrénie négative et la schizophrénie mixte (présence simultanée de symptômes positifs et négatifs). Elle classe parmi les symptômes positifs, appelés également « productifs » : les hallucinations, les idées délirantes, les troubles de la pensée et les comportements bizarres. Les symptômes négatifs regroupent, quant à eux : l'alogie et la pauvreté affective, l'abolition et l'apathie, le retrait social, les troubles de l'attention ainsi que l'anhédonie (incapacité du sujet à ressentir des émotions positives). [10]

A la différence de Crow, Andreasen réfute l'hypothèse d'une anomalie structurale diffuse du cerveau. En effet, elle se base sur le fait que l'élargissement cérébrale ou l'atrophie cérébrale ne sont pas retrouvés chez tous les patients exprimant des symptômes négatifs. Elle précise également que les symptômes négatifs ne sont pas tous irréversibles. Elle stipule que les symptomatologies positive et négative seraient respectivement dues à une anomalie du système temporolimbique et à une anomalie du système frontal. Elle avance également l'hypothèse d'un possible dysfonctionnement sous-cortical ; ceci s'expliquant par le fait que les systèmes temporolimbique et frontal sont reliés par l'intermédiaire de noyaux sous-corticaux. Cependant, le point de vue différent de ces deux auteurs peut se justifier par le fait qu'ils ne soumettent pas les mêmes définitions des symptômes négatifs. [10]

- Le modèle de Carpenter

Hardy-Bayle et al. rapporte que pour ce troisième auteur, il est indispensable de distinguer les symptômes négatifs primaires et secondaires. En effet, les premiers seraient des composants psychopathologiques de la schizophrénie, ils seraient fondamentaux et permanents ; tandis que les seconds seraient transitoires et liés à des phénomènes d'état. Ainsi, selon Carpenter, seuls les symptômes négatifs primaires seraient l'expression directe d'une dimension schizophrénique. [10]

Tout d'abord, Carpenter souligne l'importance de la distinction à faire entre les symptômes négatifs et le retrait social ou les difficultés relationnelles. En effet, pour lui, ces troubles résultent d'une interaction entre des facteurs de personnalité, environnementaux et culturels et les symptômes schizophréniques.

Dans un second temps, il explique que des symptômes considérés comme négatifs tels que l'anhédonie, l'apathie ou encore l'avoilition peuvent être soit primaires soit secondaires à certains facteurs. Dans ce dernier cas, une dépression, les effets secondaires de certains médicaments ou encore une décompensation psychotique peuvent être considérés comme des facteurs déclenchant de symptômes négatifs dits « secondaires ». [10]

Ainsi, afin d'éviter toutes confusions entre ces différents troubles, l'auteur propose d'employer le terme de « symptômes déficitaires » pour désigner les symptômes négatifs permanents et non secondaires. Les patients seront alors classés dans les groupes de la schizophrénie déficitaire et de la schizophrénie non déficitaire. L'auteur précise que les patients du premier groupe peuvent également souffrir de symptômes négatifs secondaires ; ceux-ci s'ajoutant aux symptômes négatifs primaires présents de manière permanente. [10]

Afin d'évaluer les dimensions positive et négative des troubles schizophréniques, plusieurs échelles ont été élaborées.

Hardy-Bayle et al. exposent les échelles mis au point par Andreasen en 1983 et 1984 : l'échelle d'appréciation des symptômes productifs ou SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) et l'échelle d'appréciation des symptômes négatifs ou SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) [10]. La SAPS est composée de 34 items rassemblés en quatre composantes correspondant aux : hallucinations, idées délirantes, comportements bizarres et troubles de la pensée. La SANS est, quant à elle, constituée de 25 items, ceux-ci sont regroupés selon cinq

composantes et cotés de 0 à 5. L'échelle permet d'explorer les symptômes suivants : l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition - apathie, l'anhédonie - retrait social et les troubles de l'attention. [10]

Ces deux échelles permettent de calculer plusieurs scores dont le plus important est le score global. Il correspond à la somme de tous les items et permet d'estimer la gravité de l'affection : plus la note augmente plus la maladie est grave.

Cependant, ces deux échelles d'Andreasen font l'objet de critiques. En effet, Hardy-Bayle et al. montrent que Kay et al. soulignent le fait qu'aucune distinction n'est faite entre les symptômes négatifs déficitaires et les symptômes négatifs secondaires au sein de ces échelles [10]. C'est pourquoi en 1987, Kay et al. élaborent un nouvel instrument : l'échelle d'évaluation des syndromes positif et négatif ou PANSS (Positive And Negative Syndrom Scale). Cette dernière permet de mesurer la prévalence des syndromes positif et négatif au sein de la schizophrénie. Elle est constituée de 30 items, ceux-ci sont répartis en trois groupes : sept appartiennent à une échelle positive, sept autres à une échelle négative et les seize derniers à une échelle de psychopathologie générale puisqu'ils ne sont pas liés de manière spécifique à l'un des deux syndromes. Chaque item est coté de 0 à 7. Ainsi, on obtient trois scores correspondant respectivement aux trois échelles précédentes. De plus, un score différentiel appelé « score composite » peut être apprécié, celui-ci permet d'évaluer la prépondérance d'un syndrome par rapport à l'autre. Il est calculé en effectuant la soustraction du score négatif au score positif. Grâce à ce dernier score, les patients schizophrènes pourront être répartis en deux groupes :

- groupe de patients où prédomine un syndrome positif (équivalent au syndrome de type 1 de Crow) ;
- groupe de patients où prédomine un syndrome négatif (équivalent au syndrome de type 2 de Crow). [10]

On peut donc observer à travers ces différents modèles et échelles proposés, que les définitions données aux symptômes positifs et négatifs varient d'un auteur à l'autre. Néanmoins, certains symptômes ont fait l'objet d'un consensus et ont pu être classés dans l'un des deux groupes. Ainsi, on distingue :

- les symptômes productifs correspondant aux : hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, tactiles), idées délirantes, discours et comportements désorganisés ;
- les symptômes déficitaires regroupant : la pauvreté affective et l'alogie, l'avolition, l'anhédonie, l'émoussement affectif.

Il est à noter que la majorité des études ont montré que l'activité prémorbide, social et sexuel, était plus médiocre chez les sujets chez qui prédominaient des symptômes déficitaires. De même, chez ces patients, on observe que le niveau d'éducation est inférieur et que l'adaptation professionnelle prémorbide est plus difficile. [10]

La majorité des auteurs ont établie la validité de la dichotomie positive/négative. En effet, ils s'entendent tous sur l'existence de relations entre plusieurs symptômes et la mise en évidence de deux dimensions (positive et négative). Cependant, l'indépendance de ces dernières est encore contestée. Une vaste étude rapportée par Hard-Bayle et al., menée par Marneros et al., suivant 148 patients schizophrènes pendant environ 25 ans, a conclu que la majorité des patients présentait simultanément des symptômes positifs et négatifs. Ils ont également observé qu'au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, la fréquence des épisodes positifs avait tendance à diminuer, tandis que celle des épisodes négatifs avait tendance à croître. Ces résultats infirment donc l'hypothèse selon laquelle un trouble schizophrénique est soit « exclusivement » négatif soit « exclusivement » positif. Ceci remet donc en cause les modèles que décrivent Crow et Andreasen. [10]

La dichotomie positive/négative ayant des difficultés à mettre en évidence l'hétérogénéité de la schizophrénie et certains symptômes tels que les troubles de l'attention n'étant pas clairement intégré dans ce modèle, une approche trisyndromique de la schizophrénie a émergé. Cette dernière introduit, en plus des dimensions positive et négative, une troisième dimension : le « syndrome de désorganisation ». Liddle est à l'origine de ce concept, il divise son modèle en trois facteurs comme suit :

- un syndrome de pauvreté psychomotrice regroupant les items suivants : alogie, pauvreté affective, apathie, émoussement affectif ;

- un syndrome de désorganisation constitué des troubles de la pensée (logorrhée, tangentialité, etc.) et de l'affect inapproprié ;
- un syndrome de distorsion de la réalité regroupant les hallucinations auditives et idées délirantes.

Selon cet auteur, divers processus neuropathologiques induisent l'expression des symptômes de ces trois dimensions. Ces dernières ne correspondent pas à des formes distinctes de schizophrénie et peuvent se combiner chez un même patient. Ce modèle étant complexe et non validé à ce jour, nous ne détaillerons pas les différents dysfonctionnements cérébraux qui y sont suggérés. [10]

Cet exposé des approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques nous montre la diversité des descriptions proposées ainsi que l'abondance des études dédiées à la schizophrénie. L'approche critériologique est la plus représentée avec ses systèmes de classification des troubles mentaux. Elles optent pour les critères opérationnels de diagnostic précisément définis, pertinents et donc fréquents. L'approche dimensionnelle, quant à elle, pose la question de l'hétérogénéité de la schizophrénie. Elle propose une vision composée de deux ou trois dimensions qui seraient indépendantes mais qui pourraient se réunir de diverses manières au cours de l'évolution.

#### 1.4. Généralités concernant le diagnostic.

##### 1.4.1. Objectifs principaux selon la Haute Autorité de Santé (HAS) et professionnels concernés.

En juin 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi un guide médecin relatif à l'affection de longue durée (ALD) n°23 « Affections psychiatriques de longue durée » [12] . L'objectif de ce manuel est de présenter les modalités de la prise en charge ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint de troubles schizophréniques.

Dans le cadre de la réalisation du diagnostic, la HAS a dressé une liste des principaux objectifs à atteindre lors de l'entretien avec le patient.

Ceux-ci sont :

- l'établissement d'un diagnostic précoce, dressé avec la collaboration d'un spécialiste ;
- la mise en évidence des conduites addictives ainsi que des comorbidités somatiques et psychiatriques ;
- l'évaluation des risques d'hétéro-agressivité et d'auto-agressivité ; le risque de mortalité par suicide étant élevé chez ces patients ;
- la rencontre et l'appréciation des capacités de soutien de l'entourage du patient ;
- la planification de la prise en charge et des modalités thérapeutiques ;
- le développement d'une « alliance thérapeutique », c'est-à-dire d'une relation de confiance entre le patient, son entourage et l'équipe soignante ;
- la remise d'une information thérapeutique adaptée au patient et à son entourage.[12]

La HAS a également publié un guide destiné à informer le patient sur sa pathologie, son suivi ainsi que son traitement : « La prise en charge de votre schizophrénie – Vivre avec une schizophrénie » [Annexe 1]. Ce dernier est paru en novembre 2007 et peut être remis à certains patients en complément des informations qu'ils auront reçu.

Concernant les professionnels impliqués dans le diagnostic de la schizophrénie, il apparaît qu'il relève de la compétence de tout médecin de détecter la pathologie [12]. Le médecin généraliste représente, en général, le premier interlocuteur du patient ou de sa famille. La consultation fait souvent suite à des difficultés rencontrées par le malade ou son entourage et pouvant évoquer l'entrée dans une maladie psychotique. Ce professionnel de santé a donc un rôle fondamental dans la détection précoce des signes précurseurs de la pathologie, notamment chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Cependant, comme les symptômes de la phase prodromique ne sont pas typiques de la maladie schizophrénique, il est important de savoir distinguer ces signes de ceux pouvant apparaître au cours d'une crise d'adolescence. Les prodromes constituent des signaux d'alerte qui doivent encourager le médecin à diriger le patient vers un spécialiste. Ce dernier peut être un

psychiatre, un pédopsychiatre, un neuropsychiatre ou un neurologue lorsque le diagnostic est complexe. Il évaluera le patient au cours d'un ou plusieurs entretiens. [12]

Afin d'assurer une collaboration de qualité avec l'équipe psychiatrique, le médecin généraliste devra être tenu informé des mesures thérapeutiques mise en place. Il aura un rôle capital dans le soutien du patient et de sa famille, dans le dépistage des signes de rechutes ainsi que dans l'évaluation de l'observance et de la tolérance du patient au traitement. Malheureusement ce type de courrier n'est que très rarement émis de la part des spécialistes.

#### 1.4.2. Réalisation d'un bilan initial.

Le plus souvent, l'établissement du diagnostic exige plusieurs évaluations [12]. Les multiples entretiens permettent de déterminer les symptômes passés et présents tels que les hallucinations, les idées délirantes, le retrait social, les discours et/ou comportement désorganisés, etc. Ils facilitent l'identification des circonstances déclenchantes et permettent d'estimer la date de début des signes cliniques. Ils contribuent à mettre en évidence l'existence de comorbidités, de conduites addictives et de prises médicamenteuses. Ils jugent des effets éventuels de traitements antérieurs et ils aident également à déceler les facteurs de risque de mauvaise observance. De même, le risque suicidaire est évalué au cours de ces consultations. Enfin, l'entourage du patient sera amené à rencontrer le médecin psychiatre ; les informations données par ces proches durant les entrevues auront une importance essentielle. Le spécialiste pourra ensuite apprécier les possibilités de soutien relationnel et social. Au cours de ces entretiens, le malade et son entourage ont systématiquement à disposition une information adaptée.

Suite à l'interrogatoire et à l'examen clinique du patient, des examens complémentaires à visée diagnostique peuvent être réalisés. Ils permettent également d'exclure des causes non psychiatriques, de type organique ou toxique. Ceux-ci correspondent à des bilans cognitifs, de l'imagerie médicale tels que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ou encore des examens d'ordre biologique comme la recherche de toxiques ou d'ordre neurophysiologique avec la réalisation d'électroencéphalogrammes (EEG). [12]

Enfin, il est important de souligner le fait que la prise en charge thérapeutique du patient ne doit pas être différée par la recherche des données nécessaires à la constitution du diagnostic. [12]

### 1.5. Les signes cliniques évoquant une schizophrénie.

Nous avons vu que le repérage des premières manifestations de l'affection doit être le plus précoce possible. Dans l'absolu, les patients développant la maladie devraient être détectés, au mieux, dès l'apparition des prodromes ou dès le début de l'épisode psychotique. Cela se justifie par le fait que de nombreuses recherches cliniques ont démontré qu'une prise en charge précoce des patients influence le pronostic et l'évolution de l'affection de manière favorable. Cependant, au début de la pathologie, le diagnostic est difficile à poser. En effet, les prodromes sont hétérogènes et non spécifiques de la schizophrénie, et les signes caractéristiques de la maladie n'émergent qu'après plusieurs mois voire années d'évolution [13, 14]. De plus, au moment d'un premier épisode psychotique, l'évocation du diagnostic de schizophrénie est considérée comme hâtive, la nature de la pathologie ne pouvant être clairement identifiée. En effet, à ce stade, plusieurs évolutions sont observables dont le développement d'une schizophrénie mais aussi d'un trouble bipolaire, d'une psychose paranoïaque, d'un trouble schizoaffectif, etc. Néanmoins, cette phase ne doit pas induire un retard dans la mise en place du traitement ; c'est pourquoi les symptômes psychotiques devront être recherchés de manière rapide car ce sont eux qui légitiment un traitement neuroleptique. On appelle « durée de psychose non traitée » ou DUP (Duration of Untreated Psychosis) la période comprise entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et l'instauration du traitement. Celle-ci peut varier de quelques semaines à plusieurs années ; une étude française l'a d'ailleurs évalué à deux ans. Cette DUP est en lien avec un pronostic défavorable. En effet, une longue durée de psychose non traitée est synonyme de rechutes plus fréquentes, de rémission plus lente et incomplète, de fonctionnement psychosocial plus médiocre ou encore de résistance au traitement. [13, 14]

Ainsi, il semble indispensable de connaître les différentes formes de début de la schizophrénie. Celles-ci se distinguent par la vitesse de développement des symptômes psychotiques. Durant de nombreuses années, le principal mode d'entrée

dans la maladie était caractérisé par la « bouffée délirante aiguë ». Cependant, il a été observé que, dans la majorité des cas, le début de la pathologie était progressif et insidieux. Il est communément décrit trois formes de début de la maladie : les formes à début aigu, les formes à début subaigu et les formes à début insidieux. L'étude Age Beginning and Course (ABC) de Mannheim de Häfner et An der Heiden a montré que le début des troubles était à 68 % insidieux, 18 % aigu et 14 % subaigu. [13]

### 1.5.1. Les formes à début insidieux.

Comme nous l'avons vu, les débuts insidieux de schizophrénie sont les formes les plus fréquemment rencontrées. Parmi les formes infantiles de la maladie, 80 % sont de ce type ; ces formes sont donc liées à un début précoce de la maladie. Elles touchent davantage les garçons et s'observent plus en milieu urbain.

La schizophrénie, au début des troubles, peut être caractérisée par quatre phases évolutives distinctes [13] : la phase prémorbide, la phase prodromique, la phase symptomatique et la phase résiduelle. Ces dernières sont présentées en figure 1.

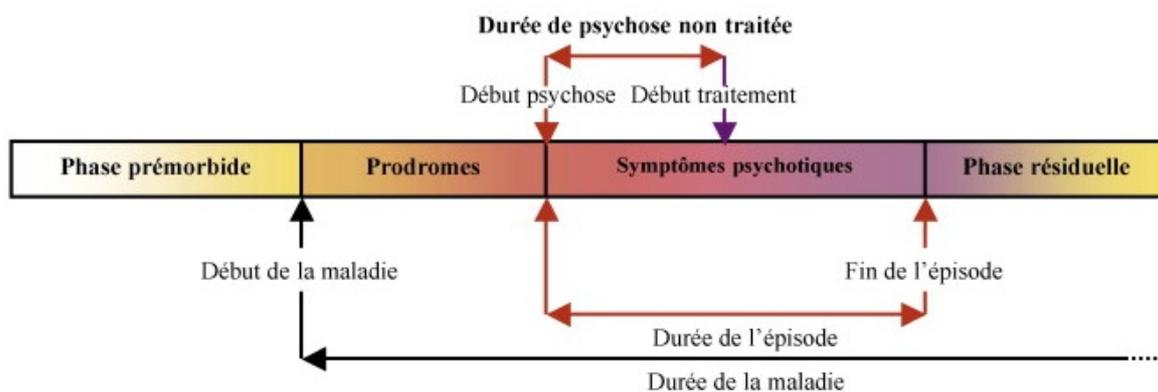


Figure 1 : Les quatre phases évolutives de la schizophrénie à début insidieux. [13]

Nous allons donc voir à quoi correspondent ces différentes phases :

- La phase prémorbide

Elle s'étend de la naissance du sujet à l'apparition des premiers signes précurseurs de la maladie. Cette phase peut être silencieuse ou marquée par l'existence de certaines anomalies. En effet, durant cette période, des altérations du développement psychomoteur peuvent être mises en évidence. Il est ainsi possible d'observer, par exemple, des troubles de la coordination et/ou de la marche, ou encore des anomalies posturales. Certaines difficultés cognitives peuvent également être constatées ; celles-ci seront alors responsables de troubles du langage ou d'échecs scolaires. Enfin, des problèmes d'interactions sociales peuvent survenir : isolement, passivité, anxiété sociale, indiscipline, etc. Cependant, il est important de souligner que le diagnostic de schizophrénie ne devra pas être avancé de manière abusive devant tout enfant ou adolescent présentant des troubles du comportement ou des difficultés scolaires. [13, 14]

- La phase prodromique

Cette phase recouvre la période allant de l'émergence des premiers signes précurseurs de la maladie jusqu'à l'apparition du premier épisode psychotique. Elle est principalement caractérisée par un changement incompréhensible, une rupture dans la vie du sujet [13, 14]. Ces modifications du fonctionnement habituel sont observées soit par le sujet lui-même soit par son entourage. A ce stade, différents symptômes hétérogènes et non spécifiques vont se manifester. Ces derniers sont appelés « prodromes » et seront détaillés au sein du prochain chapitre 1.5.2. De même, les premiers symptômes négatifs vont apparaître au cours de cette phase. Cependant, ils demeurent limités par rapport aux autres signes non spécifiques. La diversité de ces signes rend difficile le diagnostic. Ainsi, devant l'apparition de ceux-ci, il sera nécessaire d'envisager une consultation avec un spécialiste. Ce dernier cherchera à mettre en exergue les premiers signes spécifiques de schizophrénie. Les premiers prodromes apparaissent généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune (entre 15 et 25 ans). Cette phase semble avoir une durée très variable, allant de quelques jours à plusieurs années. Cependant, elle est fréquemment longue. En effet, certains auteurs rapportent des durées allant de deux à cinq ans, la moyenne étant évaluée à un an et dix mois. Enfin, cette période peut être très variable au niveau de son intensité et de son mode d'expression. [13, 14]

- La phase symptomatique ou psychotique

L'entrée dans cette phase est caractérisée par l'émergence des symptômes psychotiques francs. Dans la majorité des cas, le premier épisode psychotique est repéré par l'apparition de symptômes positifs. En règle générale, les premiers signes sont atténués, puis ils vont se combiner et ainsi gagner en intensité. Delamillieure et al. rapportent que Maurer et Häfner ont montré que les idées délirantes constituent les manifestations psychotiques les plus précoces [13]. Puis, s'en suivent les hallucinations qui sont le plus souvent auditives, les diffusions de la pensée et les pensées imposées, les discours désorganisés et autres troubles du cours de la pensée. Il a été constaté que ces symptômes productifs se déclarent de manière franche dans 75 % des cas. Au contraire, les symptômes négatifs se développent de façon insidieuse dans 60,3 % des cas et sont, en général, diagnostiqués tardivement alors qu'ils apparaissent les premiers dans 50 à 70 % des cas. Ces derniers se manifestent d'ailleurs, comme nous l'avons vu, dès la phase prodromique. Pour mémoire, ces symptômes déficitaires correspondent à l'émoussement affectif (diminution des réactions émotionnelles négatives ou positives), l'avolition (perte de volonté), l'anhédonie (perte de la capacité à ressentir des émotions positives), l'alogie (pauvreté du discours), au retrait social, etc.

Il est à noter que la phase prodromique et la phase psychotique sont parfois difficiles à distinguer du fait de la continuité qui existe entre-elles. [13,14]

- La phase résiduelle

Cette phase couvre la période de la rémission plus ou moins complète de l'épisode psychotique à la survenue d'éventuels prodromes synonymes de rechute. [13, 14]

### 1.5.2. Les signes prodromiques.

Le terme « prodromes » provient du grec « pro » (avant) et « dromos » (course). Ils sont donc définis comme des signes précoces avant-coureurs de la maladie ; comme nous l'avons vu, ils précèdent les signes caractéristiques de la phase psychotique. Ils constituent des signes d'alerte qui doivent capter l'attention de l'entourage du sujet ou du médecin. En effet, ces prodromes doivent faire craindre l'évolution vers une schizophrénie. De nombreuses études, dont celle de Yung et al.

datant de 1996 rapportée par Le Galudec et al. [15], ont permis de mettre en évidence ces signes de manière rétrospective. Ces derniers peuvent être classés selon sept catégories [13, 15] :

- les symptômes de type névrotique : anxiété, irritabilité/colère, troubles obsessionnels compulsifs, impatience, etc. ;
- les symptômes d'ordre thymique : oscillations de l'humeur, dépression, anhédonie, sentiments de culpabilité, idées suicidaires, etc. ;
- les modifications de la volition : perte d'élan vital, apathie, ennui, etc. ;
- les troubles cognitifs : troubles de l'attention et de la concentration, rêverie diurne, préoccupations, trouble de la mémoire, difficultés d'abstraction (difficultés à comprendre l'information dans le contexte où elle est utilisée, interprétation des propos au premier degré), etc. ;
- les symptômes physiques : plaintes somatiques (sensations de décharges électriques, de douleurs, de modifications d'organe, etc.), troubles du sommeil, diminution de l'appétit, perte de poids, etc. ;
- les modifications du comportement : dégradation des résultats scolaires ou professionnels, retrait social, impulsivité, agressivité, etc. ;
- divers autres symptômes : anomalies de perception de soi, des autres ou du monde, troubles du langage, méfiance, modifications de la psychomotricité (perte de certains automatismes, etc.), sensibilité démesurée, etc. [13, 15]

En outre, les études relatives aux premiers épisodes psychotiques de Yung et al. rapportées par Le Galudec et al. [15] ont également permis d'isoler neuf symptômes prodromiques considérés comme les plus fréquents. Ces derniers sont : les troubles de l'attention et de la concentration, la perte de motivation et d'énergie, la dépression, les troubles du sommeil, l'anxiété, le retrait social, la méfiance, la dégradation du fonctionnement (scolaire ou professionnel) et l'irritabilité. [15]

On constate donc que ces prodromes sont particulièrement variés et aspécifiques, pouvant parfois passés inaperçus. Ainsi, afin d'améliorer la détection

de ces signes et de permettre une intervention plus précoce, des instruments psychométriques ont été élaborés [13]. Ce sont des dispositifs d'évaluation standardisés des phases précoces de la schizophrénie dont la période des prodromes fait partie. Ces études psychométriques reposent sur des entretiens soit structurés soit semi-structurés soit ouverts ; à ces entretiens sont associées des échelles d'évaluation. [13] A ce jour, les résultats de ces recherches restent controversés et non validés, nous ne les détaillerons pas.

### 1.5.3. Les formes à début aigu.

Parmi les psychoses aiguës, on discerne les psychoses délirantes aiguës et les accès confusionnels. Ces derniers ont généralement une origine toxique. Les psychoses délirantes aiguës ou bouffées délirantes aiguës sont caractérisées par un début brutal (moins de quatre semaines) et la phase prodromique est souvent absente. Le délire est sévère et polymorphe [14]. En effet, on observe une grande diversité des mécanismes (intuitions, interprétations, etc.) et des thèmes (mégélanomanie, persécution, etc.) du délire. Ils sont multiples, s'additionnent et se combinent, rendant ainsi les propos du sujet totalement incohérent. Cet état est vécu comme une expérience imposée au sujet. On constate également l'existence de troubles de l'humeur (instabilité), du comportement (agitation, boulimie, tentative de suicide, etc.) et de la conscience (confusion, état hypnoïde, etc.). De plus, des hallucinations, essentiellement auditives, vont survenir. Elles sont associées à une angoisse intense ainsi qu'à une dépersonnalisation, correspondant à une altération de la perception de la réalité [14]. Il a été montré que ces psychoses délirantes aiguës évoluent selon le schéma suivant :

- résolution complète de l'accès, aucune récurrence dans 25 % des cas ;
- récurrences à plus ou moins long terme dans 25 % des cas ;
- développement d'une psychose chronique après un épisode unique ou après plusieurs récurrences dans 50 % des cas. [14]

En ce qui concerne ce dernier point, il est possible de scinder la psychose chronique en : un tiers de schizophrénies, un tiers de psychoses chroniques non schizophréniques à début plus tardif et un tiers de troubles bipolaires. [14]

On peut alors se demander si, lors d'un premier épisode psychotique aigu, des caractéristiques cliniques permettent d'évoquer une évolution vers la schizophrénie. En réalité, il n'existe aucun signe ayant une valeur pronostique certaine. Cependant, certains arguments peuvent être considérés comme des éléments pronostiques défavorables et prédictifs d'une évolution vers la schizophrénie.

Ces caractéristiques sont les suivantes [14] :

- moindre intensité et pauvreté ou mono-morphisme de la symptomatologie ;
- émoussement affectif ;
- retrait social, mauvaise insertion familiale, professionnelle ou scolaire ;
- contact avec l'entourage difficile ;
- apragmatisme (incapacité à initier une activité adaptée aux besoins quotidiens) ;
- discours et comportement désorganisés. [14]

Enfin, il faut rappeler que les formes de schizophrénies à début aigu ne représentent qu'une minorité. La majorité prenant des formes progressives et insidieuses comme nous l'avons vu précédemment.

#### 1.5.4. Les troubles graves du comportement.

La dangerosité pour le sujet et pour autrui ainsi que la gravité sociale caractérisent les troubles graves du comportement.

L'ensemble des études internationales [14] s'accorde sur l'existence d'une prédisposition à l'hétéro-agressivité et aux homicides des patients souffrant de troubles mentaux sévères ; ceci est tout particulièrement vérifiée lorsqu'une conduite addictive y est associée. Une étude finlandaise, rapportée par Petijean et al., a d'ailleurs conclu que le risque de perpétrer un acte violent est huit fois supérieure chez les sujets schizophrènes non traités par rapport à la population générale [14]. De plus, il a été observé que la famille ainsi que les proches du sujet sont, en majorité, la cible de ces agressions. Enfin, il a été constaté que les patients schizophrènes sont sur-représentés au sein de la population carcérale : 2 à 3,5 % de

sujets malades contre 1 % dans la population générale. Cependant, il est important de préciser que 80 à 85 % des auteurs d'homicides ne présentent pas de maladie mentale grave [14, 16] . En effet, en Europe, on considère que les patients souffrant de troubles psychotiques, dont deux tiers pâtissant de schizophrénie, sont responsables d'environ 10 % des homicides. Devant tout acte violent, il est donc de rigueur de rechercher une maladie mentale grave. [14, 16]

Les automutilations sont également fréquentes dans la schizophrénie : brûlures, griffures, réouverture de plaies cutanées, arrachage de cheveux, etc. Elles peuvent être sévères et constituer une menace pour le sujet. De même, on observe que le taux de suicide est considérable chez ces patients : 30 à 40 % plus élevé par rapport à la population générale. Ces tentatives d'autolyse sont caractérisées par l'emploi de procédés violents tels que le recours à une arme ou la défenestration ; ceci justifie d'ailleurs le fait qu'elles aboutissent dans 10 à 15 % des cas contre 2 % dans la population générale. [14, 16]

Ces passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs peuvent être favorisés par les hallucinations verbales perçues par le malade. C'est pourquoi, il est indispensable d'évaluer la dangerosité de ce symptôme, de juger de la capacité du sujet à résister aux commandements des voix qu'il entend et de s'assurer que l'échappatoire à ce phénomène ne peut être le suicide. [14, 16]

Enfin, d'autres manifestations peuvent être considérées comme des troubles graves du comportement et doivent attirer l'attention du médecin. Ainsi, des troubles des conduites alimentaires telle que l'anorexie mentale ou certaines phobies sociales comme l'éreutophobie (peur obsédante de rougir en public), la dysmorphophobie (crainte d'être laid ou malformé) ou la nosophobie (peur de contracter une maladie) peuvent faire craindre une évolution vers la schizophrénie. [14, 16]

## 1.6. Les sous-types de la schizophrénie.

Le DSM-IV-TR [17] définit cinq sous-types de la schizophrénie en fonction de la symptomatologie prépondérante au moment de l'évaluation. Il précise qu'un délai d'un an doit être respecté entre la survenue des symptômes de la phase psychotique et la caractérisation du sous-type de l'affection. Cependant, il est à noter que des signes représentatifs de plusieurs sous-types peuvent être présent au sein d'un même tableau clinique.

### 1.6.1. Schizophrénie paranoïde.

Ce sous-type apparaît comme le plus fréquent et débute généralement plus tardivement que les autres formes cliniques. Les symptômes prédominants sont de type productif [17, 18]. En effet, les idées délirantes et les hallucinations, qui sont le plus souvent auditives, constituent les principales caractéristiques de la schizophrénie paranoïde. Les idées délirantes peuvent être multiples, néanmoins, elles s'organisent généralement autour d'un sujet cohérent. Les thèmes les plus souvent rencontrés sont ceux de la persécution ou de la mégalomanie ; des idées délirantes mystiques, de référence ou de jalousie peuvent également s'observer. En ce qui concerne les hallucinations, leur contenu est typiquement raccordé à la nature du thème délirant. De plus, d'autres signes peuvent s'y adjoindre tels que l'anxiété, la colère ou encore une attitude arrogante et méprisante. Les rapports que le sujet entretient avec autrui sont soit d'une intensité extrême soit ont un aspect formel et non naturel. Enfin, il est possible de constater la survenue de gestes suicidaires ou d'actes violents, ceci étant, respectivement, en lien avec les thèmes délirants de persécution et de mégalomanie. [17, 18]

L'ensemble de ces symptômes serait stable dans le temps. De même, il est important de préciser que l'affect et le fonctionnement cognitif semblent relativement préservés chez les patients souffrants de schizophrénie paranoïde. L'évolution est caractérisée par des périodes de rémission plus ou moins complètes, entremêlées de périodes de poussées délirantes [17, 18]. Le traitement par neuroleptiques obtient généralement une réponse satisfaisante. Enfin, ce sous-type de schizophrénie se distingue des autres par son pronostic amplement plus favorable, notamment sur le plan professionnel ainsi que sur la capacité du patient à vivre de manière indépendante. [17, 18]

### 1.6.2. Schizophrénie hébéphrénique.

Ce sous-type peut également être appelé « désorganisé ». Il est caractérisé par une installation insidieuse et précoce, et est généralement diagnostiqué chez les adolescents et les adultes jeunes [17, 18]. On retrouve fréquemment, chez ces patients, une personnalité prémorbide fragile. A l'inverse du sous-type paranoïde, ce sont les symptômes déficitaires ou négatifs qui dominent le tableau clinique de la schizophrénie hébéphrénique. En effet, on observe que la perturbation des affects se trouve au premier plan : émoussement affectif, retrait social, pauvreté affective. De même, un discours ainsi qu'un comportement désorganisés peuvent être constatés. Le discours est incohérent et peut être complété de rires et « d'idioties » n'ayant aucun rapport avec le contenu des paroles. La désorganisation comportementale peut induire de sérieux bouleversements des capacités du sujet pour accomplir des activités de la vie quotidienne telles que la préparation d'un repas ou la prise d'une douche [17, 18]. De plus, d'autres topiques appelés « soft sign » peuvent s'associer aux précédents symptômes. Ils sont caractérisés par des tics, des grimaces et des maniérismes, des postures ou gestes inappropriés, des éclats de rire ou des larmes immotivés, etc. [17, 18]

Le délire est absent ou peu exprimé ; lorsque les idées délirantes et les hallucinations sont présentes, elles sont fragmentaires et ne s'articulent pas autour d'un thème cohérent. En ce qui concerne l'évolution, elle est, en général, continue et sans rémission remarquable. On observe fréquemment une désinsertion socioprofessionnelle ainsi qu'un affaiblissement intellectuel et affectif. Cet état nécessite alors une rapide prise en charge institutionnelle afin de stimuler le patient. La schizophrénie désorganisée étant peu sensible au traitement neuroleptique, son pronostic est souvent défavorable. [17, 18]

### 1.6.3. Schizophrénie catatonique.

Ce sous-type est le plus rare. Il correspond essentiellement à une perturbation psychomotrice importante pouvant aller d'un extrême à l'autre [17, 18, 19]. En effet, un état de stupeur, caractérisé par la perte de toute initiative motrice (repli sur soi, absence de réactions aux stimulations), peut être observé et être brutalement suivi

de conduites impulsives. Les principaux symptômes que peut comporter cette perturbation sont les suivants [17, 18, 19] :

- une immobilité motrice ou catalepsie correspondant à la persistance indéfinie des attitudes imposées aux membres. Le signe de l'oreiller psychique en est un exemple : le malade garde la tête surélevée après le retrait de l'oreiller ;
- une activité motrice excessive n'ayant pas de but apparent et non influencée par les stimulus externes ;
- un négativisme extrême caractérisé par le maintien d'une position rigide, résistante aux essais de mobilisation ;
- une écholalie définie par la répétition pathologique d'un mot ou d'une phrase venant d'être prononcé par une autre personne ;
- une échopraxie correspondant à la reproduction répétée des mouvements d'une autre personne ;
- une posture catatonique se manifestant par la prise volontaire de positions ou de mimiques inappropriées. [17, 18, 19]

Certains épisodes d'excitation catatonique peuvent être violents et nécessitent une surveillance rapprochée du patient afin d'éviter tous risques de blessures, que ce soit envers lui ou envers autrui. Le pronostic vital des patients souffrant de schizophrénie catatonique peut être engagé du fait du refus d'alimentation ou des troubles neurovégétatifs associés (hyperthermie, variations tensionnelles, tachycardie, etc.). [17, 18, 19]

#### 1.6.4. Schizophrénie indifférenciée.

Ce sous-type répond, tout comme les précédents, aux critères généraux de schizophrénie du DSM-IV-TR énoncés dans la chapitre 1.3.1. Cependant, il ne correspond à aucun des sous-types décrits précédemment ou, au contraire, répond

conjointement à plusieurs critères des différentes formes [17]. Dans ce dernier cas, il n'apparaît aucune prédominance nette d'un groupe de symptômes correspondant à un sous-type particulier. On pourra donc observer la présence simultanée d'hallucinations, d'idées délirantes, de symptômes déficitaires, de comportement désorganisé ou catatonique, ou encore de discours désorganisé. [17]

#### 1.6.5. Schizophrénie résiduelle.

On désigne par « schizophrénie résiduelle » le tableau clinique d'un patient ne comportant pas de symptômes productifs apparents, mais ayant comme antécédent au moins un épisode de schizophrénie [17]. La présence de symptômes négatifs ou de deux ou plusieurs symptômes positifs atténués permet de mettre en exergue que la pathologie est toujours existante. Ce sous-type peut caractériser une période de transition, pouvant évoluer vers une rémission complète. Cependant, il peut également perdurer de manière continue durant plusieurs années, et des exacerbations aiguës peuvent survenir durant cette période. [17]

#### 1.7. Les déséquilibres biochimiques de la schizophrénie.

Actuellement, le diagnostic de schizophrénie ne peut être confirmé ou infirmé aux moyens d'examens objectifs biologique ou radiologique. Néanmoins, depuis de nombreuses années, des marqueurs biologiques sont soupçonnés d'être impliqués dans la survenue de la schizophrénie [22]. L'hypothèse dopaminergique reste la mieux étayée. Cependant, nous verrons qu'elle ne peut expliquer, à elle seule, la diversité symptomatologique observée dans cette pathologie. En effet, de nombreuses études incriminent d'autres neurotransmetteurs et laissent donc émerger de nouvelles modélisations.

### 1.7.1. Hypothèse dopaminergique.

Avant de développer ce chapitre, il semble important de rappeler que la dopamine est un composé de la famille des catécholamines qui agit essentiellement comme neuromédiateur au sein du système nerveux central [21]. Sa synthèse se fait à partir de la L-Tyrosine dans la partie pré-synaptique du neurone. La tyrosine hydroxylase transforme cet acide aminé en L-DOPA (appelé également L-3,4-dihydroxyphénylalanine). Cette dernière subit alors l'action de la DOPA décarboxylase (DDC) pour obtenir la dopamine. Celle-ci sera libérée dans la synapse et se fixera sur les récepteurs dopaminergiques pré ou post-synaptiques. La dopamine est ensuite métabolisée soit par l'action de la MonoAmine Oxydase (MAO) et de l'Aldéhyde Deshydrogénase (AD) en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC), soit par l'action de la Catéchol-O-MéthylTranférase (COMT) couplé à la MAO et l'AD en acide homovanillique (HVA) [Figure 2]. Il est à noter que la dopamine constitue également le précurseur pour la synthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline. [21]

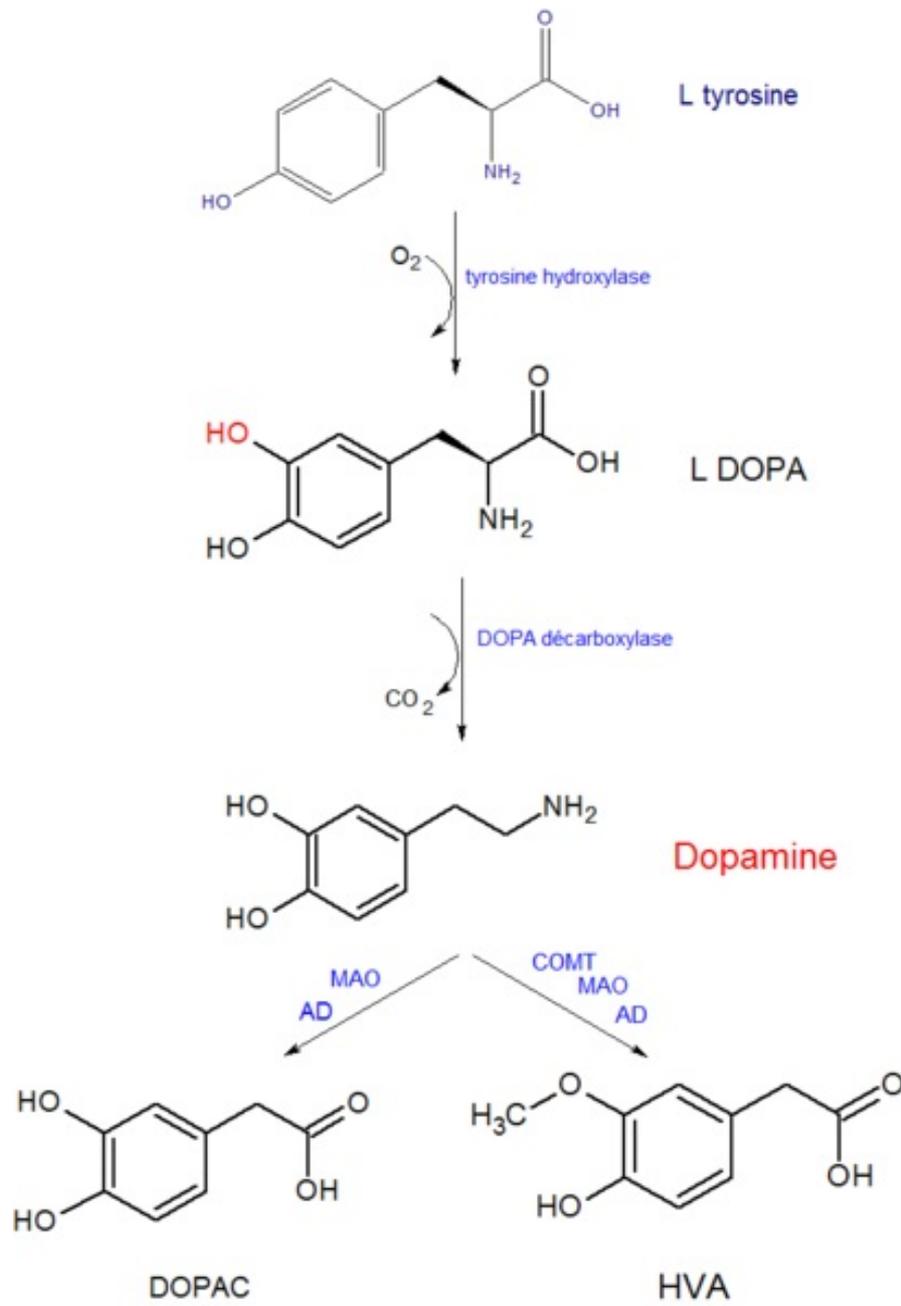


Figure 2 : Voies de synthèse et de catabolisme de la dopamine. [21]

L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système dopaminergique chez le patient schizophrène a été émise suite à plusieurs observations cliniques rapportées par Bonnet-Brilhault et al. [22] :

- Découverte empirique, en 1952, de l'efficacité de la chlorpromazine sur les troubles psychotiques ;
- Connell rend compte, en 1958, que l'administration d'amphétamine (qui favorise la libération de dopamine et de noradrénaline) induit des états délirants aigus ;
- Carlsson et Lindqvist démontrent, en 1963, les propriétés antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine ;
- En 1976, Seeman fait apparaître le lien entre l'activité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub>.

Suite à ces constatations, Weinberger propose l'existence, chez le sujet schizophrène, de modifications de l'équilibre dopaminergique. Lotstra et al. [23] rapportent que cet auteur suggère qu'une hyperactivité dopaminergique sous-corticale serait en lien avec la symptomatologie positive. On rappelle que la région sous-corticale du cerveau est composée :

- des ganglions de la base comprenant le striatum, le pallidum, les noyaux sous-thalamiques ainsi que la substance noire compacte et réticulée ;
- de l'hippocampe et de l'amygdale appartenant, tous deux, au système limbique.

De même, cet auteur émet l'hypothèse que les symptômes déficitaires ainsi que les troubles cognitifs seraient en rapport avec une hypoactivité dopaminergique préfrontale. Notons que le cortex préfrontal correspond à la partie antérieure du cortex du lobe frontal du cerveau. Il est le siège des différentes fonctions cognitives et est notamment constitué du cortex préfrontal dorsolatéral. [23]

Des études ont donc été menées afin de confirmer les propos avancés par cet auteur, celles-ci sont rapportées par Guillin et al. [24]. Afin d'illustrer l'hypothèse d'un hyperfonctionnement dopaminergique sous-corticale, des études utilisant la [<sup>18</sup>F]-

fluoroDOPA (F-DOPA) et l'imagerie par Tomographie à Emission de Positron (TEP) ont été réalisées. L'activité dopaminergique pré-synaptique pourra ainsi être mesurée de manière indirecte. Le principe de cette étude est que la capacité de synthèse de dopamine sera le reflet de l'activité neuronale pré-synaptique. Cette capacité de synthèse de dopamine est mesurable par l'intermédiaire de la capacité de la capture de la F-DOPA. En effet, cette dernière étant un précurseur de la dopamine, sa capture va traduire l'activité de la DOPA décarboxylase pré-synaptique (enzyme métabolisant normalement la DOPA en dopamine [Figure 2]) et donc refléter la capacité de synthèse de dopamine. [24]

Cette étude a été réalisée sur 10 patients schizophrènes et 13 sujets témoins. Les résultats ont révélé qu'il existait une liaison entre une capture importante de la F-DOPA au niveau du striatum et l'intensité des symptômes positifs mesurés par la PANSS. A l'inverse, on observait une corrélation négative entre le niveau de capture de la F-DOPA et les symptômes déficitaires. Les auteurs ont conclu que l'intensité des symptômes positifs était liée à une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques sous-corticaux. [24]

Cependant, comme l'évaluation de la fonction dopaminergique pré-synaptique par l'intermédiaire de la F-DOPA n'est pas directe, des études de déplacement, rapportées par Guillin et al., ont été conduites [24]. Ces dernières permettent d'examiner l'occupation des récepteurs dopaminergiques cérébraux grâce à l'imagerie par TEP. Pour cela, on utilise un radioligand antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> : le [<sup>11</sup>C]-raclopride ; ce dernier entrera en compétition avec la dopamine pour se fixer sur ces récepteurs. Puis, on administre de l'amphétamine qui a la propriété d'augmenter la libération et donc la concentration synaptique de dopamine. Ainsi, on observera une diminution de la liaison du radioligand qui sera le reflet d'une augmentation de la quantité de dopamine libérée. Le but de cette étude était de comparer l'intensité du déplacement du radioligand entre 34 patients schizophrènes répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR et 36 sujets témoins [24]. Les résultats montraient que la réduction de la liaison du radioligand était incontestablement plus importante chez les sujets schizophrènes par rapport aux témoins. Les auteurs ont conclu que le profil de réponse dopaminergique à l'amphétamine étaient différents entre les deux groupes de sujets étudiés. Cette observation démontre l'existence d'une hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie et confirme également les résultats obtenus lors de l'étude

précédente. On observe donc, chez le patient schizophrène, la présence d'une plus grande quantité de dopamine endogène ainsi qu'une occupation plus importante des récepteurs de type D<sub>2</sub> au niveau des synapses sous-corticales. [24]

D'autres études rapportées par Guillin et al. [24] ont également cherché à confirmer la seconde hypothèse de Weinberger relative à une hypoactivité dopaminergique préfrontal qui serait responsable de la symptomatologie négative et des troubles cognitifs. Des chercheurs se sont intéressés aux récepteurs dopaminergiques de type D<sub>1</sub>. A l'aide d'un radioligand ([<sup>11</sup>C]-NNC) et de l'imagerie par TEP, ils ont dénombré ces récepteurs chez 16 patients atteints de schizophrénie et chez 16 sujets témoins. Il s'est avéré qu'il existait, chez les schizophrènes, une augmentation manifeste de la liaison du radioligand dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Cette observation met donc en évidence une sur-représentation des récepteurs de type D<sub>1</sub> dans cette région du cerveau chez ces malades. Les auteurs ont conclu que le nombre augmenté de récepteurs de type D<sub>1</sub> chez les patients schizophrènes traduisait un déficit dopaminergique au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. [24]

En outre, des patients schizophrènes et des sujets témoins ont réalisé un test cognitif impliquant le cortex frontal. Au cours de cette expérience, l'activité dopaminergique et le flux cérébral étaient mesurés. Cette étude a conclu qu'il existait, chez les sujets souffrant de schizophrénie, une hypoactivité frontale corrélée aux symptômes négatifs et aux troubles cognitifs. Celle-ci a été mise en évidence par le fait que le cortex frontal était activé de manière minimale durant le test. [24]

Les résultats de ces différentes études confortent donc les hypothèses émises par Weinberger relatives au fait qu'il peut coexister, dans la schizophrénie, une hyperactivité dopaminergique sous-corticale associée à la symptomatologie productive et une hypoactivité dopaminergique préfrontale responsable des troubles cognitifs et des symptômes déficitaires.

La dopamine intervient dans la régulation de grandes fonctions centrales. On distingue quatre voies dopaminergiques principales [Figure 3] dont deux sont en lien avec les troubles observés dans la schizophrénie [25].

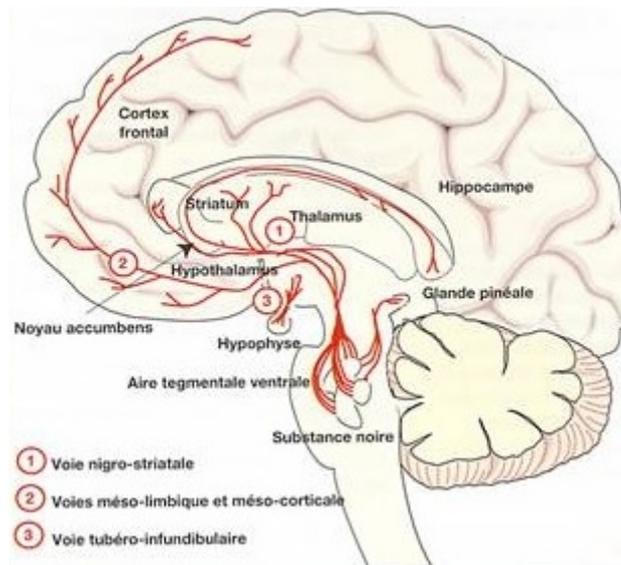


Figure 3 : Les principales voies dopaminergiques centrales. [63]

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques se trouvent principalement au niveau du mésencéphale et secondairement au niveau de l'hypothalamus. Ils se projettent vers les quatre voies détaillées ci-après [25]. Il est à noter que les effets thérapeutiques mais aussi indésirables des médicaments utilisés dans cette affection s'effectuent par l'entremise de ces voies. On discerne donc :

- La voie mésolimbique

Elle permet la communication entre l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale (région A10) et le noyau accumbens et les structures limbiques (amygdale et hippocampe). Cette voie contrôle la motivation et régule la vie émotionnelle [25]. Elle intervient également dans la modulation des perceptions et l'association des actions à leurs conséquences. Elle permet de renforcer les comportements engendrant du plaisir et participe donc au contrôle des processus motivationnels et de récompense. Chez le patient schizophrène, on observe un hyperfonctionnement de cette voie. Ce dernier est alors responsable de l'émergence des symptômes productifs tels que les pensées inappropriées, les idées délirantes et/ou les hallucinations. [25]

- La voie mésocorticale

Elle relie la région A10 du mésencéphale au cortex frontal, dont le gyrus cingulaire et le cortex préfrontal. L'efficacité de cette voie est indispensable aux processus attentionnels ainsi qu'à certaines activités mnésiques [25]. Elle permet également au

sujet de planifier et déclencher des actions. Le rôle de cette voie est donc de favoriser les performances du cortex préfrontal.

On constate une hypoactivité de la voie mésocorticale chez les patients souffrants de schizophrénie. Cet hypofonctionnement serait donc à l'origine des troubles cognitifs et des symptômes déficitaires observés au cours de la schizophrénie. [25]

- La voie nigrostriée

La région A9 de la substance noire *pars compacta* est reliée au striatum dorsal, composé du noyau caudé et du putamen, par le système nigrostrié. Ce dernier est impliqué dans le contrôle de la motricité [25]. Aucun dysfonctionnement au sein de cette voie n'a été, à l'heure actuelle, constaté chez le patient. Cependant, certains médicaments utilisés pour traiter cette pathologie peuvent perturber ce système ; ce point sera développé au sein de la partie 2, chapitre 2.4. Enfin, on peut préciser qu'une perte neuronale au niveau de cette voie engendre une maladie de Parkinson.

- La voie tubéro-infundibulaire

Elle relie le noyau arqué de l'hypothalamus (région A12 du diencephale) à l'hypophyse. A ce niveau, la dopamine exerce un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. Chez le patient schizophrène, la modification d'activité de cette voie n'a, pour l'instant, pas été établie. Cependant, comme pour la voie nigro-striée, certains médicaments employés pour traiter cette affection peuvent troubler ce système ; ce point sera également détaillé au sein de la partie 2, chapitre 2.4. [25]

### 1.7.2. Hypothèse glutamatergique.

Actuellement, les chercheurs explorent d'autres systèmes de neurotransmetteurs qui pourraient être impliqués dans le développement d'une schizophrénie. C'est ainsi que l'hypothèse d'un hypofonctionnement glutamatergique a été avancé. Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur ubiquitaire dans le système nerveux central. Une fois libéré dans la synapse, il va se fixer sur des récepteurs couplés à une protéine G ou sur des récepteurs canaux. Ces derniers sont les plus étudiés dans la pathologie psychiatrique. Ils comprennent, notamment, les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-aspartate) et les récepteurs non-NMDA ou AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4 isoxazole Propionic Acid). [22] Ces récepteurs

jouent un rôle dans l'apprentissage, la mémorisation et le traitement de l'information. La principale difficulté d'étude du système glutamatergique résulte de son caractère ubiquitaire et donc de son organisation anatomique non localisée. Cependant, il a été observé que la densité des récepteurs au glutamate était plus importante au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe. [23]

L'hypothèse d'un hypofonctionnement du système glutamatergique chez le patient schizophrène a été émise suite à l'observation des effets d'un antagoniste des récepteurs NMDA : la kétamine [26]. En effet, cet anesthésique induit, chez le sujet sain, des symptômes productifs et déficitaires ainsi que des perturbations cognitives. De même, chez le patient atteint de schizophrénie, cette molécule exalte ces symptômes qui apparaissent comme similaires à ceux présentés par le patient lors d'un de ses épisodes psychotiques. Il a été observé que la kétamine induisait une augmentation de la libération de dopamine au niveau sous-corticale ainsi qu'une perturbation de cette libération au sein du cortex préfrontal. L'émergence de ces signes a donc été attribuée au fait que les récepteurs NMDA jouent un rôle dans la régulation de la libération de la dopamine [26]. Ainsi, leur blocage conduit à un trouble de la transmission dopaminergique sous-corticale et corticale. On observe alors les anomalies de la fonction dopaminergique précédemment constatées chez le patient schizophrène, à savoir : une hyperactivité mésolimbique et une baisse de l'activité préfrontale. Différentes études, rapportées par Mechri et al. [26], ont permis de confirmer cette hypothèse glutamatergique en mettant en évidence chez le malade schizophrène :

- une faible concentration en glutamate et aspartate (acides aminés excitateurs) au niveau du liquide céphalo-rachidien ;
  - l'imagerie cérébrale fonctionnelle a révélé une faible consommation de glucose par les structures où la densité en récepteurs glutamatergiques est importante, ce qui traduit une moindre activité de ces régions ;
  - les études post mortem anatomo-pathologiques ont indiqué une baisse de la densité en récepteurs glutamatergiques au sein du tissu cérébral.
- [26]

Dans le but d'expliquer le rôle du système glutamatergique dans la survenue des troubles schizophréniques, plusieurs théories ont été formulées. La première s'appuie sur le fait que le glutamate contrôle la libération de dopamine au niveau de

différentes structures cérébrales [23]. Lors du développement cérébral, un mécanisme excitotoxique induirait une altération des récepteurs NMDA conduisant ainsi à un manque de stimulation glutamatergique. Ce dernier pourrait alors engendrer une hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques post-synaptique au niveau mésolimbique ou augmenter la libération de dopamine dans la synapse. De même, cet hypofonctionnement glutamatergique pourrait induire une hypoactivité dopaminergique de la région mésocorticale. Ainsi, cette hypothèse rejoint la théorie dopaminergique suggérant l'existence d'une hyperréactivité dopaminergique ou d'une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques sous-corticaux à l'origine de la symptomatologie productive [23]. Il en est de même pour l'hypoactivité de la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal et l'émergence de symptômes déficitaires.

La seconde hypothèse suggère qu'il existe une accumulation de molécules endogènes antagonistes des récepteurs NMDA telles que le neuropeptide N-acétylaspartylglutamate ou l'acide kynurénique. Ceci provoquerait donc un hypofonctionnement de ces récepteurs, induisant une accumulation de glutamate au niveau synaptique. Cette dernière entraînerait alors une hyperactivité des récepteurs AMPA et serait à l'origine de la symptomatologie. [23]

Cependant, à l'heure actuelle, ces différentes hypothèses ne sont pas validées. La question d'une baisse de l'activité des récepteurs NMDA ainsi que son origine est toujours d'actualité. Il pourrait s'agir, comme nous l'avons vu, d'un dysfonctionnement de ces récepteurs, d'une accumulation d'agents chimiques les perturbant ou encore d'un déficit en glutamate.

### 1.7.3. Hypothèse sérotoninergique.

Le lysergamide (LSD) est connu pour sa capacité à perturber la transmission sérotoninergique. C'est une molécule ayant une structure proche de celle de la sérotonine et capable d'induire des troubles équivalents à ceux observés dans la schizophrénie : hallucinations, troubles de la pensée, troubles de l'attention et de la concentration, dépersonnalisations, etc. [22] Cette observation est à l'origine de l'hypothèse d'un dysfonctionnement sérotoninergique au cours de la pathologie schizophrénique. La théorie la plus probable serait l'existence d'un déséquilibre sérotoninergique cortico-sous-cortical. Les résultats de diverses études rapportées

par Bonnet-Brilhault et al. [22] évaluant, notamment, la densité des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> entre sujet sains et sujets malades, ont étayé cette hypothèse. En effet, chez le patient schizophrène, on constatait une baisse de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> préfrontaux ainsi qu'une diminution du taux du principal métabolite de la sérotonine (l'acide 5-Hydroxy-indole-acétique ou 5-HIAA) dans le liquide céphalo-rachidien. Cette observation révélerait un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal responsable de la symptomatologie déficitaire [22]. De même, l'augmentation de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> observée au niveau du système limbique ainsi que l'effet psychomimétique des agonistes sérotoninergiques seraient en faveur d'un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical. Ce dernier entraînerait l'apparition de symptômes productifs. Cependant, il semble important de préciser que d'autres études ont contredit ces résultats. [22]

Actuellement, nos connaissances ne permettent pas de préciser si ces perturbations sérotoninergiques sont une cause ou une conséquence du dysfonctionnement dopaminergique : ces deux systèmes interagissent de façon intime.

Nous avons donc vu que l'hypothèse initiale d'un simple dysfonctionnement du système dopaminergique paraît insuffisante. Cette théorie cède sa place à de nouveaux modèles où s'associent, en interaction avec le système dopaminergique, d'autres neuromédiateurs.

#### 1.7.4. Modèle intégré de Laruelle.

Lotstra et al. [23 ] rapportent que Laruelle et al. ont suggéré un modèle intégré de la schizophrénie réunissant le modèle neurodéveloppemental, les hypothèses dopaminergique et glutamatergique ainsi que l'impact du stress à l'adolescence.

Nous avons vu, au sein du chapitre 1.1.3, qu'il existe un modèle stress-vulnérabilité correspondant au fait qu'un symptôme puisse survenir chez un sujet prédisposé, suite à la rencontre d'un agent stressueur qu'il ne peut affronter. Ce modèle est complété par l'hypothèse neurodéveloppementale. Cette dernière considère que la schizophrénie correspond au reflet d'un bouleversement du neurodéveloppement, engendrant des anomalies précoces de la maturation du système nerveux central ainsi que des changements progressifs de celui-ci.

L'observation de divers désordres neurologiques, chez le patient schizophrène, est à l'origine du développement de cette théorie [27, 28]. En effet, des perturbations des processus de myélinisation ont été constatées. De même, il a été établi que l'élimination des connexions synaptiques était altérée : des connexions normalement conservées ont été perdues (notamment au niveau préfrontal), tandis que d'autres ont été maintenues voir augmentées alors qu'elles auraient du être éliminées. Ces irrégularités du développement cérébral résulteraient de l'interaction entre les deux points suivants :

- des anomalies génétiques touchant principalement les gènes codant pour le développement et l'organisation des cellules du système nerveux central entre-elles ;
- des facteurs infectieux, nutritionnels, obstétricaux (détaillées au sein du chapitre 1.1.3). [27, 28]

Ainsi, selon cette hypothèse neurodéveloppementale, les altérations du système nerveux central induiraient une vulnérabilité biologique de ce dernier. Elles émaneraient d'anomalies génétiques complexes associés à des cofacteurs précoces [23]. Cette vulnérabilité se traduirait par des dysfonctionnements des systèmes dopaminergique et glutamatergique responsables de la symptomatologie schizophrénique. On peut d'ailleurs préciser que pour Laruelle et al. ces deux systèmes interagiraient de manière complexe. En effet, la présence d'antagonistes aux récepteurs NMDA induiraient un dysfonctionnement synaptique au niveau du cortex préfrontal. Ce dernier serait alors à l'origine de l'hyperdopaminergie mésolimbique. Dans le même temps, cette perturbation dopaminergique détruirait les connexions synaptiques et donc aggraverait l'altération du système glutamatergique. [23]

La schizophrénie, replacée dans un contexte global, correspondrait donc à une maladie neurodéveloppementale progressive, combinant un terrain génétique et des facteurs environnementaux, touchant les systèmes de neurotransmission dopaminergique et glutamatergique. Pour autant, à ce jour, l'étiologie exacte de cette pathologie demeure indéterminée.

La première partie de cet exposé montre que la schizophrénie correspond à la psychose la plus répandue chez l'adulte. Elle apparaît comme une pathologie complexe, présentant une importante hétérogénéité clinique ; ce qui peut expliquer l'absence de définition consensuelle. De nombreux auteurs tels que Bleuler ou Schneider, ont décrit les symptômes observés chez le patient schizophrène. Cependant, les divergences internationales touchant les diagnostics psychiatriques ont remis en question ces descriptions. C'est pourquoi différentes approches de la clinique des troubles psychiatriques ont émergé. L'approche critériologique s'est développée dans le but d'homogénéiser les pratiques entre professionnels, de cerner les symptômes les plus spécifiques de la schizophrénie. Le DSM-IV-TR ainsi que la CIM-10 semblent avoir atteint ces objectifs ; ils constituent, actuellement, les outils de référence. L'approche dimensionnelle, quant à elle, rend compte de l'hétérogénéité de la maladie en mettant en évidence les différentes dimensions sous-jacentes à la symptomatologie schizophrénique. La dichotomie positive/négative, relative aux symptômes productifs et déficitaires observés chez le patient schizophrène, a d'ailleurs été validée par la majorité des auteurs.

Ensuite, nous avons vu que le diagnostic de schizophrénie devait être établi le plus précocement possible afin d'orienter favorablement le pronostic et l'évolution de la pathologie. En parallèle, nous avons constaté qu'il existait différentes formes de début de la maladie, compliquant alors le diagnostic du fait de la diversité et de la non spécificité des prodromes.

Enfin, nous avons mis en évidence l'existence de déséquilibres biologiques touchant différents systèmes de neurotransmetteurs. Plusieurs hypothèses ont été émises, les résultats des études seraient en faveur d'une hyperactivité dopaminergique sous-corticale, d'une hypoactivité dopaminergique préfrontale et d'un hypofonctionnement du système glutamatergique. Concernant l'étiologie exacte de la pathologie, elle n'est, à ce jour, pas clairement identifiée. La maladie serait multifactorielle. Il s'agirait d'une combinaison entre facteurs environnementaux et composante génétique. Selon Laruelle, ces perturbations induiraient des anomalies du neurodéveloppement. Ces dernières seraient à l'origine des dysfonctionnements des systèmes de neurotransmission et induiraient alors la symptomatologie observée chez le patient schizophrène.

Nous allons maintenant aborder le thème de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie.

---

## **PARTIE 2**

# **Pharmacologie des neuroleptiques et prise en charge thérapeutique des patients.**

---

Comme nous l'avons vu pour le diagnostic, le traitement doit être initié le plus précocement possible ; ceci afin d'orienter favorablement le pronostic. Le traitement de cette pathologie ne peut se restreindre à l'emploi d'une seule méthode thérapeutique. L'usage des psychotropes est combiné à des mesures non pharmacologiques [12]. On parle de traitement pharmaco-psycho-social. Les neuroleptiques constituant un traitement de choix, il semble indispensable de présenter les différentes molécules existantes ainsi que leurs mécanismes d'action. De même, nous développerons les intérêts qu'apportent le choix des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels. Puis, nous accorderons une place importante aux thérapies cognitivo-comportementales, qui semblent essentielles au patient en complément de son traitement médicamenteux. Enfin, nous évoquerons l'importance du suivi du patient ainsi que la place du pharmacien dans celui-ci.

La prise en charge thérapeutique est personnalisée pour chaque patient en fonction des contextes social, clinique et biologique de ce dernier. Le guide médecin [12], établi par la HAS et déjà mentionné au sein de la partie 1 chapitre 1.4.1., présente les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique des patients souffrants de schizophrénie :

- prise en charge complète du patient ;
- réduction voir élimination des symptômes ;
- prévention des rechutes ;
- mise en place de mesures psychoéducatives pour le malade et/ou son entourage ;
- aider le patient à se rendre compte de son affection et à consentir à son traitement ;
- favoriser l'autonomie et la qualité de vie du patient en entretenant ses capacités cognitives et d'adaptation ;
- soutien de l'entourage ;
- mise en place d'éventuelles mesures de protection selon le patient. [12]

Le patient est pris en charge par une équipe pluridisciplinaire constituée, entre autres, d'un psychiatre, d'un médecin traitant, d'un psychologue, d'un infirmier,

d'assistants sociaux et du pharmacien. Un soignant référent qui est, en général, le psychiatre, coordonne la stratégie thérapeutique. Le malade ainsi que son entourage reçoivent régulièrement une information intelligible [12].

La reconnaissance (au sens diagnostique du terme) de l'acte ou passage à l'acte schizophrénique s'impose en urgence dans le cadre de la dangerosité du patient pour lui-même et/ou pour les autres. Elle peut déboucher, comme tout premier acte thérapeutique, par une demande d'hospitalisation en urgence ; parfois dans un domaine non plus seulement médical mais aussi médico-légal. Elle engage alors la responsabilité des différents intervenants et donc également celle du pharmacien. Ces démarches d'hospitalisation sans consentement se composent des hospitalisations à la demande d'un tiers et des hospitalisations d'office. Il est donc fondamental, sans se substituer au médecin, de repérer des signes inquiétants afin de pouvoir donner l'alerte aux personnes médicalement compétentes. Il est également important de connaître, à minima, les différentes modalités médico-légales et administratives d'hospitalisation de ce type de patient, dans le cadre de l'urgence non programmée. C'est pourquoi, je me permet de les détailler en annexe à titre informatif (nul n'étant sensé ignorer la loi...) [Annexe 2]. Cependant, lorsqu'aucune situation à risque pour le patient ou son entourage n'est détectée, on préférera, autant que possible, une prise en charge ambulatoire.

## 2.1. Classifications des neuroleptiques.

Jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la prise en charge de l'agitation des malades mentaux comprenait la contention physique et l'administration de sédatifs ou d'hypnotiques tels que les barbituriques ou le bromure [29]. Cependant, ces méthodes ne présentaient aucune efficacité vis-à-vis des symptômes psychotiques. C'est en 1952 que Laborit et al. ont constaté qu'une phénothiazine, la chlorpromazine (Largactil®), induisait un effet psychique de « désintéressement ». Cette découverte faisait suite à l'utilisation de ce médicament comme anesthésique en association avec d'autres molécules. La même année, les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine sont énoncées par Delay et Deniker. Dès les premières utilisations de la chlorpromazine, les chercheurs se sont aperçus qu'à l'atténuation de l'agitation et des troubles aigus du patient s'ajoutait une amélioration de la communication avec le malade. C'est ainsi, qu'en 1954, la confirmation de

l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques est annoncée. En parallèle, leurs effets indésirables sont également mis en évidence. [29]

Delay et Deniker font apparaître le terme « neuroleptique » en 1955. Il provient du grec « neuron » (nerf) et « leptos » (qui saisit). Cette dénomination est relative au principal effet indésirable des neuroleptiques, à savoir le syndrome extra-pyramidal. Afin de valoriser l'effet thérapeutique de ces molécules, on parle également d'antipsychotiques. Les psychoses constituent l'indication principale des neuroleptiques. Ces médicaments appartiennent à la famille des psychotropes et sont au centre de la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie. Ils permettent le traitement de la phase aiguë mais aussi la prévention des rechutes.

Depuis 1957, de nombreuses structures chimiques à l'origine des composés neuroleptiques n'ont cessé de se développer. Il est possible de classer ces médicaments soit en fonction de leurs effets cliniques soit selon leurs structures chimiques. [29, 30]

#### 2.1.1. Selon les effets cliniques.

On distingue plusieurs classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques. Nous allons, ici, nous intéresser aux trois principales.

- Classification de Lambert et Revol – 1960.

Selon un axe horizontal, les auteurs ont mis en opposition l'effet sédatif et l'effet incisif des neuroleptiques [Figure 4]. On entend par « effet sédatif » l'aptitude d'une molécule à réduire l'angoisse, la tension nerveuse, l'agitation du sujet. Cet effet est, en général, recherché en période de crise. Il s'accompagne de manifestations neurovégétatives comme l'hypotension orthostatique, l'asthénie ou encore la somnolence. L'« effet incisif » correspond, quant à lui, à la capacité du médicament à diminuer les productions délirantes et hallucinatoires. Il s'assortit d'effets indésirables extra-pyramidaux. [29, 30]

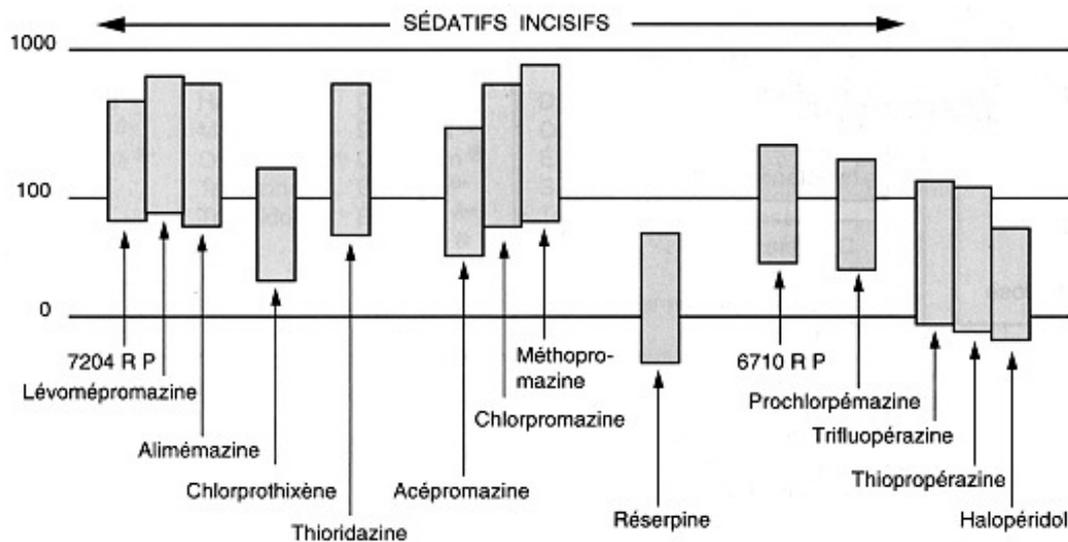


Figure 4 : Classification psychopharmacologique et clinique des neuroleptiques selon un axe horizontal, d'après Lambert et Revol. [30]

Selon cette classification, l'extrémité gauche regroupe les substances présentant un effet sédatif majoritaire telles que le cyamémazine (Tercian®) ; tandis que le pôle droit rassemble les médicaments ayant un effet incisif prédominant comme l'halopéridol (Haldol®). Entre ces deux bornes, les auteurs ont classé les neuroleptiques possédant ces deux caractéristiques en fonction de la prévalence de l'une ou de l'autre. Ainsi, plus une molécule est susceptible d'induire des effets antipsychotiques (ou incisifs), moins elle sera sédatrice, et inversement. [29, 30]

Le principal intérêt de cette classification est de déterminer les indications privilégiées des neuroleptiques. Elle constitue la base de la combinaison d'un neuroleptique sédatif à un neuroleptique incisif, mise en place pour le traitement des états psychotiques aigus où agitation et délire sont associés.

- Classification de Delay et Deniker – 1961.

Ces auteurs ont établi un histogramme où sont représentés, pour chaque molécule, trois types d'action thérapeutique reliés à des groupes d'effets indésirables [Figure 5]. Ainsi, on trouve l'action sédatrice, agissant sur l'excitation, en lien avec des effets secondaires végétatifs et de la somnolence. L'action sur le délire et les hallucinations (appelée également « action réductrice ») est associée à de l'asthénie et de l'akinésie. Enfin, l'action sur l'inertie psychotique est assortie de manifestations hyperkinétiques ou d'akathisie. [29, 30]

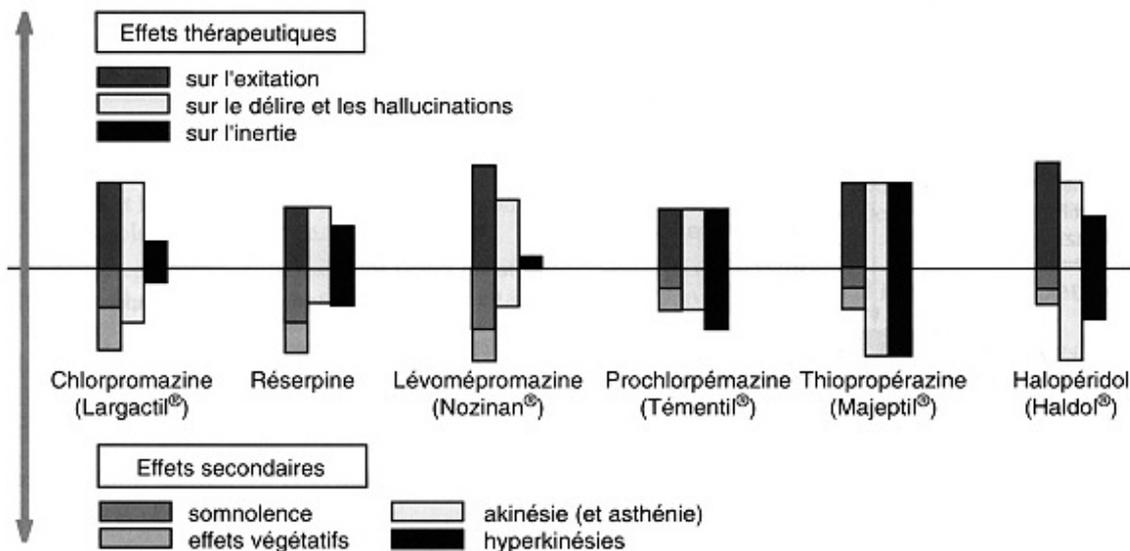


Figure 5 : Histogramme reliant les effets thérapeutiques et les effets secondaires pour chaque neuroleptique selon Delay et Deniker. [30]

En outre, il est important de préciser que Delay et Deniker sont à l'origine de la description des caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques. On peut observer que cette définition inclut les effets indésirables de ces médicaments. Ils ont établi cinq critères relatifs aux neuroleptiques [29] :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice, caractérisé notamment par une hypersomnie ou encore par une baisse de l'activité locomotrice spontanée ou provoquée ;
- efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation, se manifestant par la sédation des états maniaques et agressifs ;
- réduction progressive des troubles psychotiques aigus ou chroniques (action sur le délire et les hallucinations) ;
- production de symptômes extra-pyramidaux (akinésie, hypertonie, dyskinésie, etc.) et végétatifs (troubles de la régulation thermique, hypotension orthostatique, hyperhidrose, etc.) ;
- effets sous-corticaux prédominants. [29]

- Classification de Deniker et Ginestet – 1971.

Les auteurs ont mis en opposition, selon un axe vertical, l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur des neuroleptiques [Figure 6]. Ce dernier correspond à la capacité du médicament à réduire le repli engendré par les idées délirantes, à favoriser la reprise du contact avec autrui. Il équivaut à l'action sur l'inertie psychotique décrit par Delay et Deniker. Cette classification ordonne les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle désinhibiteur [29, 30].

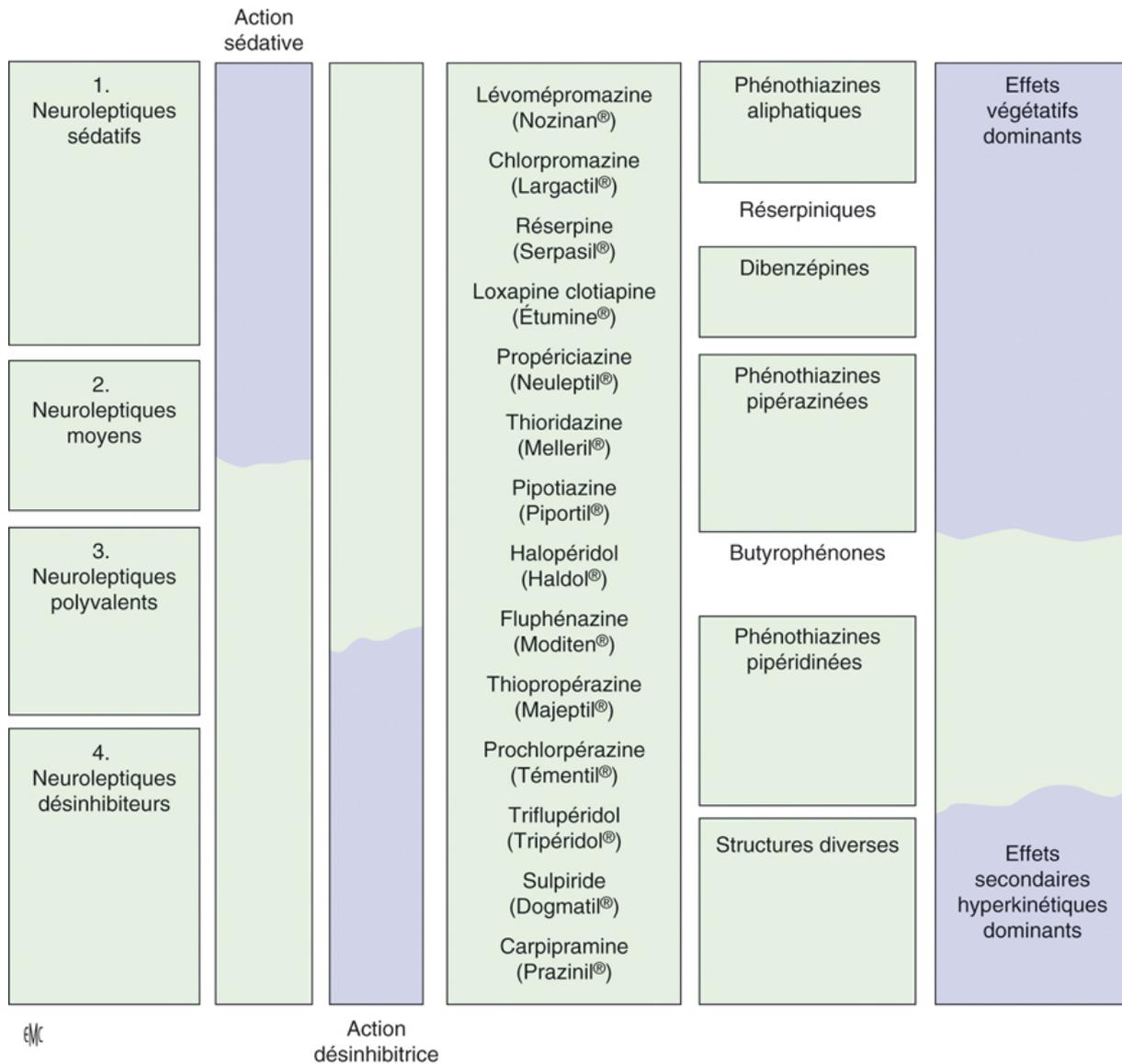


Figure 6 : Classification clinique des neuroleptiques en quatre catégories selon un axe vertical, d'après Deniker et Ginestet. [29]

Cette classification permet ainsi de discerner quatre catégories de neuroleptiques :

- les sédatifs tels que la chlorpromazine (Largactil®), présentant d'importants effets indésirables végétatifs ;
- les moyens comme la propériciazine (Neuleptil®), possédant des effets thérapeutiques et secondaires modérés ;
- les polyvalents tels que l'halopéridol (Haldol®) ou le pipotiazine (Piportil®) qui peuvent être considérés comme les molécules les plus intéressantes du fait de leurs effets multiples : action sédatrice, action réductrice et action désinhibitrice ;
- les désinhibiteurs comme le sulpiride (Dogmatil®), induisant des effets secondaires neurologiques. [29, 30]

De ces deux dernières classifications découlent la triade des effets cliniques des neuroleptiques composée :

- d'une action sédatrice ;
- d'une action anti-productive ou « réductrice » ;
- d'une action désinhibitrice ou anti-déficitaire. [30]

Il est important de préciser que les effets cliniques des neuroleptiques classiques apparaissent de manière chronologique au cours du temps. La sédation est le premier effet clinique à se manifester et est souvent recherchée en période de crise. Les effets anti-productifs émergent secondairement, à la suite de plusieurs jours ou semaines de traitement. Quant aux effets anti-déficitaires, ils apparaissent plus tardivement. [30]

Il existe d'autres classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques dont celle de Petit et Colonna rapportée par Kapsambelis et al. [30] introduisant la notion de posologie. Ces auteurs distinguent les neuroleptiques monopolaires et les neuroleptiques bipolaires. Ils désignent par « monopolaires » les molécules présentant des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie employée ; le cyamémazine (Tercian®) constitue par exemple un neuroleptique monopolaire. Les « bipolaires » correspondent, quant à eux, à des médicaments possédant des propriétés désinhibitrices à faible dose ; tandis qu'à forte dose ils sont sédatifs et réducteurs. L'halopéridol (Haldol®) ou encore le pipotiazine (Piportil®)

constituent des exemples de neuroleptiques bipolaires. Enfin, on peut remarquer que ces différentes classifications, de part leur ancienneté, n'intègrent pas les antipsychotiques les plus récents. [29, 30]

### 2.1.2. Selon la structure chimique.

A partir de la structure chimique des neuroleptiques, il est possible de distinguer plusieurs classes pharmacologiques. Le fait que les effets cliniques d'un neuroleptique résultent de sa structure chimique et de son affinité pour un ou plusieurs récepteurs justifie le bien-fondé de cette répartition [29]. En effet, on observe que certaines caractéristiques sont partagées par les médicaments appartenant à une classe chimique donnée. Néanmoins, les effets thérapeutiques d'un médicament ne peuvent être déduits avec certitude de sa structure chimique.

Les neuroleptiques présentent, en commun, une structure complexe. Cette dernière est composée de plusieurs cycles substitués par des chaînes latérales de nature variable [29]. Cette classification permet de différencier les neuroleptiques dits « de première génération » des neuroleptiques de « seconde génération ».

Parmi les neuroleptiques de première génération, on discerne quatre classes importantes de molécules :

- Les phénothiazines.

Elles sont constituées de deux noyaux benzéniques reliés par l'intermédiaire d'un atome d'azote et d'un atome de soufre ; l'ensemble forme donc un noyau tricyclique. Ce dernier est substitué par deux chaînes latérales nommées R et R' au sein de la figure 7. La chaîne R' est, en général, formée d'un halogène (fluor, chlore, brome, iode, astate). Le passage de la barrière hémato-encéphalique ainsi que l'activité antipsychotique seraient, en partie, permis par ce constituant. La chaîne R est, quant à elle, reliée à l'azote du noyau central et trois liaisons carbone-carbone séparent cet azote phénothiazidique de l'azote latéral. [29]

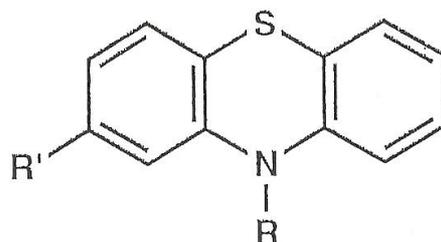


Figure 7 : Structure générale d'une phénothiazine. [31]

Il est possible d'isoler trois sous-classes de phénothiazines en fonction de la nature de la chaîne latérale R. L'affinité de la substance pour les récepteurs à l'histamine, à la noradrénaline et à l'acétylcholine peut être appréciée par la structure de cette chaîne. De plus, cette dernière joue également un rôle dans l'activité antipsychotique du médicament.

La chaîne R peut être aliphatique telle que pour la chlorpromazine (Largactil®) [Figure 8] ou le cyamémazine (Tercian®) [Figure 9]. Pour ce type de phénothiazine, l'effet est surtout sédatif. De plus, ces molécules agissent sur les récepteurs alpha-1-adrénergiques, induisant d'importants effets indésirables neurovégétatifs. [29]

R' = Cl

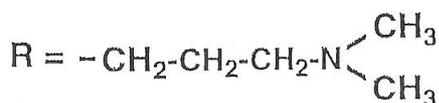


Figure 8 : Chaînes latérales de la chlorpromazine (Largactil®). [31]

R' = -CN

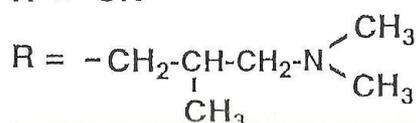


Figure 9 : Chaînes latérales du cyamémazine (Tercian®). [31]

Lorsque l'atome d'azote de la chaîne latérale R est inclus dans une pipérazine, on parle de phénothiazines pipérazinées comme la fluphénazine (Modécate®) [Figure 10]. Concernant ces molécules, les effets antiproduitifs sont prépondérants et sont associés à des effets indésirables extra-pyramidaux.

R' = -CF<sub>3</sub>



Figure 10 : Chaînes latérales de la fluphénazine (Modécate®). [31]

Enfin, l'inclusion de l'atome d'azote de la chaîne latérale R au sein d'une pipéridine conduit à la sous-classe des phénothiazines pipéridinées dont la pipotiazine (Piportil®) fait partie [Figure 11]. Le cycle pipéridine étant moins métabolisé que le cycle pipérazine, les effets indésirables extra-pyramidaux sont moins fréquents. De plus, ces molécules présentent une activité anxiolytique importante. [29]

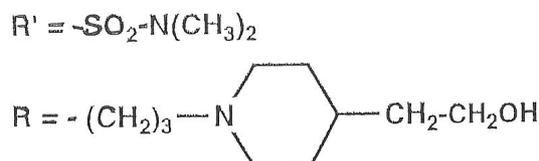


Figure 11 : Chaînes latérales du pipotiazine (Piportil®). [31]

- Les thioxanthènes.

Elles possèdent une structure tricyclique et sont obtenues suite à des modifications du noyau central des phénothiazines. En effet, l'atome d'azote phénothiazidique est remplacé par un chaînon carboné. Les deux chaînes latérales R et R' sont toujours présentes. De même, un halogène est retrouvé au niveau de la chaîne R' [Figure 12]. Les molécules de flupentixol (Fluanxol®) et de zuclopenthixol (Clopixol®) [Figure 13] se caractérisent par une chaîne latérale R composée d'une pipérazine. [29]

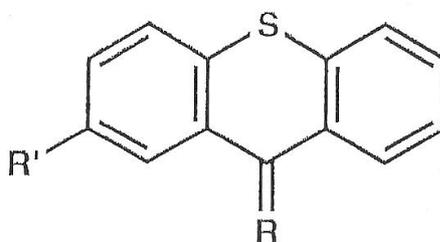


Figure 12 : Structure générale d'une thioxanthène. [31]

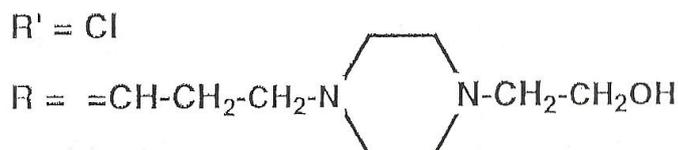


Figure 13 : Chaînes latérales du zuclopenthixol (Clopixol®). [31]

- Les butyrophénones.

Elles sont formées d'un cycle benzénique associé à un atome de fluor et à une chaîne latérale [Figure 14]. Cette dernière peut être constituée d'une pipéridine telle que dans la molécule d'halopéridol (Haldol®) [Figure 15] ou de dropéridol (Droleptan®). Ces substances présentent des propriétés antiproductives très marquées. [29]

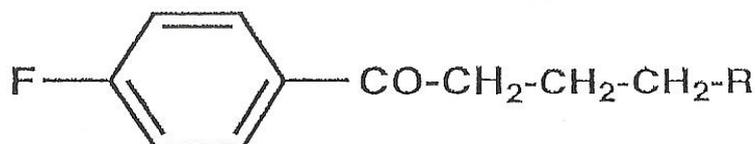


Figure 14 : Structure générale d'une butyrophénone. [31]

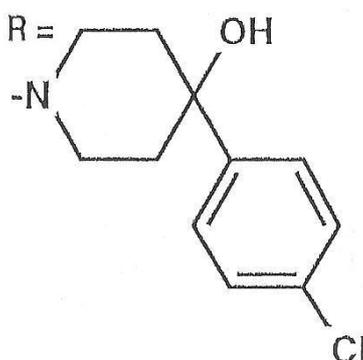


Figure 15 : Substituant R de la chaîne latérale de l'halopéridol (Haldol®). [31]

Par extension des butyrophénones, on obtient les diphénylbutylpipéridines comme le penfluridol (Semap®) [Figure 16]. Elles sont composées de deux cycles benzéniques, chacun étant relié à un atome de fluor. Ces cycles sont associés à une chaîne carbonée, elle-même substituée par un composé formé d'une pipéridine. Ces substances sont caractérisées par une affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs dopaminergiques de type D2. Ils présentent, tout comme les butyrophénones pipéridinées, une activité anti-productive importante. [29]

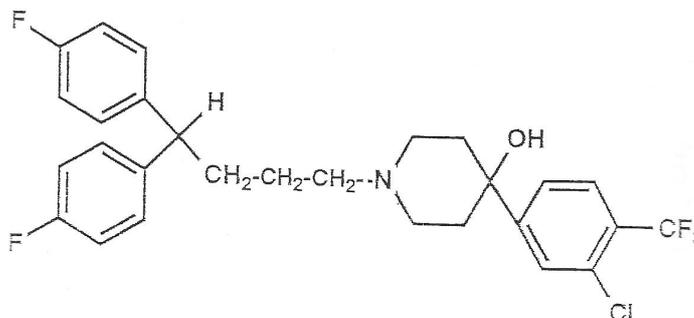


Figure 16 : Structure chimique du penfluridol (Semap®). [31]

- Les benzamides.

Ces composés ont été découverts à partir d'un antiémétique qui leur est structurellement apparenté : le métoclopramide (Primperan®). Ils sont constitués d'un cycle benzénique substitué par différents groupements. Une pyrrolidine est souvent présente en tant que substituant. Le sulpiride (Dogmatil®) est le chef de file de cette classe de neuroleptique [Figure 17]. A faible posologie, ces substances possèdent des propriétés anti-déficitaires ; tandis qu'à plus forte dose elles présentent des effets anti-productifs. Il est à noter qu'une benzamide, l'amisulpride (Solian®), est considérée comme un antipsychotique atypique. [29]

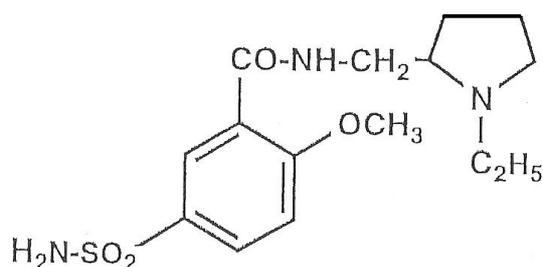


Figure 17 : Structure chimique du sulpiride (Dogmatil®). [31]

- Les dibenzo-oxazépines.

Ces molécules sont caractérisées par une structure proche de celle des phénothiazines. Deux cycles benzéniques sont associés par l'intermédiaire d'un cycle heptagonal où sont intégrés un atome d'azote et un atome d'oxygène. Comme dans la structure des phénothiazines, un halogène vient substitué un cycle benzénique. Enfin, la chaîne latérale, accolée au noyau heptagonal, est constituée d'une pipérazine. La loxapine (Loxapac®) est le chef de file de cette classe [Figure 18]. Lorsqu'elle est employée sur de courtes périodes, elle possède des propriétés sédatives et anxiolytiques. Elle présente une activité anti-productive quand elle est utilisée à long terme. [29]

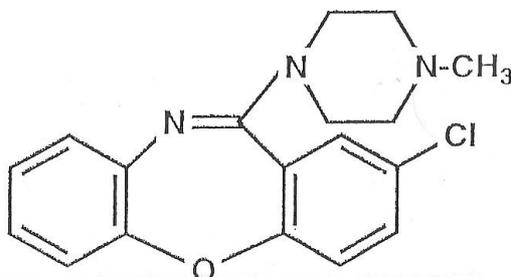


Figure 18 : Structure chimique de la loxapine (Loxapac®). [31]

Nous venons d'exposer les principales classes de neuroleptiques de première génération. Nous allons donc nous intéresser maintenant aux neuroleptiques de seconde génération ou neuroleptiques « atypiques ». Il est possible de distinguer trois classes de molécules :

- Les dibenzodiazépines.

Elles sont caractérisées par une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines. On retrouve deux cycles benzéniques reliés par l'intermédiaire d'un noyau heptagonal. Ce dernier est substitué par une chaîne latérale de longueur variable et composée, généralement, d'une pipérazine. L'olanzapine (Zyprexa®) [Figure 19], la clozapine (Leponex®) [Figure 20] et la quétiapine (Xeroquel®) sont des dibenzodiazépines. Elles possèdent des activités anti-productive et anti-déficitaires, auxquelles s'ajoutent des effets sédatifs ainsi que des effets indésirables métaboliques. Il est à noter que la clozapine a été retirée du marché en 1975 suite à la survenue d'agranulocytose parfois mortelle. Cependant, cette molécule a été réintroduite en 1988 et est indiquée dans le traitement des schizophrénies résistantes. [29]

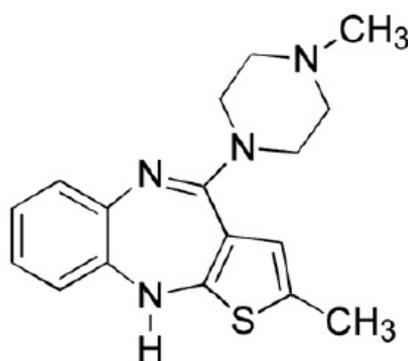


Figure 19 : Structure chimique de l'olanzapine (Zyprexa®). [31]

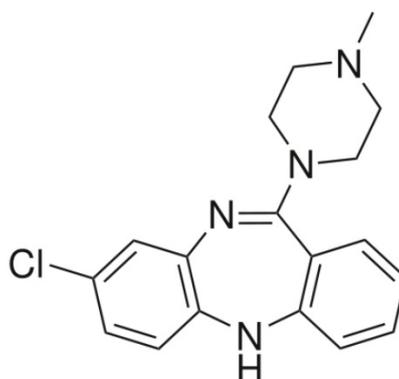


Figure 20 : Structure chimique de la clozapine (Leponex®). [31]

- Les benzisoxazoles.

Elles présentent une structure se rapprochant de celle des butyrophénones. Elles possèdent des effets anti-productifs et anti-déficitaires. Lorsque ces substances sont utilisées à forte dose, des effets indésirables neurologiques peuvent survenir. La rispéridone (Risperdal®) appartient à la classe des benzisoxazoles [Figure 21]. [29]

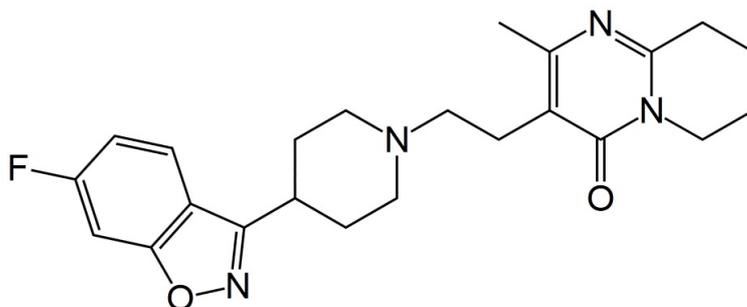


Figure 21 : Structure chimique de la rispéridone (Risperdal®). [31]

- Les quinolinones.

L'aripiprazole (Abilify®) possède une structure proche des diphenylbutylpiperazines. Cette molécule est formée d'un dérivé d'une quinolone relié à un ensemble dichlorophényl-1-pipérazine par l'intermédiaire d'une chaîne butoxy. Cette structure chimique présente un enchaînement différent des autres neuroleptiques atypiques, incluant un atome de carbone supplémentaire. Ce changement dans la formule chimique peut expliquer que l'aripiprazole (Abilify®) présente un mécanisme d'action distinct de celui des autres molécules [Figure 22]. [29]

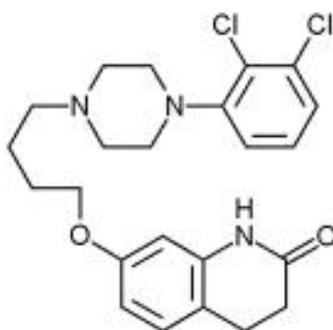


Figure 22 : Structure chimique de l'aripiprazole (Abilify®). [31]

Enfin, il semble important de préciser que l'action prolongée de certains neuroleptiques est liée à leurs structures chimiques. En effet, ces médicaments vont être administrés sous forme de prodrogue. Ces dernières sont obtenues par estérification par un acide gras de type énantate ou décanoate du groupement hydroxyle (-OH) du neuroleptique [29]. Suite à l'injection intramusculaire du produit, la molécule active sera libérée progressivement. La fluphénazine énantate (Moditen AP®), le zuclopenthixol décanoate (Clopixol AP®) ou encore l'halopéridol décanoate (Haldol Décanoas®) constituent des exemples de neuroleptiques à action prolongée. En outre, la formulation galénique peut aussi induire une action prolongée des neuroleptiques. Ces derniers sont contenus dans des microsphères biodégradables qui forment une matrice ; la rispéridone à action prolongée (Risperdal Consta®) en est l'illustration [29]. Ces sphères constituent un réservoir qui libère le principe actif de manière continue et régulière durant plusieurs semaines. Le délitement de ces polymères se fait par hydratation.

De même, les caractéristiques pharmacocinétiques de certains neuroleptiques tels que le penfluridol (Semap®) et sa longue demi-vie, peuvent également être à l'origine de leur action prolongée. [29]

## 2.2. Mécanismes d'action biochimique des neuroleptiques.

Lorsque les neuroleptiques ont été découverts, on ne connaissait pas leur mécanisme d'action. Les effets indésirables qu'ils engendraient étaient les seuls à pouvoir fournir quelques explications. L'identification de la dopamine en tant que neuromédiateur central n'a été mis en évidence qu'en 1957 [29]. Quant au principal effet des neuroleptiques, à savoir le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux, il a été admis en 1963. Ces médicaments, qu'ils soient de première ou de seconde génération, présentent en commun une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub>. Les effets thérapeutiques ainsi que les effets indésirables de ces substances s'expliquent par ce mode d'action. Cependant, d'autres récepteurs cérébraux sont également la cible de certains neuroleptiques [29]. Avant de développer les mécanismes d'action des neuroleptiques de première et de seconde génération, il semble important de présenter les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

### 2.2.1. Les récepteurs dopaminergiques.

Comme nous l'avons vu au sein de la partie 1, chapitre 1.7.1., la dopamine intervient dans la régulation de grandes fonctions centrales. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, situés majoritairement au niveau du mésencéphale, émettent leurs projections vers quatre voies dopaminergiques principales (voies mésolimbique, mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire). Suite à sa synthèse au niveau du neurone présynaptique (cf :Figure 2 page 48), la dopamine est stockée dans des vésicules. Sous l'effet d'un potentiel d'action se propageant le long du neurone dopaminergique, le potentiel membranaire change et des ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) pénètrent dans le neurone présynaptique. On observe alors la fusion de la vésicule de stockage avec la membrane synaptique. La dopamine est ensuite libérée par exocytose au niveau de la fente synaptique et se lie à ses récepteurs membranaires métabotropiques. La dopamine non liée à ces derniers pourra être captée par un transporteur spécifique DAT (DopAmine Transporter) présent au niveau de la membrane présynaptique. Ce dernier permet la recapture ainsi que l'utilisation ultérieure du neuromédiateur. Cependant, si elle n'est pas réutilisée, la dopamine pourra également être métabolisée par l'intermédiaire de différentes enzymes (MAO, COMT, AD) [Figure 23]. [29]

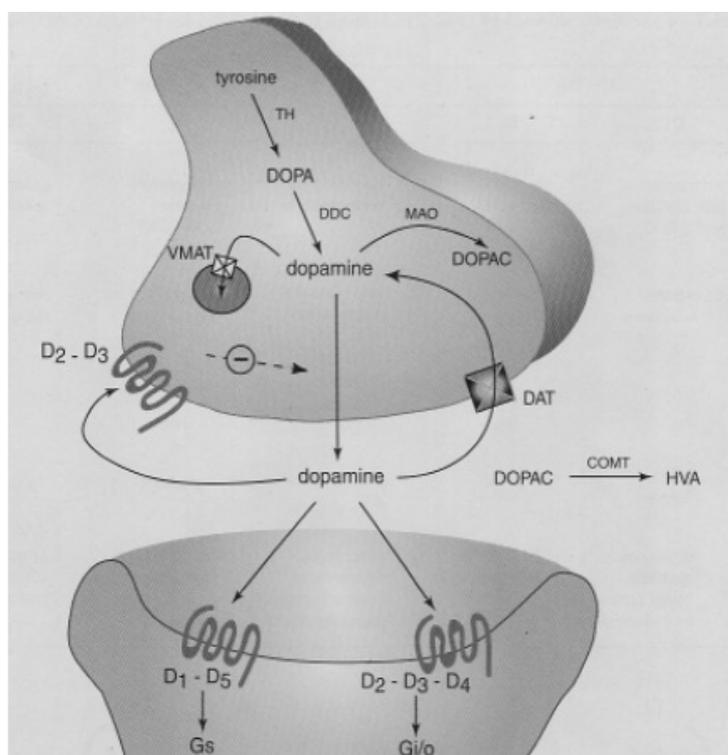


Figure 23 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique. [32]

Les récepteurs dopaminergiques font partie de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G hétérotrimérique composée de trois sous-unités ( $\alpha\beta\gamma$ ) [33]. On distingue cinq types de récepteurs dopaminergiques ( $D_1$  à  $D_5$ ). Selon leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques, il est possible de répartir ces derniers en deux familles :

- famille  $D_1$  composée des récepteurs  $D_1$  et  $D_5$  ;
- famille  $D_2$  comprenant les récepteurs  $D_2$ ,  $D_3$  et  $D_4$ . [33]

Les récepteurs de la famille  $D_1$  sont couplés à une protéine  $G_s$  (« s » pour stimulatrice). Lorsque la dopamine se fixe sur ces récepteurs, elle provoque une modification structurale induisant la dissociation de la sous-unité  $\alpha$  des sous-unités  $\beta\gamma$  de la protéine G. Cette sous-unité  $\alpha$  active un effecteur : l'adénylate cyclase [Figure 24]. Cette dernière a pour fonction de produire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir d'adénosine triphosphate (ATP) en présence d'ions magnésium ( $Mg^{2+}$ ). Enfin, cette AMPc active une protéine kinase A (PKA) qui induit une modification de la perméabilité neuronale par phosphorylation de canaux sodiques ( $Na^+$ ) et potassiques ( $K^+$ ). On observe alors une augmentation de la conductance sodique et une diminution de la conductance potassique. Ce changement est à l'origine d'une dépolarisation membranaire générant un potentiel d'action. Ce dernier permet la transmission de l'influx nerveux. [29]

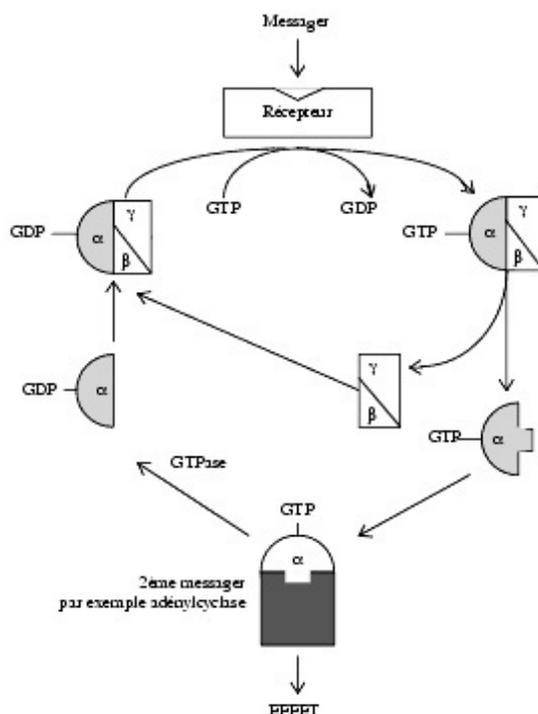


Figure 24 : Modification structurale d'une protéine G et activation d'un second messager. [34]

A l'inverse, les récepteurs de la famille  $D_2$  sont couplés à une protéine  $G_i$  (« i » pour inhibitrice). Dans ce cas, on observe une baisse de la production d'AMPC due à l'inhibition de l'adénylate cyclase par la protéine G. La PKA est alors inactive et les canaux sodiques et potassiques ne sont pas phosphorylés. Ainsi, la conductance potassique est augmentée. Cette dernière est à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire ne permettant pas la transmission de l'influx nerveux. [29]

Il existe une distribution spécifique de chaque type de récepteurs dopaminergiques au niveau du cerveau :

- Les récepteurs  $D_1$

Ce sont des récepteurs post-synaptiques, c'est-à-dire qu'ils sont situés au niveau du corps cellulaire du neurone post-synaptique. Ils sont présents dans l'ensemble du cerveau : striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, hypothalamus, etc. Il existe une interaction fonctionnelle entre les récepteurs  $D_1$  et  $D_2$  : les  $D_1$  facilitent la stimulation des  $D_2$ . Cependant, les récepteurs  $D_1$  ne seraient pas impliqués dans l'activité antipsychotique des neuroleptiques. En effet, aucune action antipsychotique n'a été mise en évidence suite à l'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs  $D_1$ . [29, 35]

- Les récepteurs  $D_5$

Ils sont faiblement exprimés et sont présents, notamment, au niveau de la région cortico-limbique. Leur rôle n'est pas précisément défini. [29]

- Les récepteurs  $D_2$

Ils sont les mieux étudiés du fait de leur implication dans l'activité clinique des neuroleptiques. Ces récepteurs peuvent être post-synaptiques et sont retrouvés, notamment, au niveau du noyau accumbens, de l'hippocampe, du cortex préfrontal ou encore au niveau du striatum. Ils peuvent également être pré-synaptiques, c'est-à-dire qu'ils sont situés soit au niveau du corps cellulaire soit au niveau de l'axone du neurone dopaminergique. Ce sont donc des autorécepteurs. Ils sont essentiellement distribués au niveau des systèmes mésolimbique et nigrostrié [29]. Il est à noter que la stimulation des autorécepteurs  $D_2$  est à l'origine d'une réaction de feedback négatif. En effet, lorsque la dopamine se fixe sur ces récepteurs, on constate une diminution de l'activité des neurones dopaminergiques. Ce changement se traduit

alors par une baisse de la synthèse et de la libération de dopamine au niveau de la fente synaptique. Le fait que les récepteurs D<sub>2</sub> pré-synaptiques soient couplés à une protéine Gi explique cette réaction. Lorsque ces autorécepteurs sont stimulés, on observe une baisse de la production d'AMPc et donc une diminution de la phosphorylation des canaux calciques (Ca<sup>2+</sup>). L'atténuation de l'exocytose de la dopamine est alors engendrée par la réduction de l'influx calcique. [29]

- Les récepteurs D<sub>3</sub>

Ils se trouvent, essentiellement, au niveau du système limbique. Ils sont à la fois pré et post-synaptiques. L'emploi d'antagonistes de ces récepteurs n'a pas révélé d'effet antipsychotique. [33]

- Les récepteurs D<sub>4</sub>

Ce type de récepteurs est peu abondant. Ils seraient présents au niveau des zones limbique, préfrontal ou encore hypothalamique. Tout comme les récepteurs D<sub>3</sub>, l'utilisation d'antagonistes D<sub>4</sub> n'a pas démontré d'efficacité antipsychotique. [33, 35]

### 2.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques.

Nous allons maintenant décrire le système sérotoninergique. Au niveau central, la sérotonine, également appelée 5-hydroxy-tryptamine (5-HT), est synthétisée au niveau des noyaux du raphé situés dans le tronc cérébral. Les neurones sérotoninergiques issus de cette région se projettent dans l'ensemble du cerveau. La sérotonine est synthétisée à partir d'un acide aminé apporté par l'alimentation : le tryptophane [36]. Ce dernier, après avoir franchi la barrière hémato-encéphalique, est hydroxylé en 5-hydroxy-tryptophane sous l'action de la tryptophane hydroxylase. Puis, une décarboxylation médiée par la décarboxylase des acides aminés aromatiques conduit à la production de sérotonine. Ce neuromédiateur est stocké dans des vésicules au niveau des neurones sérotoninergiques pré-synaptiques. Lorsqu'un potentiel d'action se propage le long de ces derniers, on observe une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Ce changement induit la libération de sérotonine au niveau de la fente synaptique qui se liera aux récepteurs sérotoninergiques membranaires métabotropiques. La sérotonine non liée est recaptée au niveau pré-synaptique par

l'intermédiaire d'un transporteur spécifique  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ . Elle est ensuite métabolisée par la MonoAmineOxydase (MAO) en 5-hydroxy-indole-acétaldéhyde. Ce dernier est ensuite transformé en acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) par l'intermédiaire d'une aldéhyde deshydrogénase [Figure 25]. Le système sérotoninergique, au niveau central, contrôle la fonction psychique et régule le sommeil, la satiété ou encore la température corporelle. [36]

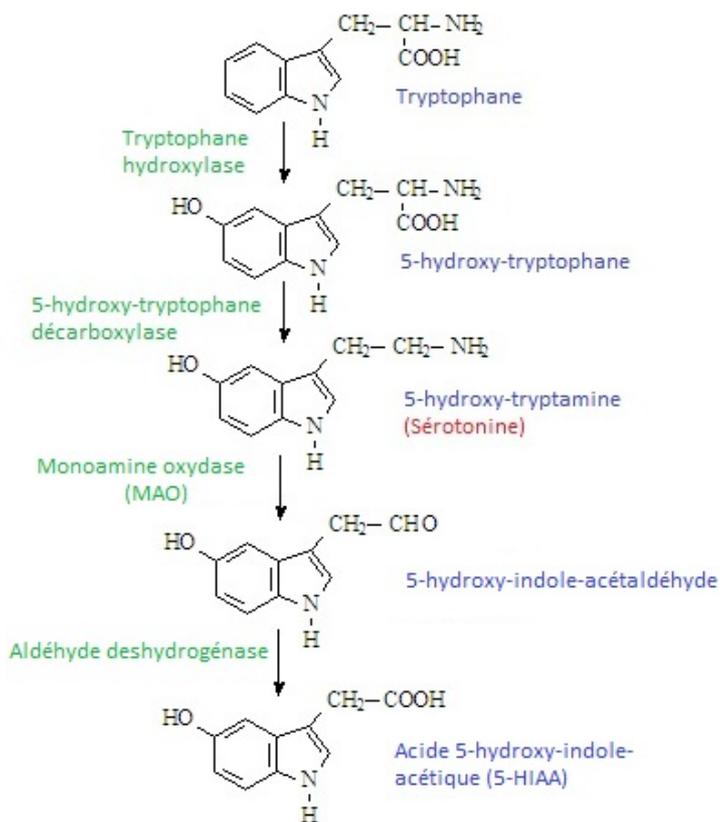


Figure 25 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine. [36]

On distingue sept classes de récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>). Tout comme les récepteurs dopaminergiques, ils appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G ; à l'exception du récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui est un récepteur canal ionique. Ces différents récepteurs sont localisés au niveau pré et post-synaptique [36].

La famille des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> est constituée de cinq sous-types (5-HT<sub>1A</sub>, 1B, 1D, 1E, 1F). De la même manière que les récepteurs D<sub>2</sub>, ils sont couplés à une protéine Gi. Leur stimulation engendre donc, in fine, une hyperpolarisation membranaire s'opposant à la transmission de l'influx nerveux [Figure 26]. Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub> étant essentiellement des autorécepteurs, leur stimulation induit une diminution de

l'exocytose de sérotonine au niveau de la fente synaptique. En ce qui concerne les récepteurs 5-HT<sub>5A</sub>, 5B, ils sont également couplés à une protéine Gi. [36]

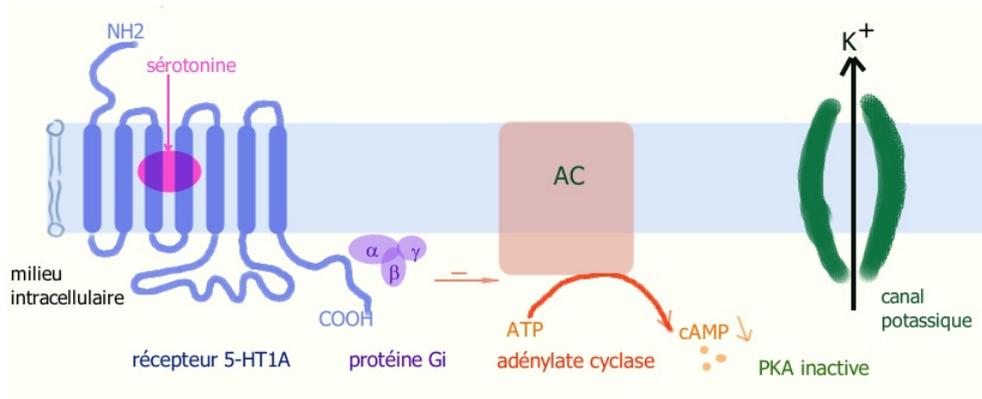


Figure 26 : Récepteur 5-HT<sub>1A</sub> couplé à une protéine Gi, activé par la sérotonine, inhibant l'adénylate cyclase. [37]

Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> comprennent trois sous-types (5-HT<sub>2A</sub>, 2B, 2C). Ils sont couplés à une protéine Gq. Lorsque la sérotonine se fixe sur ces récepteurs, la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G active un effecteur [36]: la phospholipase C (PLC). Cette dernière transforme le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP<sub>2</sub>) en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>). Le DAG active une protéine kinase C (PKC) et l'IP<sub>3</sub> induit une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Ces deux effets sont à l'origine de la progression de l'influx nerveux.

Les récepteurs 5-HT<sub>3A</sub>, 3B correspondent, quant à eux, à des récepteurs canaux présentant une perméabilité cationique. Lorsqu'ils sont stimulés par la sérotonine, on observe une entrée massive de sodium (Na<sup>+</sup>) au niveau du neurone post-synaptique. Une dépolarisation est donc générée et permet la transmission de l'influx nerveux.

Les récepteurs 5-HT<sub>4A</sub>, 4B, 4C, 4D, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7A</sub>, 7B, 7D sont couplés à une protéine Gs. Leur stimulation induit les mêmes effets que ceux décrits pour les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>1</sub>, aboutissant à la propagation de l'influx nerveux. [36]

Enfin, il est important de préciser que les voies sérotoninergiques exercent un contrôle sur les neurones dopaminergiques [38]. Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, présents à la surface des neurones dopaminergiques pré-synaptiques, seraient notamment impliqués dans ce phénomène. Concernant les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, une publication issue des travaux de Diaz-Mataix [38], rapportée par Pelleriaux, est paru en 2005. Cette dernière a étudié le rôle de ces récepteurs dans la variation des taux de dopamine au niveau préfrontal. Les résultats ont montré qu'un agoniste spécifique

des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> engendrait, au niveau mésocortical, une augmentation de la libération de dopamine.

De même, concernant les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, différentes études ont démontré que leur stimulation par des agonistes sérotoninergiques entraînait une inhibition de la libération de dopamine au niveau de la fente synaptique. Ce phénomène s'observe particulièrement au niveau des systèmes nigrostrié et mésocortical [Figure 27]. [38]

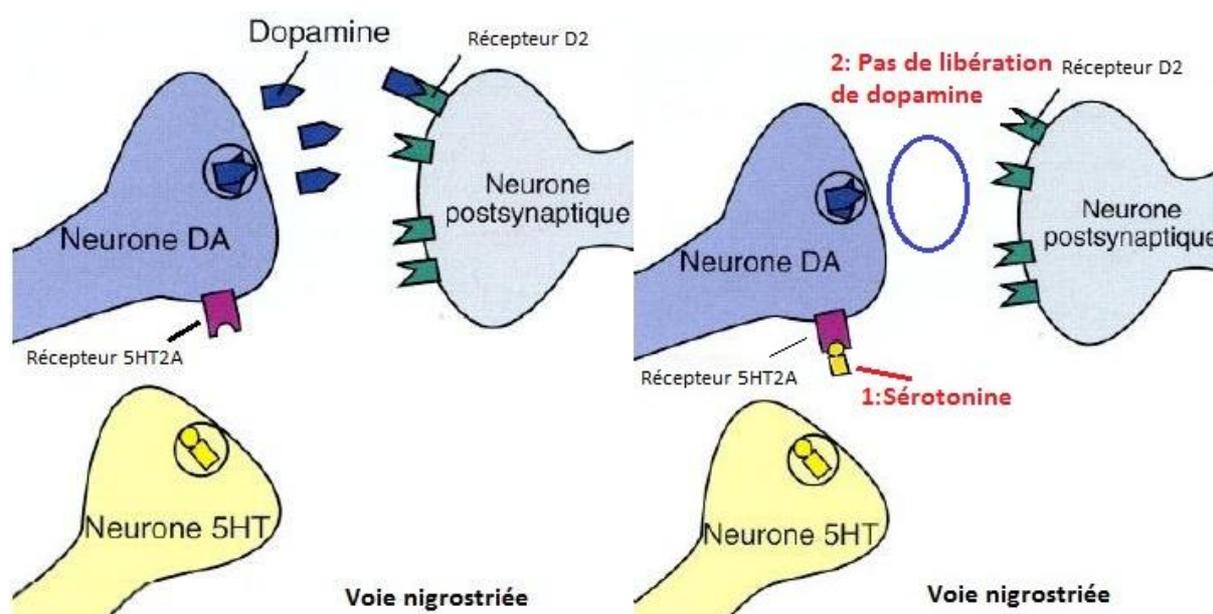


Figure 27 : Contrôle inhibiteur des neurones sérotoninergiques sur les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> au niveau de la voie nigrostriée. [25]

### 2.2.3. Les neuroleptiques conventionnels.

Les neuroleptiques de première génération sont également regroupés sous le terme de « neuroleptiques conventionnels » ou « neuroleptiques classiques ». La chlorpromazine (Largactil®) est la première molécule de cette catégorie à avoir été découverte en 1952. Depuis, diverses autres substances ont été développées et commercialisées en France [Tableau 3].

PHENOTHIAZINES		
<b>Chlorpromazine</b> Largactil®	Comprimés : 25 mg, 100 mg Solution buvable à 4% Injections : 25 mg/5ml	<u>Voie orale</u> : 25 à 300 mg/jour (jusqu'à 600 mg/jour) en 2 à 3 prises <u>Voie injectable</u> : 25 à 50 mg/injection, renouvelable (max 150 mg/jour)
<b>Cyamémazine</b> Tercian®	Comprimés : 25 mg, 100 mg Solution buvable à 40 mg/ml Injections : 50 mg/5ml	<u>Voie orale</u> : 50 à 300 mg/jour (jusqu'à 600 mg/jour) en 2 à 3 prises <u>Voie injectable</u> : 25 à 200 mg/jour
<b>Fluphénazine</b> Modécate®	Injections : 25 mg/ml, 125 mg/5ml	25 à 150 mg, toutes les 3 à 4 semaines
<b>Lévomépromazine</b> Nozinan®	Comprimés : 25 mg, 100 mg Solution buvable à 4 % Injections : 25 mg/ml	<u>Voie orale</u> : 25 à 200 mg/jour (jusqu'à 400 mg/jour) en 2 à 3 prises <u>Voie injectable</u> : 25 à 200 mg/jour
<b>Pipotiazine</b> Piportil® Piportil L4®	Comprimés : 10 mg Solution buvable à 4 % Injections : 25 mg/ml, 100 mg/4ml	<u>Voie orale</u> : 5 à 20 mg/jour (jusqu'à 30 mg/jour). <u>Voie injectable</u> : 25 à 200 mg, toutes les 2 à 4 semaines
<b>Propériciazine</b> Neuleptil®	Gélules : 10 mg Comprimés : 25 mg Solution buvable : 1 ou 4 %	30 à 100 mg/jour (jusqu'à 200 mg/jour) en 2 à 3 prises

<b>THIOXANTHENES</b>		
<b>Flupentixol</b> Fluanxol® Fluanxol LP®	Solution buvable à 4 % Injections : 20 mg/ml, 100mg/ml	<u>Voie orale</u> (effets anti-productif et désinhibiteur) : 20 à 80 mg/jour en 1 à 2 prises <u>Voie orale</u> (effets anti-productif et sédatif) : 80 à 200 mg/jour (jusqu'à 400 mg/jour) en 1 à 2 prises <u>Voie injectable</u> (effets anti-productif et désinhibiteur) : 20 à 80 mg toutes les 2 semaines <u>Voie injectable</u> (effets anti-productif et sédatif) : 80 à 300 mg toutes les 2 à 3 semaines
<b>Zuclopentixol</b> Clopixol® Clopixol action semiprolongée® Clopixol action prolongée®	Comprimés : 10 mg, 25 mg Solution buvable à 2 % Injections : 50 mg/ml Injections : 200 mg/ml	<u>Voie orale</u> : 20 à 100 mg/jour (jusqu'à 200 mg/jour) <u>Voie injectable</u> : 50 à 150 mg, tous les 2 à 3 jours <u>Voie injectable</u> : 200 à 400 mg, toutes les 2 à 4 semaines
<b>BUTYROPHENONES</b>		
<b>Dropéridol</b> Droleptan®	Injections : 5mg/2ml	5mg/administration, renouvelable toutes les 4 à 6 heures
<b>Halopéridol</b> Haldol® Haldol decanoas®	Comprimés : 1 mg, 5 mg Solution buvable à 2 mg/ml Injections : 5 mg/ml Injections : 50 mg/ml	<u>Voie orale</u> : 1 à 20 mg/jour (jusqu'à 40 mg/jour) en 1 à 2 prises <u>Voie injectable</u> : 5 à 20 mg/jour <u>Voie injectable</u> : 50 à 300 mg, toutes les 4 semaines

<b>Penfluridol</b> Semap®	Comprimés : 20 mg	20 à 60 mg en 1 seule prise hebdomadaire
<b>Pipampérone</b> Dipiperon®	Comprimés : 40 mg Solution buvable à 40 mg/ml	40 à 120 mg/jour, 1 à 2 prises le soir
<b>BENZAMIDES</b>		
<b>Sulpiride</b> Dogmatil®	Gélules : 50 mg Comprimés : 200 mg Solution buvable à 0,5g/100ml	<u>Voie orale</u> (effet désinhibiteur) : 200 à 600 mg/jour <u>Voie orale</u> (effets anti-productif et sédatif) : 800 à 1600 mg/jour en 2 à 3 prises
<b>Tiapride</b> Tiapridal®	Comprimés : 100 mg Solution buvable à 5 mg/gtte Injections : 100 mg/2ml	<u>Voie orale</u> : 200 à 300 mg/jour (jusqu'à 800 mg/jour) <u>Voie injectable</u> : 200 à 300 mg/jour
<b>DIBENZO-OXAZÉPINES</b>		
<b>Loxapine</b> Loxapac®	Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg Solution buvable à 25 mg/ml Injections : 50 mg/2ml	<u>Voie orale</u> : 75 à 200 mg/jour (max 600 mg/jour) en 1 à 3 prises <u>Voie injectable</u> : 50 à 300 mg/jour en 2 à 3 injections
<b>Carpipramine</b> Prazinil®	Comprimés : 50 mg	50 à 150 mg/jour (max 400 mg/jour) en 2 à 3 prises. <i>(Retrait de son autorisation de mise sur le marché en septembre 2014 au vu du rapport bénéfice/risque défavorable)</i>

Tableau 3 : Liste des neuroleptiques conventionnels et posologies usuelles chez l'adulte. [55, 60]

Ces neuroleptiques présentent, en commun, une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques  $D_2$  essentielle à l'obtention d'une efficacité thérapeutique [29]. Ils induisent, par ce processus, une baisse de la neurotransmission dopaminergique au niveau du système mésolimbique. Ainsi, ils s'opposent à l'hyperdopaminergie existante dans cette zone chez le patient souffrant de schizophrénie. On constate alors une régression des symptômes productifs [Figure 28]. [29]

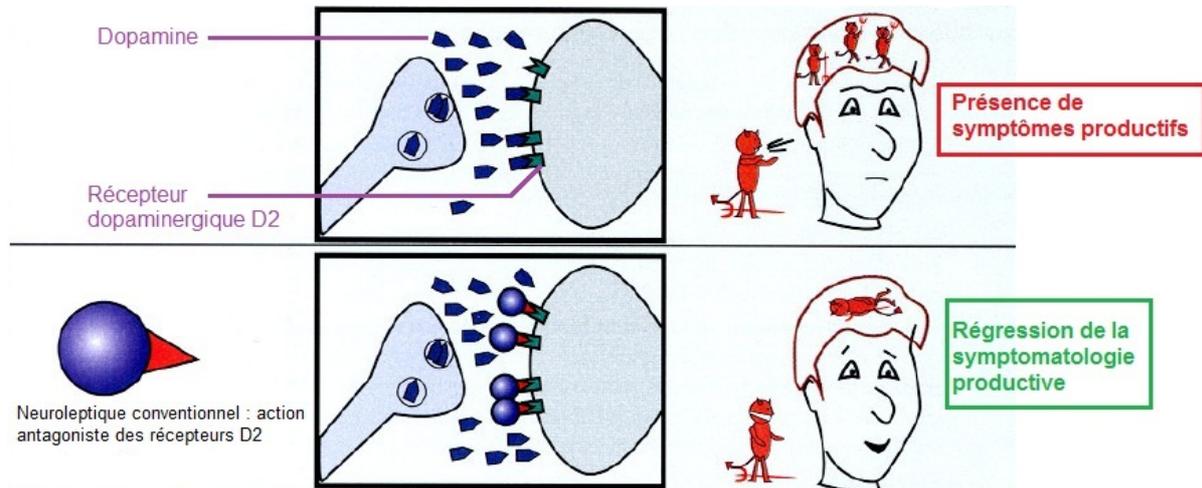


Figure 28 : Blocage des récepteurs dopaminergiques  $D_2$  post-synaptiques par les neuroleptiques conventionnels au niveau du système mésolimbique. [25]

L'affinité de ces molécules pour les récepteurs  $D_2$  post-synaptiques serait corrélée à l'activité antipsychotique. On constate que l'antagonisme sur ces récepteurs se manifeste rapidement (en moins de 24 heures), tandis que l'effet antipsychotique n'apparaît seulement qu'après quelques semaines de traitement. Franck et al. rapportent que Carlsson et al. ont constaté une augmentation du taux de métabolites de la dopamine (notamment l'acide homovanillique (HVA)) en début de traitement, dans les heures suivant la prise du neuroleptique [29]. Ce phénomène est dû au blocage des récepteurs  $D_2$ . Il résulte d'un accroissement de l'activité électrique neuronale engendrant une augmentation de la libération de dopamine qui ne peut se fixer sur ses récepteurs. Après plusieurs semaines de traitement, on observe une diminution de l'activité neuronale. [29]

Il est important de préciser que les neuroleptiques conventionnels ne sont pas sélectifs des récepteurs D<sub>2</sub> mésolimbique. En effet, ils exercent également leur action antagoniste sur ce même type de récepteurs présent au niveau du système mésocortical. Ils aggravent donc l'hypodopaminergie préexistante dans cette zone chez le patient schizophrène. Ces neuroleptiques sont à l'origine d'un déficit dopaminergique secondaire préfrontal et amplifient la symptomatologie déficitaire [Figure 29]. [29]

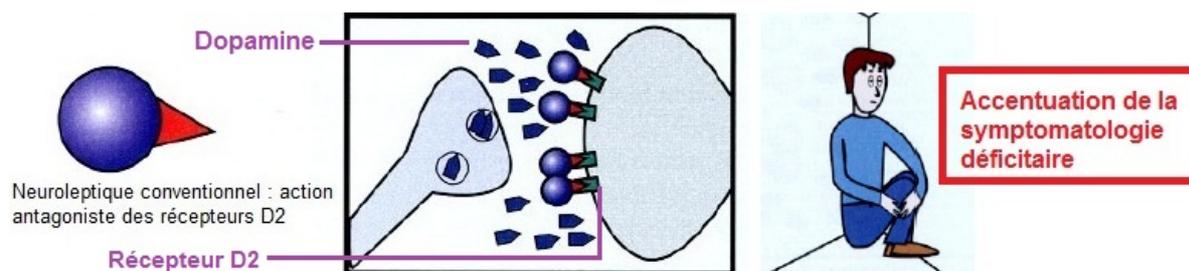


Figure 29 : Blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> post-synaptiques par les neuroleptiques conventionnels au niveau du système mésocortical. [25]

De même, ces molécules présentent une activité antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub> au niveau des systèmes nigrostrié et tubéro-infundibulaire, engendrant divers effets secondaires (neurologiques, endocriniens, etc.) [29]. Enfin, en fonction du neuroleptique employé, on peut constater l'apparition d'autres effets indésirables résultant d'une activité antagoniste sur divers récepteurs cérébraux tels que les récepteurs muscariniques, histaminergiques ou adrénergiques. Ces nombreux effets iatrogènes seront développés au sein de la partie 2, chapitre 2.4.1.

Les neuroleptiques conventionnels sont donc très efficaces sur la symptomatologie productive des schizophrénies. En revanche, ils n'agissent pas sur les symptômes déficitaires et les troubles cognitifs, voir les aggravent. Les nombreux effets indésirables qu'ils peuvent générer leur concède un médiocre profil de tolérance, souvent responsable d'une mauvaise observance. [29]

#### 2.2.4. Les antipsychotiques atypiques.

Comme nous l'avons vu, la définition du terme « neuroleptique », énoncé par Delay et Deniker, inclut la notion d'effets indésirables neurologiques. C'est pourquoi, les neuroleptiques de seconde génération, présentant une meilleure tolérance sur le plan neurologique, sont également désignés par le terme « neuroleptiques atypiques » ou « antipsychotiques atypiques ». Ils se différencient des neuroleptiques conventionnels par leur mécanisme d'action [29]. En effet, en plus d'exercer un blocage des récepteurs dopaminergiques  $D_2$ , ils présentent un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques  $5-HT_{2A}$ . Pour certains auteurs, le taux d'occupation de ces derniers, plus élevé que celui des récepteurs  $D_2$ , constitue un élément fondamental d'atypicité. En effet, Franck et al. rapportent, qu'en 1989, Meltzer [29] suggère de classer les neuroleptiques en fonction du rapport :

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs } 5-HT_2}{\text{Taux d'occupation des récepteurs } D_2}$$

Ainsi, les neuroleptiques conventionnels seraient caractérisés par un rapport inférieur à 1 du fait du faible taux d'occupation des récepteurs  $5-HT_2$  et du taux important d'occupation des récepteurs  $D_2$ . A l'inverse, les neuroleptiques atypiques seraient définis par un rapport dépassant 1 compte tenu du taux d'occupation des récepteurs  $5-HT_2$  supérieure à celui des récepteurs  $D_2$  ; la tolérance neurologique serait ainsi améliorée. [29]

Cependant, cet antagonisme  $5-HT_2$  n'est pas un facteur suffisant pour qu'un neuroleptique soit qualifié d'atypique. En effet, certaines molécules sont atypiques et ne génèrent pas d'effets indésirables neurologiques alors qu'elles ne répondent pas à ce critère. L'amisulpride (Solian®), par exemple, n'agit pas sur les récepteurs  $5-HT_2$  mais sur les récepteurs  $D_2$  et  $D_3$ . Certains auteurs ont également constaté que la quétiapine (Xeroquel®) occupait les récepteurs  $D_2$  de façon brève ou encore que le taux d'occupation de ceux-ci par la clozapine (Leponex®) était faible. Ils ont donc émis l'hypothèse que les substances ayant une affinité modeste pour les récepteurs  $D_2$  ou les molécules présentant une bonne affinité et une élimination rapide pourraient montrer une efficacité antipsychotique remarquable associée à une meilleure tolérance [29]. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison de

l'antipsychotique atypique aux récepteurs D<sub>2</sub> sont donc particulières. Ces molécules se dissocient rapidement de ces récepteurs et n'entraînent pas leur blocage de manière importante et prolongée ; à la différence des neuroleptiques conventionnels. Cette dissociation rapide permet de maintenir l'efficacité sur la symptomatologie productive tout en évitant d'engendrer des effets indésirables neurologiques (le temps de blocage des récepteurs D<sub>2</sub> étant insuffisant). [29]

Les antipsychotiques atypiques ont été découverts dans les années 1990 [Tableau 4].

<b>BENZAMIDES</b>		
<b>Amisulpride</b> Solian®	Comprimés : 100 mg, 200mg, 400 mg Solution buvable à 100 mg/ml Injections : 200 mg/4ml	<u>Voie orale</u> (effet désinhibiteur) : 50 à 300 mg/jour en 1 prise <u>Voie orale</u> (effets anti-productif et sédatif) : 400 à 1200 mg/jour en 2 prises <u>Voie injectable</u> : 200 à 400 mg/jour
<b>DIBENZODIAZÉPINES</b>		
<b>Clozapine</b> Leponex®	Comprimés :25 mg, 100 mg	<u>Voie orale</u> : 100 à 450 mg/jour (jusqu'à 900 mg/jour) en 1 à 3 prises, posologie d'installation progressive
<b>Olanzapine</b> Zyprexa® Zyprexa Velotab® Zypadhera®	Comprimés :5 mg, 7,5 mg, 10 mg Injections : 10 mg/flacon Comprimés orodispersibles : 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg Injections : 210 mg/1,4ml, 300mg/2ml ou 405 mg/2,7ml	<u>Voie orale</u> : 5 à 20 mg/jour <u>Voie injectable</u> : 2,5 à 10 mg/injection <u>Voie injectable</u> : 150 à 300 mg toutes les deux à quatre semaines
<b>Quétiapine</b> Xeroquel LP®	Comprimés à libération prolongée : 50 mg, 300 mg ou 400 mg	600 à 800 mg/jour en une prise
<b>BENZISOXAZOLES</b>		
<b>Rispéridone</b> Risperdal® RisperdalOro® Risperdal Consta LP®	Comprimés : 1 mg, 2 mg ou 4 mg Solution buvable à 1mg/ml Orodispersibles : 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg ou 4 mg Injections : 25 mg/2ml, 37,5 mg/2ml, 50 mg/2ml	<u>Voie orale</u> : 2 à 10 mg/jour (jusqu'à 16 mg/jour) en 1 à 2 prises <u>Voie injectable</u> : 25 à 50 mg tous les 14 jours

<b>Palipéridone</b> Xeplion®	Injections : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg	<u>Dose initiale recommandée</u> : 150 mg à J1, puis 100 mg à J8 <u>Dose d'entretien recommandée</u> : 75 mg par mois
<b>Lurasidone</b> Latuda®	Comprimés : 18,5 mg, 37 mg, 74 mg	<u>Dose initiale recommandée</u> : 37 mg/jour en 1 prise <u>Dose maximale</u> : 148 mg/jour en 1 prise <i>(Autorisation de mise sur le marché obtenue en 2014, molécule en phase de commercialisation)</i>
<b>QUINOLINONES</b>		
<b>Aripiprazole</b> Abilify® Abilify maintena LP®	Comprimés : 5 mg, 10 mg, 15 mg Comprimés orodispersibles : 10 mg ou 15 mg Solution buvable à 1mg/ml Injections à 7,5 mg/ml (soit 9,75 mg d'aripiprazole/flacon) Injections à libération prolongée : 300 mg/2ml ou 400 mg/2ml	<u>Voie orale</u> : 10 à 15 mg/jour (jusqu'à 30 mg/jour) en 1 prise <u>Voie injectable</u> : 9,75 mg 1 à 3 fois par jour <u>Voie injectable (forme LP)</u> : 300 à 400 mg, 1 fois par mois
<b>DIAZEPINES - OXAZEPINES</b>		
<b>Asénapine</b> Sycrest®	Comprimés sublinguaux : 5 mg, 10 mg	5 à 10 mg par prise, deux fois par jour <i>(Retrait d'autorisation de mise sur le marché en 2015 du fait d'un risque élevé d'hypersensibilité grave) [74]</i>

Tableau 4 : Liste des antipsychotiques atypiques et posologies usuelles chez l'adulte.[55, 60, 66]

Comme nous l'avons vu, la singularité de leur profil de liaison, favorisant d'autres récepteurs cérébraux plutôt que les seuls récepteurs  $D_2$ , les distingue des neuroleptiques conventionnels. Connaissant l'existence d'une hyperdopaminergie mésolimbique, d'une hypodopaminergie mésocorticale et après avoir détaillé les différentes voies dopaminergiques ainsi que les interactions existantes entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique, on peut aisément comprendre l'intérêt porté aux antipsychotiques atypiques [29]. Ces derniers présentent un antagonisme mixte vis-à-vis des récepteurs  $D_2$  et  $5-HT_{2A}$ . Leurs effets sur la neurotransmission dopaminergique sont variables en fonction des zones cérébrales concernées. En effet, la résultante entre l'activité sur les récepteurs  $D_2$  et  $5-HT_{2A}$  est liée au degré d'influence inhibiteur des neurones sérotoninergiques sur les diverses voies dopaminergiques. [29]

Au niveau du système mésolimbique, la sérotonine n'exerce que peu d'effet inhibiteur sur la libération de dopamine. L'effet antagoniste  $5-HT_{2A}$  n'inverse pas le blocage des récepteurs  $D_2$ . L'action antipsychotique de ces molécules est donc aussi efficace que celle des neuroleptiques conventionnels [29]. Au niveau mésocortical, il existe, chez le patient souffrant de schizophrénie, un déficit primaire mais également un déficit secondaire en dopamine induit par la sérotonine. L'antagonisme  $5-HT_{2A}$  des antipsychotiques atypiques est ici prédominant. Il génère une libération de dopamine plus importante que le blocage des récepteurs  $D_2$ . Ces médicaments présentent donc une efficacité vis-à-vis de la symptomatologie déficitaire [Figure 30]. Ainsi, les antipsychotiques atypiques ont permis de pallier au problème d'une augmentation du déficit en dopamine mésocorticale, tout en diminuant parallèlement l'hyperactivité dopaminergique mésolimbique. [29]

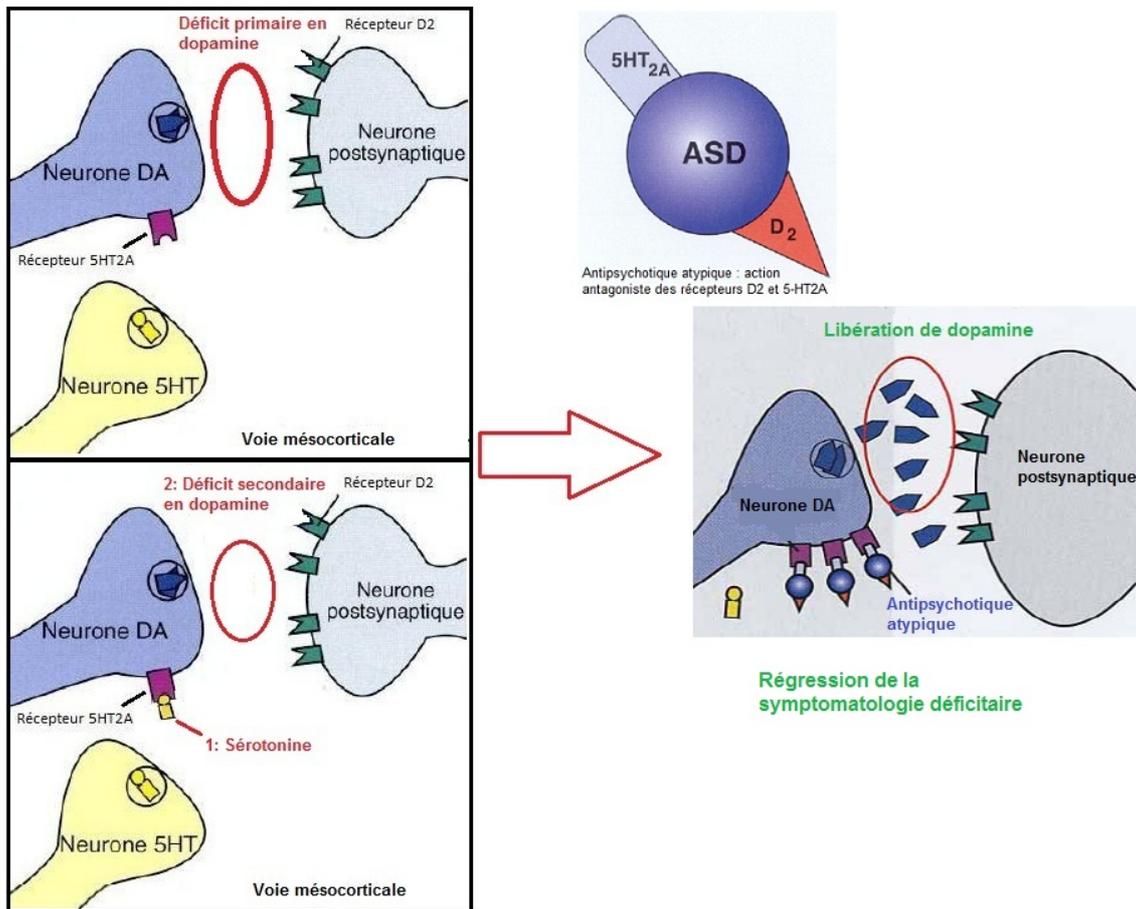


Figure 30 : Action des antipsychotiques atypiques au niveau du système mésocortical. [25]

Au niveau des systèmes nigrostrié et tubéro-infundibulaire, l'effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> est également puissant. Il inhibe le contrôle négatif de la sérotonine sur la libération de dopamine. Cette dernière, ainsi libérée, entre en compétition avec les antipsychotiques atypiques (voulant bloquer les récepteurs D<sub>2</sub>) et permet la transmission de l'influx nerveux. Ce mécanisme permet de diminuer le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques par les antipsychotiques atypiques. Ces molécules réduisent donc la survenue des effets secondaires observés avec les neuroleptiques conventionnels (suite à leur action au niveau de ces deux zones) [Figure 31]. [29]

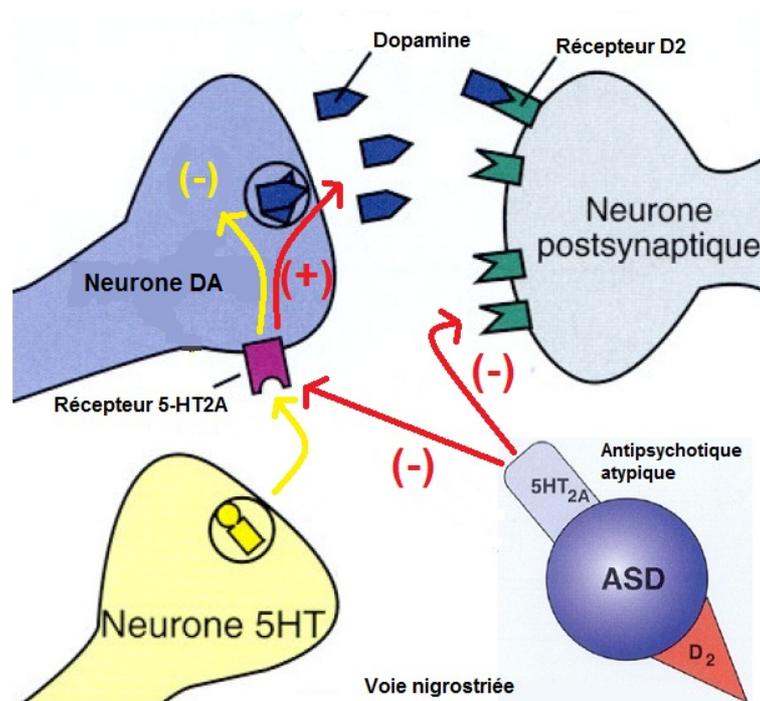


Figure 31 : Action des antipsychotiques atypiques au niveau du système nigrostrié. Compétition entre la fixation de ces médicaments et la dopamine sur les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques. [25]

La clozapine (Leponex®) présente également une action agoniste 5-HT<sub>1A</sub> responsable de la libération de dopamine, notamment au niveau mésocortical. Cet effet se rapproche de l'antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> [29]. L'amisulpride (Solian®) présentent, quant à lui, un mécanisme d'action différent. En effet, il exerce une action antagoniste sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. A faible dose (inférieure à 300 mg/jour), son action est prédominante sur les autorécepteurs présynaptiques D<sub>3</sub>. Cet antagonisme supprime la fonction de freinage de l'activité dopaminergique que possèdent ces récepteurs. On observe alors une augmentation de la transmission dopaminergique au sein de différentes structures cérébrales dont la région préfrontale. Ce phénomène serait à l'origine d'un supposé effet antidéficitaire. A forte dose (supérieure à 400 mg/jour), l'antagonisme sur les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques mésolimbiques serait prédominant et donc responsable d'un effet antiproductif. [29]

Les antipsychotiques atypiques sont donc caractérisés par un large spectre d'action sur le plan réceptologique qui pourrait justifier leur efficacité supérieure par rapport aux neuroleptiques conventionnels [29]. Ces médicaments présentent une efficacité vis-à-vis des symptomatologies productive et déficitaire, et ils réduiraient

probablement les troubles cognitifs. De plus, ils ne provoqueraient pas les effets indésirables causés par les neuroleptiques conventionnels suite à leur action au niveau des systèmes nigrostrié et tubéro-infundibulaire. Cependant, les antipsychotiques atypiques ont des profils pharmacologiques complexes et variables. Ainsi, en fonction de leur affinité respective pour différents types de récepteurs cérébraux, on observe une grande fluctuation de leurs effets secondaires et donc de leur profil de tolérance [29]. Ces profils pharmacologiques ainsi que les effets iatrogènes qu'ils génèrent seront développés au sein de la partie 2, chapitre 2.4.2.

#### 2.2.5. Cas particulier : l'aripiprazole (Abilify®).

L'aripiprazole (Abilify®) présente un mécanisme d'action distinct de celui des autres antipsychotiques atypiques. Il agit comme stabilisateur du système dopaminergique : c'est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques [39]. Avant de développer le mécanisme d'action de l'aripiprazole, nous allons évoquer le concept d'« agoniste partiel ». Lorsqu'un ligand s'associe à ses récepteurs, la réponse qui en découle dépend de l'affinité de la molécule pour ceux-ci. L'activité intrinsèque, notée «  $\alpha$  », correspond à la relation qui lie l'occupation des récepteurs à l'intensité de l'effet cellulaire qui en émane. Cette activité intrinsèque révèle donc la nature et le niveau d'influence qu'exerce le ligand sur ses récepteurs. On dénombre quatre types d'influence différents correspondant à des activités intrinsèques  $\alpha$  distinctes [39]:

- Activité agoniste ( $\alpha=1$ ) : la stimulation des récepteurs déclenche une réponse cellulaire maximale, comme l'exerce la dopamine au niveau de ses récepteurs  $D_2$  par exemple ;
- Activité agoniste partiel ( $0<\alpha<1$ ) : la stimulation des récepteurs entraîne une réponse positive, suivant le même sens que celle induite par l'agoniste. Cependant, l'intensité de cette réponse est inférieure à celle provoquée par l'agoniste ;
- Activité antagoniste neutre ( $\alpha=0$ ) : aucune modification du fonctionnement cellulaire n'est occasionnée par l'occupation des récepteurs ;

- Activité antagoniste ou agoniste inverse ( $\alpha < 0$ ) : elle inhibe la réponse normalement engendrée par l'activation des récepteurs. La stimulation de ces derniers provoque des effets opposés à ceux générés par les agonistes complets ou partiels. [39]

Comme nous l'avons vu précédemment, l'aripiprazole possède une activité agoniste partiel. Au niveau du système mésolimbique, il se substitue à la dopamine qui stimule de manière excessive les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques chez le patient atteint de schizophrénie [39]. La dopamine ne se fixe donc pas sur ses récepteurs. Ainsi, l'hyperactivité dopaminergique est réduite et non supprimée. De même, l'aripiprazole agit sur les autorécepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. En exerçant son activité agoniste partiel sur ces derniers, il diminue l'activité électrique neuronale ainsi que la synthèse et la libération de dopamine [Figure 32]. Par conséquent, cette molécule tempère la transmission dopaminergique et est efficace sur la symptomatologie productive. [39]

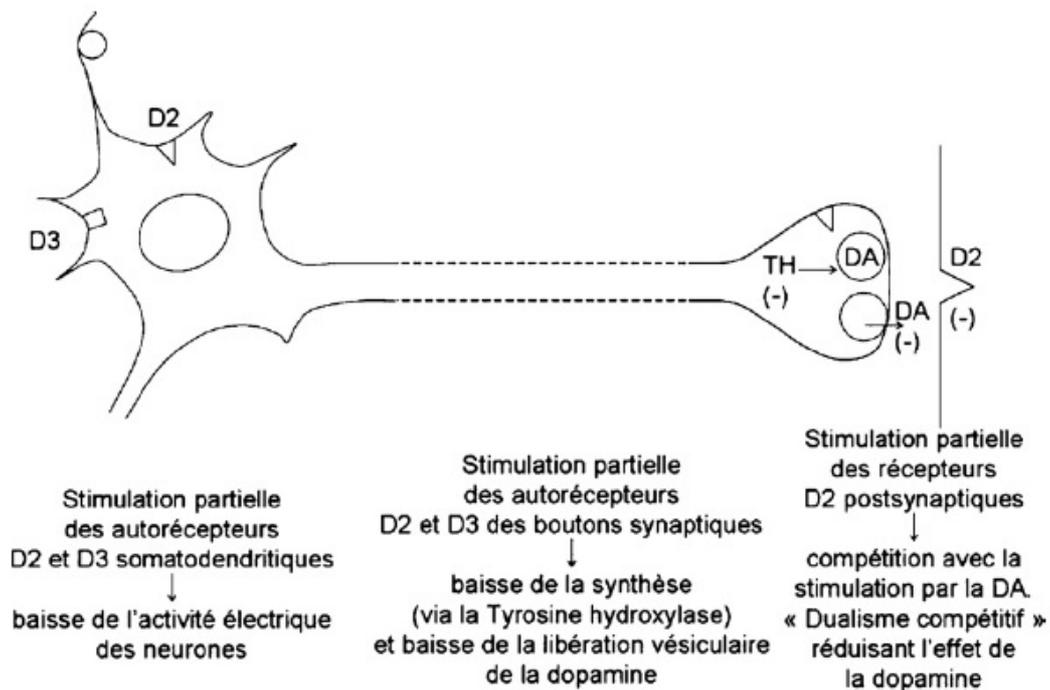


Figure 32 : Activité agoniste partiel de l'aripiprazole (Abilify®) sur les autorécepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> et les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques au niveau du système mésolimbique.

[39]

Au niveau du système mésocortical, la stimulation dopaminergique fait défaut chez le patient schizophrène. L'aripiprazole stimule les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques et augmente la transmission dopaminergique [Figure 33]. Il présente donc une activité anti-déficitaire. [39]

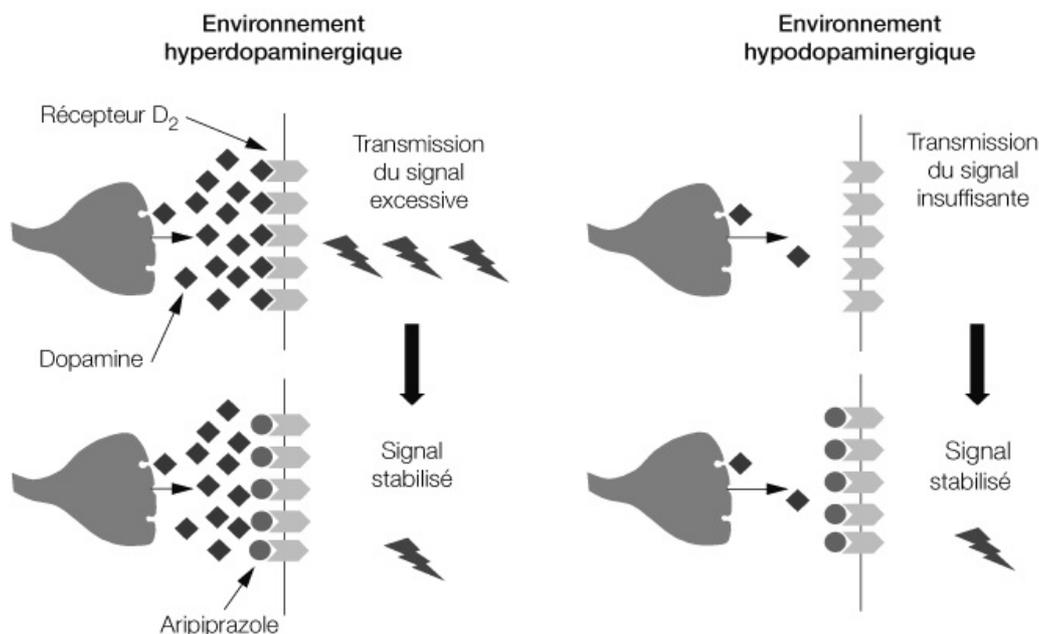


Figure 33 : Aripiprazole (Abilify®), effet stabilisateur du système dopaminergique. [40]

Au niveau des systèmes nigrostrié et tubéro-infundibulaire, cet agoniste partiel stimule les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques de façon faible mais suffisante pour éviter l'arrêt totale de la transmission dopaminergique et la production d'effets secondaires neurologique ou endocrinien [39]. De plus, l'aripiprazole présente une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> où il agit comme agoniste partiel. Il favorise alors la transmission dopaminergique en augmentant la libération de dopamine au niveau mésocorticale et réduit ainsi la symptomatologie déficitaire. Il exerce également une action antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, tout comme les autres antipsychotiques atypiques. [39]

Le concept d'agoniste partiel se montre prometteur. Il corrige les excès ou, à l'opposé, les défaillances d'un système sans aller d'un extrême à l'autre. Cette stratégie permet de pallier les nombreux effets indésirables observés avec les neuroleptiques conventionnels et les antipsychotiques atypiques.

### 2.3. Pharmacocinétique des neuroleptiques.

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle est constituée de quatre phases : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Ces différentes étapes sont, communément, désignées par le sigle « ADME ». Les neuroleptiques peuvent être administrés par voies orale et injectable (intramusculaire). Après résorption, ils se dirigent vers le système nerveux central et traversent la barrière hémato-encéphalique. Ces molécules présentant une grande diversité structurale, leur étude pharmacocinétique est complexe. C'est pourquoi, nous verrons, dans un premier temps, leurs principaux points communs, puis, leurs particularités selon leur structure chimique.

#### 2.3.1. Caractéristiques pharmacocinétiques communes à tous les neuroleptiques.

L'absorption gastro-intestinale des neuroleptiques administrés par voie orale varie considérablement d'un individu à l'autre. La vitesse de résorption est proportionnelle à la liposolubilité de la molécule et influence l'intensité du pic plasmatique. Ce dernier est, en général, atteint en deux à quatre heures [41]. De plus, le médicament peut, éventuellement, se fixer aux protéines de la lumière intestinale et/ou être dégradé à ce niveau. Ces phénomènes modifient alors sa résorption. De même, certains aliments peuvent interférer avec cette dernière. Les antipsychotiques subissent, ensuite, un effet de premier passage hépatique entraînant une baisse de la quantité de principe actif disponible. Cependant, on observe que, d'une molécule à une autre, l'intensité de cet effet varie. Ces différents facteurs influencent la biodisponibilité des médicaments. Selon la molécule considérée, cette dernière oscille entre 40 et 80 % [41].

Le volume de distribution de ces substances est élevé du fait de leur importante lipophilie. Elles sont retrouvées en concentration abondante au niveau des tissus fortement vascularisés tels que le cerveau, le foie, le cœur, le rein, etc. Ces principes actifs se lient de manière variable aux protéines plasmatiques [41]. Cependant, le pourcentage de liaison est, en général, élevé (supérieur à 90 %). La concentration en médicament dans le liquide céphalo-rachidien est en lien avec la

fraction libre plasmatique circulante. Il est à noter que les neuroleptiques présentent une affinité non négligeable pour les tissus adipeux. Ils peuvent ainsi y être stockés et être relargués ultérieurement. Il semble également important de souligner que ces substances traversent la barrière foeto-placentaire et sont retrouvées dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma. [41]

On entend par « demi-vie ( $T_{1/2}$ ) » d'un médicament, le temps nécessaire pour que sa concentration plasmatique diminue de moitié. Elle détermine le nombre de prises quotidiennes ainsi que le délai nécessaire pour accéder aux concentrations à l'équilibre (4 à 5  $T_{1/2}$  en général). Elle varie considérablement selon les neuroleptiques (3 à 70 heures). Lorsqu'elle est longue, une prise unique quotidienne suffit. Le métabolisme de ces substances est essentiellement hépatique. Il varie en fonction du sujet, de l'âge ou encore du contexte d'administration du médicament (association thérapeutique, alimentation, pathologies associées, etc.). Au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes, les cytochromes P450 catalysent différentes réactions : oxydation, hydroxylation, sulfoxydation, désamination, etc. Les isoenzymes 1A2, 2D6 et 3A4 sont particulièrement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques [29]. Une même molécule peut suivre plusieurs voies de dégradation, produisant ainsi de nombreux métabolites. Ces derniers peuvent être actifs pharmacologiquement ou induire des effets secondaires. La variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques explique la fluctuation des effets thérapeutiques, des événements indésirables et des interactions médicamenteuses. Il faudra donc être vigilant quant aux inhibiteurs (jus de pamplemousse, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, etc.) ou inducteurs (tabac, carbamazépine, rifampicine, millepertuis, etc.) enzymatiques qui interfèrent avec ce métabolisme. Il est à noter qu'une auto-induction enzymatique peut survenir après un traitement prolongé. Elle sera alors responsable d'une baisse de l'activité thérapeutique. [29]

L'élimination des métabolites hydrosolubles se fait par voie urinaire. Les dérivés les plus lipophiles sont éliminés par voies biliaire et fécale. Certains antipsychotiques ayant un important volume de distribution, il est possible de retrouver leurs métabolites urinaires plusieurs semaines voir années après leur dernière administration. [41]

Concernant les neuroleptiques injectables, on distingue les molécules d'action immédiate et celles d'action prolongée [29]. Les premières sont caractérisées par une vitesse de résorption rapide et un pic plasmatique atteint précocement (20 à 30

minutes). Leur biodisponibilité est supérieure à 90 %. Les antipsychotiques d'action prolongée présentent également une biodisponibilité importante. Les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes tardivement, ils sont administrés selon un intervalle de plusieurs jours voir semaines. [29]

### 2.3.2. Particularités pharmacocinétiques des neuroleptiques selon leur structure chimique.

Nous allons maintenant détailler les particularités pharmacocinétiques des différents neuroleptiques en suivant la classification chimique présentée au sein de la partie 2, chapitre 2.1.2.

- Les phénothiazines.

Leur résorption intestinale est rapide du fait de leur importante liposolubilité. Le pic plasmatique est atteint en environ deux à trois heures. On observe de grande variation de la biodisponibilité d'un sujet à l'autre due à l'effet de premier passage hépatique [29, 42]. Néanmoins, elle est, en général, comprise entre 60 et 70 %. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie en fonction de chaque patient. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 %. Ces molécules subissent de nombreuses réactions métaboliques, catalysées par les CYP 1A1, 2D6 et 3A4. Leur demi-vie plasmatique est comprise entre 15 et 30 heures. Cependant, la rémanence dans l'organisme de ces produits est beaucoup plus longue (plusieurs semaines voir mois). Des métabolites de la chlorpromazine (Largactil®) ont, par exemple, été retrouvés dans les urines deux ans après l'arrêt du traitement. Il est à noter que des facteurs alimentaires peuvent limiter la résorption intestinale de ces produits en formant un précipité insoluble en milieu acide ; le café, le jus de fruits, le thé ou encore le lait en sont des exemples classiques. De plus, une alcalinisation diminuant l'absorption des phénothiazines est constatée lors de la prise concomitante de produits laitiers. [29, 42]

- Les thioxanthènes.

La pharmacocinétique de ces substances est proche de celle des phénothiazines du fait de leurs structures chimiques voisines [29, 42]. Cependant, leur faible absorption entérale leur confère une biodisponibilité plus faible : environ 40 %. De plus, leur demi-vie est comprise entre 20 et 35 heures. [29, 42]

- Les butyrophénones.

Tout comme les phénothiazines, les butyrophénones sont lipophiles et donc absorbées rapidement. Leur pic plasmatique est atteint après deux à six heures. Elles subissent un effet de premier passage hépatique important, responsable d'une biodisponibilité d'environ 50 % [29, 42]. Elles se lient aux protéines plasmatiques à hauteur de 92 %. Les CYP 2D6 et 3A4 sont les isoenzymes intervenant dans leur métabolisme. Il est à noter que l'halopéridol (Haldol®) présente une particularité métabolique. En effet, un dérivé réduit peut être formé. Il est moins actif mais peut redonner l'halopéridol suite à une réaction d'oxydation. La demi-vie des butyrophénones est comprise entre 15 et 30 heures. La prise simultanée de produits laitiers avec ces substances engendre une alcalinisation responsable d'une baisse de la résorption intestinale de ces médicaments. [29, 42]

- Les benzamides.

La vitesse de résorption des benzamides est très variable d'un composé à l'autre. Le tiapride (Tiapridal®) et l'amisulpride (Solian®) présentent une absorption rapide. Le pic plasmatique est atteint en une à quatre heures. Le sulpiride (Dogmatil®) est, quant à lui, absorbé plus lentement et on constate un pic plasmatique au bout de six heures [29, 42]. La biodisponibilité de ces molécules est comprise entre 30 et 40 %. Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 40 %. Les benzamides, particulièrement le sulpiride (Dogmatil®), ne présentent presque pas de métabolisme hépatique et sont éliminées par voie rénale. La demi-vie de ces molécules est comprise entre six et huit heures. Il est à noter qu'un repas riche en glucides peut être responsable d'une baisse de la biodisponibilité de ces substances. [29, 42]

- Les dibenzodiazépines.

La biodisponibilité de ces molécules est comprise entre 50 et 80 %. Elles sont caractérisées par un important effet de premier passage hépatique et donc par une variabilité interindividuelle considérable [29, 42]. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures ; une à deux heures pour la quétiapine (Xeroquel®) ou cinq à huit heures pour l'olanzapine (Zyprexa®) par exemple. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est important, voisin de 95 %. Les CYP 1A2, 2D6 et 3A4 régissent le métabolisme hépatique des dibenzodiazépines. Ces dernières présentent des demi-vies très variables : 16 heures en moyenne pour la clozapine (Leponex®), 35 heures en moyenne pour l'olanzapine (Zyprexa®), etc. [29, 42]

- Les benzisoxazoles.

La rispéridone (Risperdal®) est rapidement résorbée en une à deux heures et sa biodisponibilité est proche de 70 %. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %. Le CYP 2D6 est le principal isoforme responsable de son métabolisme hépatique. Sa demi-vie est d'environ trois heures. Cependant, ses métabolites actifs présentent une demi-vie de 24 heures. [29, 42]

- Les quinolinones

L'aripiprazole (Abilify®) est caractérisée par une résorption intestinale satisfaisante ainsi qu'un faible effet de premier passage hépatique. Sa biodisponibilité est donc importante : 90 % [39]. Le pic plasmatique est atteint en quatre heures. Cette molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques : 99 %. Sa biotransformation hépatique est réalisée par les CYP 2D6 et 3A4. Enfin, sa demi-vie est très longue, allant de trois à six jours selon le métabolisme plus ou moins lent de l'individu. [39]

Ces caractéristiques sont regroupées au sein des tableaux ci-après.

Dénomination commune internationale	Voie d'administration : voie orale (PO) ou intramusculaire (IM)	Délai d'obtention du pic plasmatique	Demi-vie (heures)
Chlorpromazine	PO	2 - 4 heures	15 - 30
	IM	15 - 30 minutes	
Lévomépromazine	PO	1 - 3 heures	15 - 80
	IM	30 - 90 minutes	
Pipotiazine	PO	90 minutes	7 - 12
Flupentixol	PO	3 - 8 heures	24 - 35
Zuclopenthixol	PO	4 heures	20
Halopéridol	PO	2 - 6 heures	12 - 38
	IM	30 minutes	
Tiapride	PO	1 heure	3
	IM	30 minutes	
Loxapine	PO	1 - 4 heures	8
	IM	1 heure	

Tableau 5: Caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques première génération d'action immédiate. [29]

Dénomination commune internationale	Voie d'administration : voie orale (PO) ou intramusculaire (IM)	Délai d'obtention du pic plasmatique	Demi-vie (heures)
Amisulpride	PO	1 - 4 heures	18
Clozapine	PO	30 minutes - 4 heures	6 - 33
Olanzapine	PO	5 - 8 heures	20 - 70
	IM	30 minutes	
Quétiapine	PO	1 - 2 heures	3 - 7
Risperidone	PO	1 heure	4 (24h pour métabolites actifs)
Aripiprazole	PO	4 heures	72 - 144
Asénapine	PO	30 minutes - 1h30	24
Lurasidone	PO	1 - 3 heures	18

Tableau 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques de seconde génération ou antipsychotiques atypiques d'action immédiate. [29, 67]

Dénomination commune internationale	Délai d'obtention du pic plasmatique	Demi-vie	Délai séparant deux administrations
Décanoate de fluphénazine	48 heures	7 - 10 jours	3 - 4 semaines
Décanoate de flupentixol	11 - 17 jours	3 semaines	2 - 3 semaines
Acétate de zuclopenthixol	36 heures	32 heures	2 - 3 jours
Décanoate de zuclopenthixol	7 jours	19 jours	2 - 4 semaines
Palmitate de pipotiazine	5 - 11 jours	15 jours	4 semaines
Décanoate d'halopéridol	1 - 2 jours	3 semaines	3 - 4 semaines
Risperidone	4 - 6 semaines	4 - 6 jours	2 semaines
Palipéridone	13 jours	25 - 49 jours	4 semaines
Aripiprazole	3 - 7 jours	28 jours	4 semaines

Tableau 7 : Caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée, administrés par voie injectable (IM). [29]

## 2.4. Iatrogénie des thérapeutiques antipsychotiques.

### 2.4.1. Effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.

Les neuroleptiques conventionnels sont à l'origine d'effets secondaires fréquents. La sévérité de ces derniers est variable et ils sont plus ou moins invalidants. Chaque molécule possède une affinité propre pour les différents récepteurs cérébraux. Les effets indésirables engendrés seront donc divers en fonction de la substance administrée. De plus, la survenue de ces effets varie selon la sensibilité individuelle. Le profil d'effets indésirables des neuroleptiques classiques est le suivant :

- Effets indésirables extra-pyramidaux précoces et subaiguës ou chroniques.

L'efficacité thérapeutique des neuroleptiques classiques est due à leur action antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques  $D_2$  post-synaptiques de la voie mésolimbique. Cependant, lorsque cet effet s'exerce au niveau du système nigrostrié, il engendre des événements indésirables neurologiques [43]. En effet, la voie dopaminergique nigrostriée contrôle le mouvement en exerçant une action inhibitrice sur la libération d'acétylcholine. Lorsque les récepteurs  $D_2$  présents sur le neurone cholinergique sont bloqués, ils ne peuvent plus inhiber la libération de ce neurotransmetteur. On observe alors un excès d'excrétion d'acétylcholine, responsable d'une augmentation du tonus musculaire. Ce phénomène génère des effets extra-pyramidaux précoces et subaiguës ou chroniques comparables aux troubles moteurs observés dans certaines pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson [Figure 34]. C'est pourquoi, il est recommandé de privilégier les neuroleptiques à fort potentiel anticholinergique malgré les effets indésirables atropiniques qu'ils engendrent. En effet, ils s'opposent à un excès d'acétylcholine, rétablissent l'équilibre dopamine-acétylcholine et diminuent les effets extra-pyramidaux. Ceci explique également que les neuroleptiques les moins anticholinergiques présentent d'avantage ce type d'effets secondaires. [43]

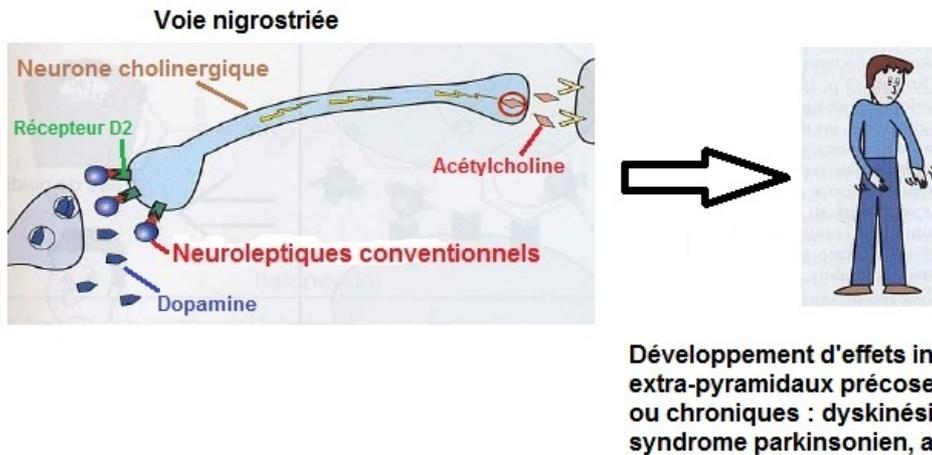


Figure 34 : Blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> présents sur le neurone cholinergique au niveau du système nigrostrié : inhibition du contrôle négatif exercé par la dopamine sur la libération d'acétylcholine. [44]

Ces événements indésirables apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> striataux est supérieure à 80 % [43]. Des études in vivo ont montré que le taux plasmatique du neuroleptique et le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> étaient liés. Ces investigations ont permis de fournir des indications sur les posologies à ne pas dépasser afin de prévenir l'apparition d'effets extra-pyramidaux. Cependant, selon le sexe et le niveau d'activité du système dopaminergique, la survenue des effets indésirables peut varier et ceci même à des taux d'occupation comparables [43]. On entend par le terme « effets indésirables extra-pyramidaux précoces et subaiguës ou chroniques », la manifestation de [43]:

- dyskinésies aiguës :

elles s'observent précocement dès les premiers jours de traitement ou lorsque la posologie est modifiée. Elles sont dose-dépendantes. Les butyrophénones et les phénothiazines sont les neuroleptiques conventionnels les plus impliqués dans ce type de troubles [43]. Cliniquement, elles correspondent à des contractures musculaires affectant, généralement, l'extrémité céphalique. On observe des trismus (contraction des muscles des mâchoires), des protrusions de la langue, des torticolis ou encore des crises oculocéphalogyres correspondant à des spasmes des muscles oculomoteurs figeant les globes oculaires vers le haut (plafonnement oculaire) associés à une extension de la tête. La fréquence de ces manifestations atteint jusqu'à 66 % des patients traités. [43]

- syndrome parkinsonien ou syndrome d'imprégnation aux neuroleptiques :

il est subaiguë ou chronique. Il associe plusieurs symptômes [43] :

- ✓ une akinésie caractérisée par une rareté des mouvements et des mimiques, une difficulté à initier des actions ainsi qu'une diminution du balancement des bras pendant la marche ;
- ✓ une hypertonie avec apparition du phénomène de la roue dentée correspondant à une résistance cédant par saccades lors de la mobilisation passive d'un segment de membre ;
- ✓ des tremblements de repos, accentués par l'émotion et régressant durant le sommeil et les mouvements volontaires ;
- ✓ une hypersialorrhée ;
- ✓ un réflexe naso-palpébral inépuisable. Il correspond au clignement des paupières lors de la percussion de la racine du nez et s'atténue normalement après trois ou quatre impulsions. Dans notre cas, ce réflexe ne régresse pas.

La prévalence du syndrome parkinsonien est supérieure à 10 % pour les phénothiazines aliphatiques et supérieure à 30 % pour l'halopéridol (Haldol®). [43]

- akathisie ou syndrome hyperkinéto-hypertonique :

elle est également subaiguë ou chronique [43]. Elle est définie par l'incapacité du sujet à garder une position. Ce phénomène se traduit par une sensation angoissante d'impatience survenant au niveau des membres inférieures pouvant aller jusqu'à une expression motrice impérieuse (appelée « tasikinésie ») prenant la forme d'un piétinement forcé, de l'impossibilité de rester assis. Ce symptôme apparaît le plus souvent en début de traitement mais peut aussi survenir plus tardivement, en association aux dyskinésies tardives. Cette akathisie est dose-dépendante et sa prévalence peut atteindre 50 % des patients traités. [43]

- Effets indésirables extra-pyramidaux tardifs : dyskinésies tardives.

L'effet antagoniste des neuroleptiques conventionnels sur les récepteurs D<sub>2</sub> du système nigrostrié est responsable d'une interruption de la transmission dopaminergique. Lorsqu'un traitement est engagé au long cours, on observe une

hypersensibilisation des récepteurs D<sub>2</sub> dont l'expression va augmenter [43]. Ce phénomène est à l'origine de dyskinésies tardives. Il serait dû à la vaine tentative du neurone d'enrayer le blocage iatrogène de ces récepteurs [Figure 35].

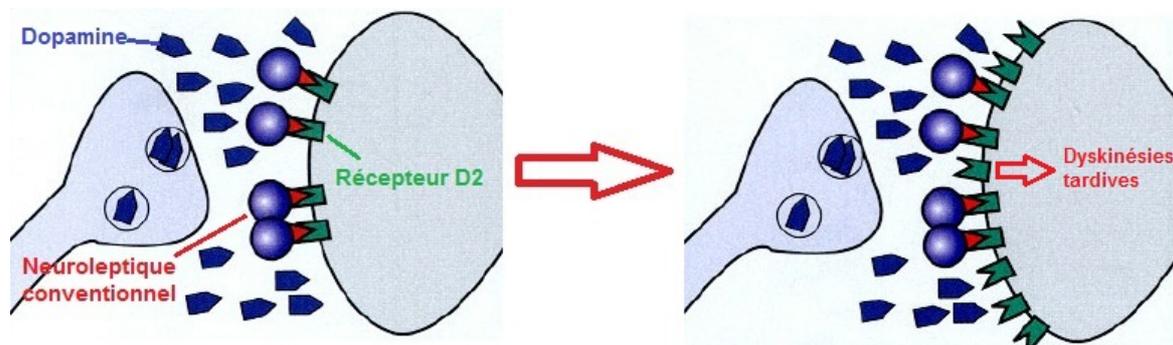


Figure 35 : Le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> au niveau nigrostrié entraîne leur hypersensibilisation. Cette dernière peut générer des dyskinésies tardives. [44]

Cliniquement, ces dyskinésies tardives se traduisent par des mouvements anormaux, incontrôlables, involontaires et répétitifs. Ils touchent essentiellement la face : mouvements des lèvres, mouvements latéraux de la mâchoire inférieure, protrusion de la langue. Le tronc et les membres peuvent également être affectés par ces troubles (balancements, déhanchements, etc.) [43]. De plus, il est possible d'observer des troubles de la respiration (dyspnée) et/ou des troubles de la déglutition (dysphagie). Ces manifestations apparaissent lors d'un traitement par neuroleptique classique d'une durée d'au moins trois mois. Elles sont soit permanentes soit entrecoupées de période de rémission. Lorsque le sujet réalise des gestes intentionnels ou durant son sommeil, les dyskinésies tardives régressent. Le risque de survenue de cet effet secondaire augmente graduellement au cours des cinq premières années de traitement puis il se stabilise. Sa prévalence s'élève à 15-20 % des patients traités. Enfin, si le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> est interrompu suffisamment tôt, les dyskinésies tardives peuvent régresser. Cependant, lors d'une utilisation à long terme, le retour à l'état d'origine est parfois impossible malgré l'arrêt du traitement. Les dyskinésies tardives sont alors irréversibles. [43]

Au delà des effets indésirables extra-pyramidaux, on peut noter que les neuroleptiques conventionnels abaissent le seuil épiléptogène. La chlorpromazine (Largactil®) est, par exemple, plus à risque que l'halopéridol (Haldol®). Cependant, la survenue de crise d'épilepsie reste exceptionnelle [43]. La conviction que le développement d'effets indésirables neurologiques était indissociable de l'activité antipsychotique des neuroleptiques a perduré jusqu'à la découverte des antipsychotiques atypiques.

- Hyperprolactinémie.

Les neuroleptiques conventionnels exercent une activité antagoniste au niveau des récepteurs D<sub>2</sub> du système tubéro-infundibulaire. Ainsi, ils lèvent le contrôle inhibiteur que possède la dopamine sur la libération de prolactine au niveau hypophysaire [43]. On observe alors une augmentation du taux de prolactine qui peut parfois être multiplié par dix. L'apparition de ce phénomène dépend de la dose et de la durée de traitement. L'hyperprolactinémie peut engendrer une galactorrhée, une aménorrhée, une augmentation du volume des seins, des dysfonctions ovariennes, une baisse de la libido, une frigidité, ou encore une impuissance, etc. Les benzamides sont particulièrement impliquées dans ce type d'effets indésirables. Il est à noter que l'association de ces traitements à une contraception orale accroît le risque de galactorrhée. Enfin, lorsque l'hyperprolactinémie est prolongée, le patient s'expose à un risque d'ostéoporose. [43]

- Effets indésirables de type atropinique.

Les neuroleptiques classiques exercent une action antagoniste sur les récepteurs muscariniques M<sub>1</sub>. Les phénothiazines alipathiques et pipéridinées sont particulièrement concernées par cet effet [43]. Le blocage de ces récepteurs au niveau central est responsable de troubles de l'attention, de troubles mnésiques (amnésie antérograde), d'états confusionnels et de sédation. L'impact sur les fonctions cognitives est donc négatif, aggravant les troubles parfois préexistants chez le patient schizophrène [43]. Des études menées sur des animaux ont montré que lorsque les récepteurs D<sub>2</sub> striataux étaient saturés à plus de 80 %, les capacités d'apprentissage étaient pratiquement annihilées.

Le blocage des récepteurs  $M_1$  au niveau périphérique engendre, quant à lui :

- ✓ une sécheresse buccale, associée à un risque de caries dentaires ;
  - ✓ une constipation ralentissant la résorption intestinale et pouvant retentir sur la pharmacocinétique des médicaments administrés ;
  - ✓ un ralentissement de la vidange gastrique parfois responsable de nausées, de vomissements ou de reflux gastro-œsophagien ;
  - ✓ des troubles de la miction voir une rétention urinaire ;
  - ✓ des troubles de l'accommodation et une mydriase associée à un risque de fermeture de l'angle iridocornéen [Figure 36]. [43]
- Effets indésirables dus aux blocages des systèmes histaminergique et adrénergique.

Les neuroleptiques classiques exercent également une action antagoniste sur les récepteurs histaminergiques  $H_1$  et adrénergiques  $\alpha_1$  post-synaptiques [43]. Une augmentation de l'appétit associée à une prise de poids, une baisse de la vigilance ainsi qu'un effet sédatif résultent du blocage des récepteurs  $H_1$ . L'antagonisme exercé sur les récepteurs  $\alpha_1$  est à l'origine d'hypotension orthostatique, de palpitations, de vertiges ou encore de sédation. Des troubles sexuels (difficultés érectile ou éjaculatoire, frigidité) peuvent également survenir [Figure 36]. De plus, l'hyperprolactinémie ainsi que l'effet inhibiteur de ces molécules sur la libération d'hormones gonadotropes amplifient le risque de développement de troubles sexuels. L'emploi de phénothiazines ou de butyrophénones est fréquemment associé à une réduction de l'intérêt sexuel. [43]

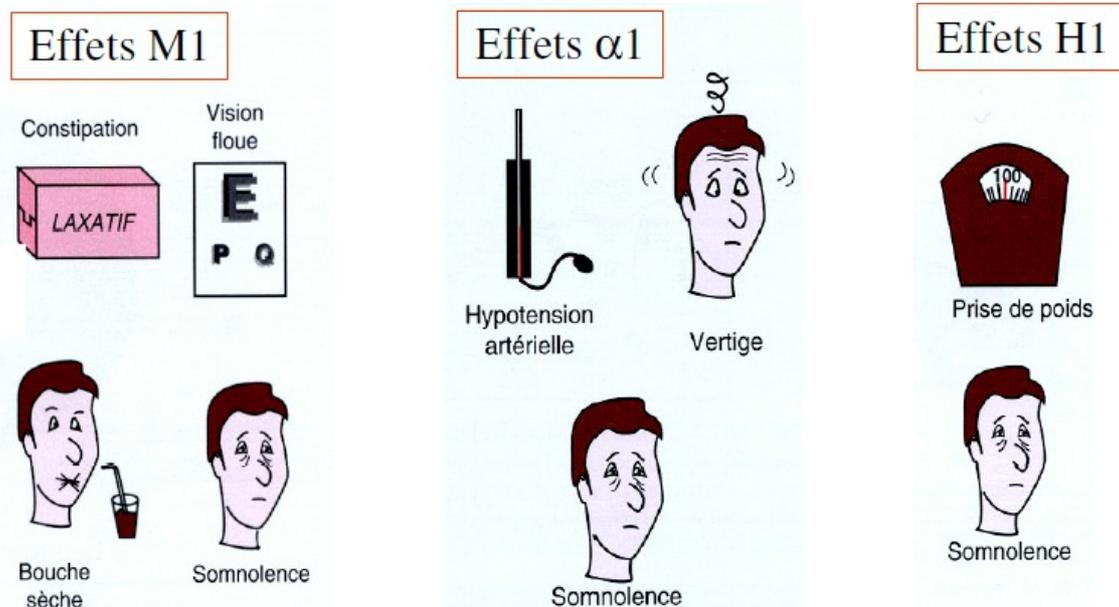


Figure 36 : Effets indésirables dus aux blocages des systèmes cholinergique, adrénergique et histaminergique par les neuroleptiques conventionnels. [25]

- Syndrome malin des neuroleptiques.

Le premier cas de syndrome malin des neuroleptiques a été décrit par Delay et Deniker avec l'halopéridol (Haldol®) en 1961. Son incidence est relativement faible (0,02 à 2,5 % des patients traités). Cependant, il ne doit pas être négligé du fait de sa gravité mettant en jeu le pronostic vital. Il se traduit, cliniquement, par [43] :

- ✓ une hyperthermie et une déshydratation ;
- ✓ une rigidité musculaire associée à une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) ;
- ✓ des troubles neurovégétatifs : tachycardie, hyperhydrose, hyperpnée, variation de la pression artérielle ;
- ✓ des troubles de la conscience, etc.

Les facteurs de risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques sont : le sexe masculin, un âge inférieur à 40 ans, le début de traitement, l'administration parentérale du neuroleptique, l'existence d'un trouble bipolaire ou d'un trouble cérébral organique. Les neuroleptiques conventionnels les plus concernés par ce syndrome sont les butyrophénones et les phénothiazines [43]. En cas de suspicion, le traitement doit être immédiatement arrêté et l'hospitalisation du sujet est nécessaire. Ce dernier sera transféré en réanimation s'il souffre de troubles neurovégétatifs, de troubles de la conscience, de déshydratation et/ou

d'hyperthermie supérieure à 38,5°C. Un traitement symptomatique s'avère primordial : antipyrétique, hydratation et maintien des fonctions vitales. Selon la sévérité du tableau clinique (altération de l'état général, rigidité importante, hyperthermie), un agoniste dopaminergique (bromocriptine, Parlodel®) ou le dantrolène (Dantrium®) pourra être administré. Si le traitement neuroleptique n'est pas stoppé rapidement, le décès peut survenir en 24 à 48 heures. Par la suite, la réintroduction d'un traitement neuroleptique reste problématique. En effet, on constate que le risque de récurrence s'élève à 50 % des cas. [43]

- Dépression et anxiété.

Trois hypothèses tendent à expliquer la raison de l'émergence d'un tableau dépressif ou anxieux [43] :

- ✓ effet iatrogène direct ;
- ✓ apparition de symptômes dépressifs lors du développement de syndrome extra-pyramidal ;
- ✓ révélation d'une dépression sous-jacente qui était masquée par la symptomatologie délirante.

Cependant, avant l'instauration d'un traitement neuroleptique, il a été constaté que des symptômes dépressifs préexistaient (apathie, asthénie, découragement, etc.). Il s'avère complexe de distinguer les signes dépressifs/anxieux liés aux médicaments de ceux en lien avec la pathologie. [43]

- Effets indésirables cardiaques.

Ces effets secondaires ont, initialement, été révélés avec la chlorpromazine (Largactil®), l'halopéridol (Haldol®) et le dropéridol (Droleptan®). Depuis, de nombreuses autres molécules ont, également, été incriminées telles que le cyamémazine (Tercian®), la lévomépromazine (Nozinan®), le sulpiride (Dogmatil®), la loxapine (Loxapac®) ou encore le flupentixol (Fluanxol®) [43]. Les troubles les plus fréquemment constatés sont des tachycardies, des palpitations et des modifications de l'électrocardiogramme (ECG). Ce dernier point concerne un allongement de l'espace QT pouvant être responsable de torsades de pointes. Elles peuvent se compliquer de fibrillation ventriculaire voire de mort subite. Lors de l'administration de neuroleptique classique, le risque de mort subite est multiplié par 2,4 et est dose-dépendant. [43]

- Prise de poids, diabète de type 2, dyslipidémie.

De nombreux neuroleptiques conventionnels sont responsables d'une prise de poids. Cette dernière est variable et s'observe dès l'instauration du traitement. Deux principaux facteurs expliqueraient cette prise de poids. En effet, d'une part, les neuroleptiques agissent sur le système histaminergique et induisent une augmentation de l'appétit et donc une majoration de l'apport calorique. D'autre part, l'effet sédatif de ces molécules engendre une baisse de l'activité physique. Ce gain de poids constitue un facteur de mauvaise observance mais également un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique. Cet effet indésirable s'observe surtout avec les benzamides et les phénothiazines [43].

Dès 1950, les premiers cas de diabète de type 2 ont été décrits avec la chlorpromazine (Largactil®). Il a été montré que les phénothiazines multipliaient par quatre l'incidence de cette pathologie. Cependant, le risque de développer un diabète de type 2 reste moins fréquent qu'avec les antipsychotiques atypiques.

Enfin, les phénothiazines exercent un rôle iatrogène important sur le bilan lipidique. Des hypertriglycéridémies ainsi que des hypercholestérolémies peuvent en résulter. On note que les butyrophénones ne sont pas concernées par ce type d'effet secondaire. [43]

- Effets indésirables divers.

D'autres effets secondaires, plus rares, ont également été décrits avec les neuroleptiques classiques. La chlorpromazine (Largactil®) possède, par exemple, une toxicité hépatique et induit une augmentation des transaminases pouvant aller jusqu'à la cytolyse [43]. On peut également citer le cas des phénothiazines qui peuvent être à l'origine d'effets dermatologiques (hyperpigmentation, éruption cutanée, photosensibilisation, etc.) et de troubles hématologiques lorsqu'elles sont utilisées à forte dose (agranulocytose ou leucopénie bénigne). Enfin, la majorité des études ont conclu à l'absence de tératogénéicité des neuroleptiques classiques. Cependant, d'autres recherches ont montré que l'exposition aux phénothiazines *in utero* pourrait augmenter l'incidence des malformations cardiovasculaires. De même, l'administration de ces mêmes molécules en fin de grossesse pourrait être responsable d'hypertonie, d'agitations psychomotrices, d'hypothermie ou encore d'hypotension artérielle chez le nouveau-né. [43]

## 2.4.2. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques.

Comme nous l'avons vu dans la partie 2, chapitres 2.2.3 et 2.2.4, le mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques leur confère une meilleure tolérance sur le plan neurologique. Le risque de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux précoces et subaiguës ou chroniques est faible [43]. En effet, des dyskinésies aiguës ont été constatées chez 1 % des patients traités par olanzapine (Zyprexa®) ou rispéridone (Risperdal®). De même, 2 % des patients traités par clozapine (Leponex®) ou olanzapine (Zyprexa®) ont développé un syndrome parkinsonien. Ce dernier pourcentage est légèrement plus élevé lors d'un traitement par rispéridone (Risperdal®) ou amisulpride (Solian®). Concernant l'akathisie, on observe de grande variation selon le médicament employé [43]. Néanmoins, sa survenue est généralement moins fréquente qu'avec les neuroleptiques conventionnels. Le risque de développer une akathisie est relativement faible lors de l'utilisation de clozapine (Leponex®), d'olanzapine (Zyprexa®) ou encore d'amisulpride (Solian®) ; tandis qu'il est plus élevé avec l'aripiprazole (Abilify®) et fait d'ailleurs partie de ces principaux effets secondaires. En aparté, on peut noter que les autres effets indésirables de cette molécule sont des insomnies, des céphalées, de l'anxiété et de l'agitation. Enfin, le risque d'apparition de dyskinésies tardives lors de l'emploi d'antipsychotiques atypiques est 5 à 10 fois plus faible qu'avec les neuroleptiques classiques. Les antipsychotiques atypiques peuvent également induire une baisse du seuil épiléptogène. Cependant, seule la clozapine (Leponex®) est associée à un risque important d'épilepsie, expression clinique de la modification de l'électroencéphalogramme. Ce type de trouble apparaît dans 5 % des cas lorsque les doses administrées sont comprises entre 600 et 900 mg/jour. [43]

Le mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques explique également le faible risque d'apparition d'hyperprolactinémie. Parmi ces différentes molécules, il s'avère que l'amisulpride (Solian®) et la rispéridone (Risperdal®) génèrent plus fréquemment une augmentation du taux de prolactine. L'emploi de ces substances est également associé à un risque de syndrome malin des neuroleptiques semblable à celui décrit précédemment. [43]

Au vue de leur affinité pour les différents récepteurs cérébraux, les antipsychotiques atypiques constituent un groupe hétérogène [45]. Ainsi, selon le réceptogramme de chaque molécule, les effets indésirables diffèrent [Figure 37]. La variation de la fréquence des effets secondaires de type atropiniques, adrénolytiques et histaminergiques (décrits précédemment) selon la substance administrée en est un parfait exemple. La clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) présentent une importante action antagoniste sur les récepteurs muscariniques. La rispéridone (Risperdal®) exerce, quant à elle, un effet adrénolytique plus marqué. Enfin, l'aripiprazole (Abilify®) ayant peu d'affinité pour ces trois types de récepteurs, ce genre d'effets indésirables n'est que plus rarement généré. [45]

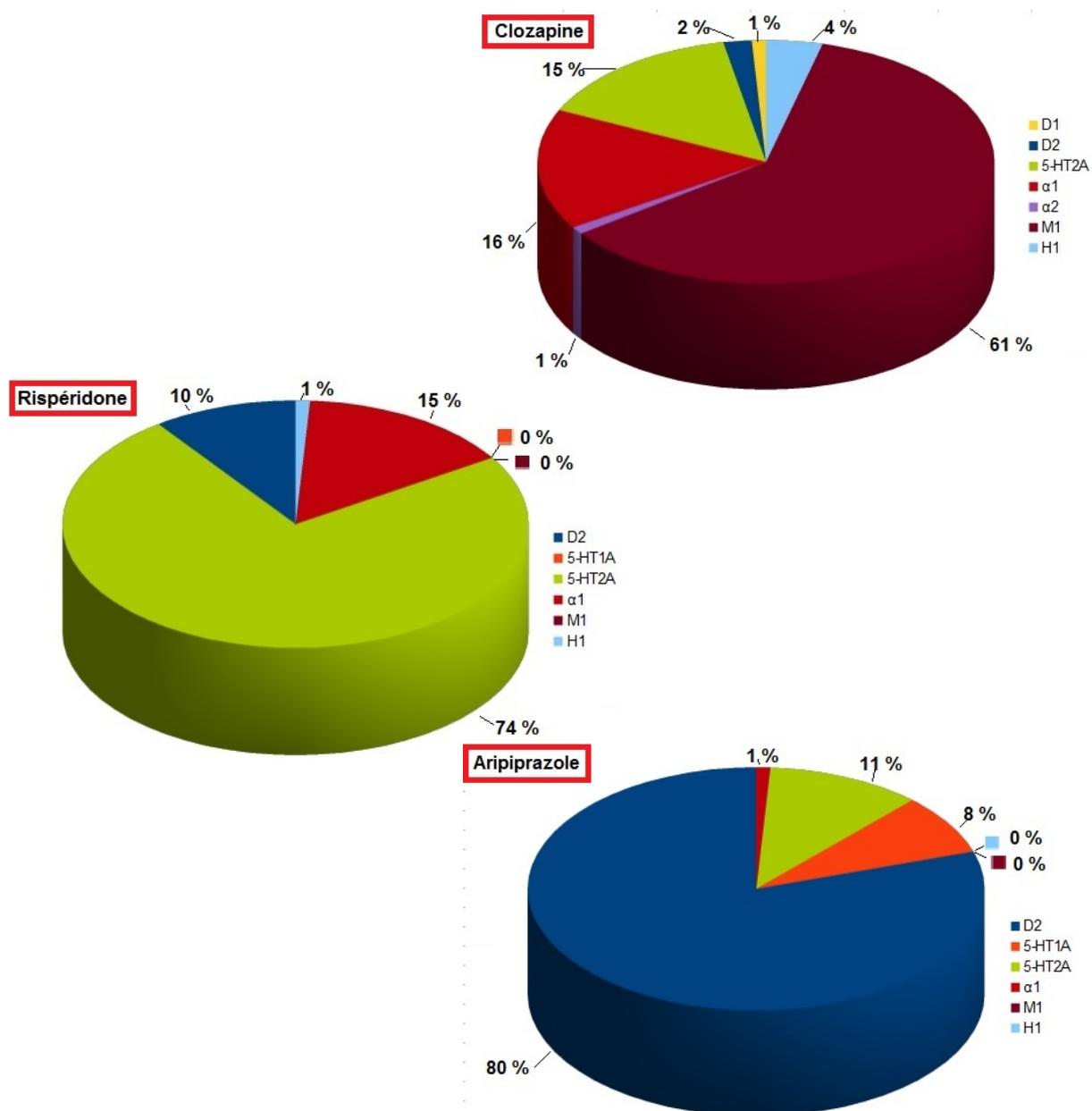


Figure 37 : Exemples de réceptogrammes de trois antipsychotiques atypiques : clozapine (Leponex®), rispéridone (Risperdal®), aripiprazole (Abilify®). [45]

Nous allons maintenant exposer les effets secondaires principalement observés lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (essentiellement d'ordre métabolique) :

- Prise de poids.

En général, elle s'observe dès l'instauration du traitement. Plusieurs mécanismes sont avancés pour l'expliquer [43] :

- ✓ augmentation de l'apport calorique : le blocage des récepteurs H<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> par les antipsychotiques atypiques est responsable d'une augmentation de l'appétit ;
- ✓ diminution voire absence d'activité physique induit par l'effet sédatif qu'engendre ces molécules :
- ✓ diminution du métabolisme de base responsable d'un gain pondéral chez les patients n'ayant pas augmenté leur ration alimentaire. Le métabolisme de base représente 70 % des dépenses énergétiques quotidiennes. Une réduction, même minime, de la consommation d'énergie au repos suffit à expliquer une prise de poids. La leptine, hormone peptidique sécrétée par les adipocytes de manière proportionnelle à la masse grasseuse, régule cette consommation d'énergie. Elle agit sur les récepteurs hypothalamiques et induit une baisse de la prise alimentaire ainsi qu'une augmentation de la thermogénèse. Par conséquent, elle permet une homéostasie pondérale en exerçant une action stimulante sur le catabolisme lipidique et sur le centre hypothalamique de la satiété. Les antipsychotiques atypiques amplifient la sécrétion de leptine et génèrent ainsi une résistance hypothalamique à cette hormone. Ce phénomène est alors responsable, *in fine*, d'une prise de poids non négligeable. [43]

La clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) sont particulièrement iatrogènes à ce niveau. Cette prise de poids est responsable d'une mauvaise observance et constitue un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique. En effet, elle favorise le développement de dyslipidémies, de diabète non insulino-dépendant mais également de complications ostéoarticulaires mécaniques. [43]

- Diabète de type 2.

L'analyse du risque de diabète de type 2 lié à la prise de médicament est complexe du fait de la prévalence plus élevée de cette pathologie chez les patients schizophrènes par rapport à la population générale [43] (risque multiplié par deux voir quatre). Le rôle diabétogène des antipsychotiques atypiques s'exercerait à plusieurs niveaux [43] :

- ✓ induction d'une résistance périphérique à l'insuline due à l'augmentation du taux sanguin de leptine et à la prise de poids. En effet, l'hyperleptinémie est responsable d'un hyperinsulinisme car elle altère la sensibilité des récepteurs périphériques à l'insuline. De même, l'augmentation du volume du tissu adipeux viscéral joue un rôle important dans le développement d'une insulino-résistance ;
- ✓ inhibition possible du fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par action antagoniste sur les récepteurs  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>1A,2A,2C</sub> ;
- ✓ hypothétique effet toxique direct sur les îlots de Langerhans ;
- ✓ révélation d'une vulnérabilité au diabète spécifique aux psychoses. [43]

Tout comme pour la prise de poids, la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) sont plus particulièrement impliqués dans le risque de développement d'un diabète de type 2. [43]

- Dyslipidémies.

Le rôle iatrogène des antipsychotiques atypiques sur le bilan lipidique est non négligeable ; les dibenzodiazépines sont particulièrement concernées par cet effet indésirable. L'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), rapportée par Franck et al. [43], montre que la clozapine (Leponex®) est susceptible d'engendrer une hypertriglycéridémie. L'olanzapine (Zyprexa®) peut, quant à elle, générer une hypertriglycéridémie ainsi qu'une hypercholestérolémie. La rispéridone (Risperdal®), l'amisulpride (Solian®) et l'aripiprazole (Abilify®) seraient sans conséquence sur ce plan. [43]

- Agranulocytose.

Elle correspond à un effondrement du taux circulant de polynucléaires neutrophiles (inférieur à  $500/\text{mm}^3$ ). Cet effet indésirable concerne la clozapine (Leponex®) [43]. Il survient chez environ 0,4 % des patients traités par cette molécule et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur Numération Formule Sanguine (NFS). Dans 80 % des cas, l'agranulocytose se développe au cours des 18 premières semaines de traitement. Le mécanisme de toxicité hématologique de la clozapine (Leponex®) est mixte [61] :

- ✓ effet toxique : la clozapine et la norclozapine (métabolite) sont métabolisées en formes radicalaires par la myéloperoxydase granulocytaire. Ces métabolites radicalaires présentent une cytotoxicité pour les polynucléaires neutrophiles ;
- ✓ effet immunologique : des anticorps dirigés contre le complexe polynucléaires neutrophiles-métabolites sont produits. Ils induisent la lyse des polynucléaires neutrophiles par activation des différents éléments du système immunitaire.

Cliniquement, l'agranulocytose se manifeste par un syndrome infectieux brutal avec apparition de fièvre (supérieure à  $40^\circ\text{C}$ ) : angine ulcéro-nécrotique, syndrome pseudo-grippal, etc. [43]

Du fait du risque d'agranulocytose, la clozapine (Leponex®) est employée en tant que neuroleptique de dernière intention. Elle est utilisée en cas de schizophrénie sévère, évoluant depuis deux ans, intolérante ou résistante à aux moins deux autres molécules antipsychotiques. Cette substance est soumise à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie ou en neurologie. Tout spécialiste en psychiatrie, neurologie ou gériatrie est autorisé à renouveler cette prescription. La surveillance stricte de la NFS est obligatoire. Un carnet de surveillance du patient est mis en place et renferme diverses informations [Annexe 3]. Dans les dix jours précédents la mise en route du traitement, une NFS est réalisée. Les taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles devront respectivement être compris entre  $4000 - 10\,000/\text{mm}^3$  et  $2000 - 7500/\text{mm}^3$ . Ensuite, la NFS est contrôlée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement. Durant cette période, la clozapine (Leponex®) est délivrée tous les sept jours. Par la suite, la NFS est surveillée une fois par mois et la délivrance de la

molécule pour une durée d'un mois est possible. Tout signe d'infection doit induire la réalisation d'une NFS :

- ✓ si les taux de leucocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles décroissent respectivement entre 3000 – 3500/mm<sup>3</sup> et 1500 – 2000/mm<sup>3</sup>, la NFS est surveillée deux fois par semaine jusqu'à sa normalisation ;
- ✓ si les taux de leucocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles sont compris respectivement 1000 – 3000/mm<sup>3</sup> et 500 – 1500/mm<sup>3</sup>, la NFS est réalisée quotidiennement et le traitement est stoppé ;
- ✓ lorsque le taux de leucocytes est inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> et/ou lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement par clozapine (Leponex®) est arrêté et le patient est hospitalisé en service d'hématologie. [43]

- Effets indésirables divers.

Tout comme les neuroleptiques conventionnels, les antipsychotiques atypiques peuvent induire un allongement de l'intervalle QT [43]. L'olanzapine (Zyprexa®), la rispéridone (Risperdal®), la clozapine (Leponex®) et l'amisulpride (Solian®) sont concernées par cet effet indésirable. L'utilisation prolongée de la rispéridone (Risperdal®) ou de l'olanzapine (Zyprexa®) chez le sujet âgé accroît le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral. Des troubles hépatiques avec augmentation modérée et transitoire des transaminases sont observés de manière fréquente lors de l'administration de clozapine (Leponex®) ou d'olanzapine (Zyprexa®). Des réactions allergiques cutanées telles que des prurits, des réactions exanthémateuses, des urticaires ont pu être constatées avec les antipsychotiques atypiques. L'aripiprazole (Abilify®) est susceptible d'induire des phénomènes de sécheresse cutanée, des ulcères cutanés, de l'eczéma ou encore de l'acné, etc. Enfin, concernant la tératogénéicité des antipsychotiques atypiques, les risques fœtaux ainsi que les conséquences sur le développement neuropsychologique de l'enfant qu'ils sont susceptibles d'engendrer sont mal connus. [43]

Le tableau ci-après nous donne un aperçu de la fréquence des principaux effets indésirables susceptibles d'être rencontrés lors de l'utilisation de neuroleptiques de première ou de seconde génération.

Tableau 8 : Fréquence des principaux effets indésirables pouvant survenir lors de l'administration de neuroleptiques de première ou de seconde génération. [43]

	Amisulpride	Aripiprazole	Chlorpromazine	Clozapine	Halopéridol	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone
<b>Dyskinésies aiguës</b>	+	0	+	0	+++	+	0	+
<b>Syndrome parkinsonien</b>	+	0	++	0	+++	+	0	+
<b>Akathisie</b>	+	+++	++	0	++	+	/	++
<b>Dyskinésies tardives</b>	/	/	++	+	+++	+	/	+
<b>Epilepsie</b>	+	/	++	+++	+	+	+	+
<b>Prise de poids</b>	++	0	+	+++	+	+++	++	+
<b>Dyslipidémie</b>	0	0	++	+++	0	+++	+	0
<b>Hyperglycémie</b>	+	/	+	+++	+	+++	++	+
<b>Hyperprolactinémie</b>	+++	+	+	0	++	+	0	++
<b>Effets atropiniques</b>	0	0	+++	+++	0	++	0	0
<b>Allongement QT</b>	+	/	+	++	+	+	+	+

## 2.5. Intérêts du choix des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels.

La prise en charge des patients atteints de psychose a été révolutionnée par l'apparition des neuroleptiques de première génération. Néanmoins, il s'avère qu'environ 20 % des patients ne répondent pas à ces substances et des symptômes résiduels persistent chez 50 % d'entre eux [43]. L'émergence d'une seconde génération de neuroleptiques, les antipsychotiques atypiques, a permis d'optimiser la prise en charge de ces malades.

### 2.5.1. Etudes comparatives d'efficacité à long terme.

L'évaluation de l'efficacité des neuroleptiques conventionnels repose sur des études comparant ces molécules à un placebo. Les résultats de ces travaux montrent, qu'après six semaines de traitement, 75 % des patients traités par neuroleptiques classiques présentent une rémission quasi complète ; contre 23 % des sujets sous placebo [43]. Une absence d'amélioration ou une aggravation de l'état a été observée chez « seulement » 8 % des patients sous neuroleptiques contre 50 % des malades sous placebo. Le taux de rechutes après six mois de traitement a également été évalué : 18 % des patients traités par neuroleptique de première génération contre 52 % des sujets sous placebo étaient concernés par une rechute [43]. L'auteur précise qu'un tiers des rechutes se produit dans les premiers mois suivant l'arrêt du traitement. La poursuite du traitement durant la phase d'entretien permet d'abaisser le risque de rechute à 30 % (alors qu'il s'élève à 60 – 70 % lors de l'arrêt du traitement). L'efficacité de ces molécules de première génération sur la symptomatologie productive a été démontrée tant dans le traitement des épisodes aigus que dans la prévention des récurrences productives à plus long terme. De même, il a été mis en évidence que des posologies modérées (équivalentes à 10 mg/jour d'halopéridol) sont également efficaces sur l'éventuelle dépression associée. Cependant, ces neuroleptiques conventionnels ne possèdent pas d'efficacité marquée vis-à-vis de la symptomatologie déficitaire. [43]

L'appréciation de l'efficacité des antipsychotiques atypiques est, quant à elle, basée sur des études les comparant soit à un placebo, soit aux neuroleptiques classiques, soit entre-eux . Tout d'abord, nous allons présenter les différents travaux rendant compte de l'efficacité supérieure des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels à long terme :

- Clozapine (Leponex®) versus halopéridol (Haldol®).

Deux études ont été réalisées chez des patients atteints de schizophrénie résistante. Limosin et al. [40] rapportent l'étude de Kane et al. qui ont mené leurs travaux sur une période de 29 semaines. Les posologies employées étaient en moyenne de 522 mg/jour de clozapine et de 18,5 mg/jour d'halopéridol. En fin d'étude, le pourcentage de patients ayant continué le traitement s'élevait à 65 % avec la clozapine et 33 % avec l'halopéridol. Dans le groupe de l'antipsychotique atypique, le score total obtenu à l'échelle évaluant les symptômes psychopathologiques (PANSS) était manifestement inférieur à celui obtenu par le groupe de l'halopéridol. De même, le taux d'arrêt pour inefficacité du traitement était plus bas dans le groupe de la clozapine [40].

La seconde étude, dirigée par Rosenheck et al. rapportée par Limosin et al. [40], a employé des posologies quotidiennes moyennes de 552 mg de clozapine et 28 mg d'halopéridol pendant 52 semaines. Le pourcentage de patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude était de 57 % avec la clozapine et 28 % avec l'halopéridol. Comme dans l'étude précédente, le score total obtenu à la PANSS était inférieur dans le groupe de la clozapine [40].

Les résultats de ces deux études révèlent donc que les patients traités par clozapine obtiennent de meilleurs scores à la PANSS. L'efficacité supérieure de cette molécule par rapport à l'halopériol est ainsi démontrée. [40]

- Olanzapine (Zyprexa®) versus halopéridol (Haldol®).

Une méta-analyse, rapportée par Limosin et al. [40], a évalué, chez des malades initialement répondeurs aux traitements, le délai avant l'apparition d'une rechute. Les résultats ont montré que, dans le groupe de l'olanzapine, ce délai était plus long que dans le groupe de l'halopéridol. Cette analyse reflète l'efficacité supérieure à un an de l'olanzapine (utilisée en moyenne à 13,6 mg/jour) par rapport à l'halopéridol (employée en moyenne à 13,5 mg/jour). De même, il s'avère que l'antipsychotique atypique possède une meilleure efficacité sur la composante dépressive par rapport à l'halopéridol. [40]

- Rispéridone (Risperdal®) versus halopéridol (Haldol®).

Limosin et al. [40] exposent l'étude de Csernansky et al. qui ont suivi, pendant deux ans, deux groupes de patients ; l'un traité par rispéridone et l'autre par halopéridol. Ces malades étaient auparavant stabilisés par une autre molécule antipsychotique. Les auteurs ont comparé le délai avant la survenue d'une rechute. Ce dernier était plus long chez les patients sous rispéridone. De plus, 91 % des malades sous halopéridol ont stoppé leur traitement contre 85 % des sujets sous rispéridone. [40]

- Amisulpride (Solian®) versus halopéridol (Haldol®).

Limosin et al. [40] rapportent que Colonna et al. ont mené une étude sur des patients en rechute aiguë. Ils ont comparé l'efficacité à un an de l'amisulpride et de l'halopéridol en évaluant les variations du score total obtenu à la PANSS. Selon ce critère, les auteurs ont constaté que l'antipsychotique atypique présentait la plus grande efficacité. [40]

- Aripiprazole (Abilify®) versus halopéridol (Haldol®).

Le maintien de l'efficacité de l'aripiprazole et de l'halopéridol employés à doses fixes après un an de traitement, rapporté par Limosin et al. [40], a été étudié par Kasper et al. Ces auteurs ont montré que les patients présentant une baisse de 30 % de leur score initial obtenu à la PANSS provenaient majoritairement du groupe traité par aripiprazole. De plus, le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement pour inefficacité ou effets indésirables était nettement inférieur dans ce même groupe. [40]

Enfin, Franck et al. [43] exposent la méta-analyse, réalisée par Leucht et al., portant sur plus de 1700 patients. Les taux de rechutes à un an s'élevaient à 15 % pour les antipsychotiques atypiques contre 23 % pour les neuroleptiques conventionnels [43].

Malgré ces différents résultats en faveur d'une baisse du score total obtenu à la PANSS après un traitement par antipsychotique atypique au long cours, la supériorité globale de ces substances est encore discutée. Leur efficacité sur la symptomatologie productive serait comparable à celle des neuroleptiques de première génération ; seule la clozapine (Leponex®) se démarquerait. Néanmoins, les effets des antipsychotiques atypiques sur les dimensions déficitaires, cognitives et dépressives seraient supérieurs à ceux des neuroleptiques classiques. [40, 43]

Nous allons maintenant exposer les différentes études comparant l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération à des placebos. De même, nous aborderons celles opposant les antipsychotiques atypiques entre-eux.

- Asénapine (Sycrest®) versus placebo et Asénapine (Sycrest®) versus autres antipsychotiques.

A ce jour, l'asénapine n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la schizophrénie en Europe. Cette molécule est indiquée dans la prise en charge d'épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires chez l'adulte. Cependant, aux Etats-Unis, l'asénapine est autorisée pour le traitement de la schizophrénie. L'évolution du score total obtenu à la PANSS est utilisée pour évaluer l'efficacité de l'asénapine dans le traitement de la schizophrénie. Les résultats de plusieurs méta-analyses laissent apparaître que l'asénapine était supérieur au placebo en terme d'efficacité au vue des changements observés sur le score total PANSS [64-65].

De même, Franck et al. [64] rapportent les résultats d'études cliniques réalisées en double aveugle où il apparaît que l'asénapine se montre aussi efficace que la rispéridone ou l'halopéridol. D'autres méta-analyses viennent compléter ces résultats. En effet, Szegedi et al. [65] rapportent que l'asénapine aurait une efficacité comparable à celles des autres antipsychotiques de seconde génération.

- Lurasidone (Latuda®) versus placebo et Lurasidone (Latuda®) versus autres antipsychotiques.

En 2014, la lurasidone a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la schizophrénie. Comme pour l'asénapine, plusieurs méta-analyses ont montré l'efficacité supérieure de la lurasidone par rapport au placebo [64]. En 2013, Leucht et al. réalisent une méta-analyse portant sur la comparaison de l'efficacité et de la tolérance de 15 molécules antipsychotiques. Les résultats de 212 études cliniques sont ainsi analysés. Ces derniers, rapportés par Franck et al. [64], démontrent une efficacité comparable entre la lurasidone et l'aripiprazole, la quétiapine, l'asénapine. Cependant, il apparaît que la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, l'amisulpride présentent une efficacité supérieure à celle de la lurasidone.

A ce jour, il est à noter que l'efficacité à long terme (au delà de 6 semaines) de la lurasidone n'a pas été appréciée dans le cadre d'études contrôlées. [67]

- Comparaison simultanée de l'efficacité de plusieurs antipsychotiques atypiques.

De nombreuses études randomisées en double aveugle incluant près de 13000 patients ont été menées. Celles-ci comparent soit deux soit plusieurs antipsychotiques atypiques [69]. L'ensemble des résultats a été réuni au sein d'une méta-analyse. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité d'une molécule était l'évolution du score PANSS. Les critères de jugement secondaires étaient le pourcentage d'abandon du fait de l'inefficacité de la molécule ainsi que les sous-scores de symptômes positifs et négatifs. [68,69]

Les résultats de cette méta-analyse, réalisées par Leucht et al., sont rapportés par Franck et al [64]. Il apparaît que la clozapine, l'olanzapine et l'amisulpride montrent une efficacité supérieure à celle de l'aripiprazole, la quétiapine et la ziprasidone. En ce qui concerne l'amélioration de la symptomatologie générale, aucune différence manifeste n'a été constaté entre l'amisulpride et l'olanzapine, l'amisulpride et la rispéridone ou l'amisulpride et la ziprasidone. Les auteurs ont également montré une efficacité supérieure de la rispéridone par rapport à la quétiapine et la ziprasidone, ainsi qu'une efficacité équivalente à celle de l'amisulpride, de l'aripiprazole et de la clozapine [64]. Les résultats de cette méta-analyse sont réunis au sein de la figure 38 [64].

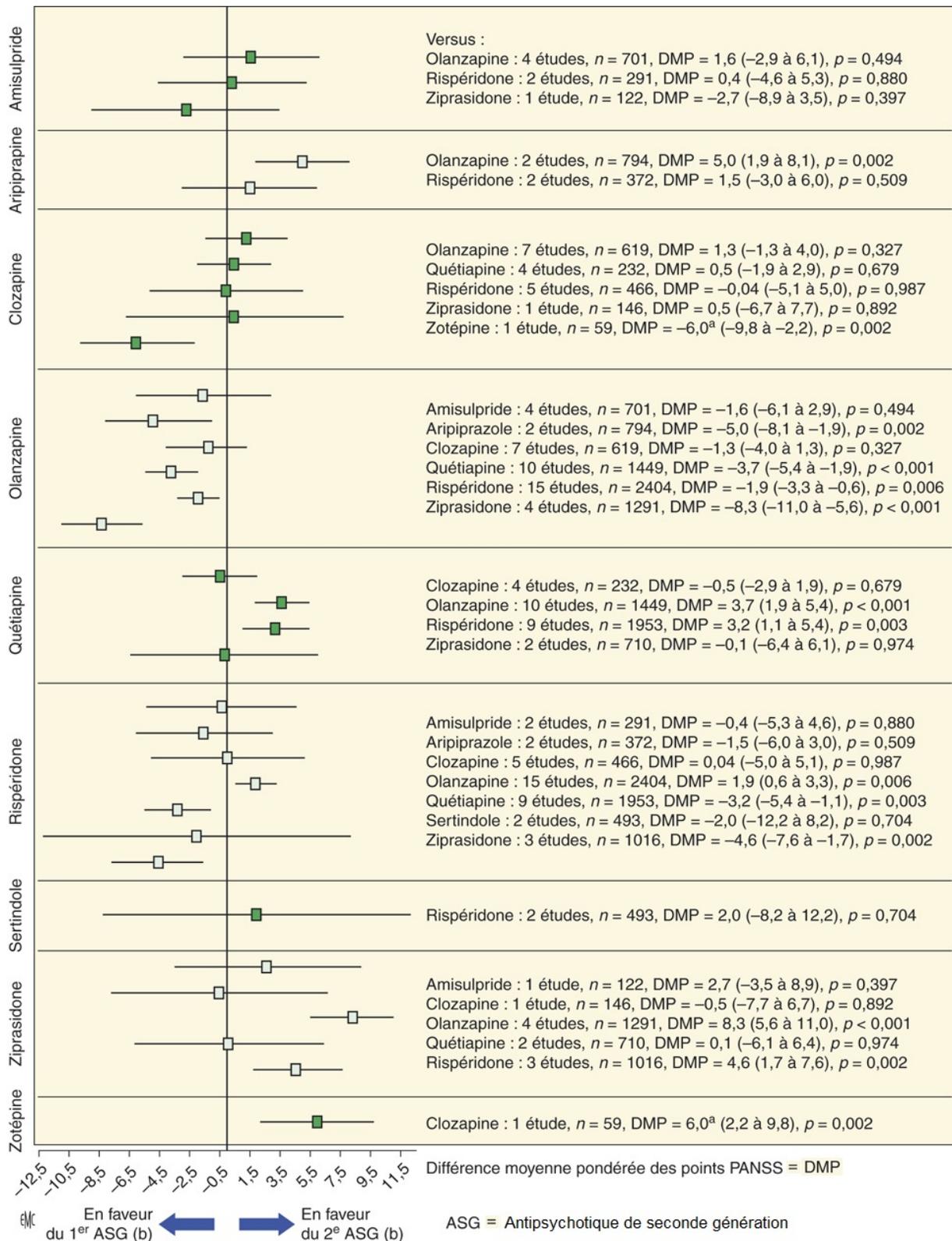


Figure 38 : Efficacité comparative des antipsychotiques de seconde génération sur la symptomatologie générale. [64]

Les numéros entre parenthèses sont les intervalles de confiance de 95 %.

b = le premier médicament est celui écrit verticalement sur le côté gauche, et le second est celui écrit horizontalement sur le côté droit du graphique.

Les résultats laissent ainsi entendre que certains antipsychotiques atypiques auraient une efficacité supérieure à d'autres. Cependant, aucun antipsychotique de seconde génération n'apparaît comme ayant une supériorité d'action manifeste par rapport aux autres. C'est pourquoi, il semble indispensable d'adapter le choix de la molécule au patient de manière individuelle afin d'obtenir la meilleure balance entre l'efficacité du médicament et ses effets indésirables. [68-69]

### 2.5.2. Etudes des tolérances neurologique et métabolique.

Comme nous l'avons vu au sein de la partie 2, chapitre 2.4.1, les neuroleptiques de première génération peuvent être responsables d'effets indésirables extra-pyramidaux (dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien, akathisie, dyskinésies tardives). L'importante fréquence de ces manifestations explique la médiocre tolérance neurologique de ces molécules. Ces troubles neurologiques sont beaucoup moins observés avec les antipsychotiques atypiques. Cependant, ce risque persiste.

Plusieurs études ont montré que la clozapine (Leponex®) et l'amisulpride (Solian®) entraînaient moins de symptômes extra-pyramidaux que l'halopéridol (Haldol®) après un an de traitement [40, 43]. De même, la rispéridone (Risperdal®) et l'olanzapine (Zyprexa®) sont associées à une moindre incidence de l'akathisie par rapport à l'halopéridol (Haldol®) [40, 43]. Concernant l'aripiprazole (Abilify®), deux études ont évalué l'incidence des syndromes extra-pyramidaux et de l'akathisie. La première a comparé l'antipsychotique avec un placebo durant 26 semaines. La seconde a opposé l'aripiprazole (Abilify®) à l'halopéridol (Haldol®) et a été menée sur une période de 52 semaines. Il s'est avéré que l'incidence des syndromes extra-pyramidaux était plus importante avec l'antipsychotique qu'avec le placebo. À l'inverse, avec l'halopéridol (Haldol®), cette incidence était deux fois plus élevée qu'avec l'aripiprazole (Abilify®) [40,43]. Enfin, les risques de survenue de dyskinésies tardives avec les neuroleptiques de seconde génération et avec l'halopéridol (Haldol®) ont été comparés par Correll et al. dans une méta-analyse rapportée par Limosin et al. Ce risque est apparu significativement inférieur avec les antipsychotiques atypiques. [40]

Ces différentes études confirment donc que ces « nouveaux » antipsychotiques possèdent une meilleure tolérance sur le plan neurologique.

Nous avons vu que les neuroleptiques conventionnels et les antipsychotiques atypiques sont également susceptibles d'induire une prise de poids ainsi que des troubles du métabolisme lipidique et glucidique. A ces différents effets secondaires s'ajoutent les facteurs de risque intrinsèques liés à la maladie psychiatrique elle-même. En effet, on observe que le mode de vie des patients schizophrènes (tabagisme, alimentation déséquilibrée, absence d'exercice physique, etc.) ainsi que leur hypothétique vulnérabilité à la survenue d'un diabète de type 2 favorisent considérablement le risque de développement de ces perturbations d'ordre métabolique. La prévalence du syndrome métabolique, chez les patients atteints de schizophrénie, serait d'ailleurs plus élevée que dans la population générale ; amplifiant alors le risque de complications cardiovasculaires. Selon la NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III), on parle de syndrome métabolique lorsqu'au moins trois des facteurs suivants sont présents chez un même patient :

- excès de poids caractérisé par un tour de taille supérieur à 102 cm chez un homme ou 88 cm chez une femme ;
- hypertension artérielle (tension artérielle supérieure à 130/85 mmHg) ou traitement antihypertenseur ;
- dyslipidémie : taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/L et/ou taux de HDL cholestérol inférieur à 0,4 g/L ;
- glycémie à jeun supérieur à 1,1 g/L.

On peut noter que 31 % des hommes et 37 % des femmes traités par antipsychotiques atypiques présentent une obésité. De plus, un patient schizophrène obèse serait trois fois plus susceptible de ne pas prendre son traitement comparé à un malade non atteint d'obésité [40, 43, 46]. Enfin, des facteurs de risque de prise de poids ont également pu être isolés : sexe féminin, Indice de Masse Corporelle (IMC) bas avant la mise en place d'une thérapeutique, jeune âge, sujet naïf de tout traitement. De même, il a été observé que l'importance du gain pondéral varie selon les caractéristiques physiologiques du patient, l'antipsychotique utilisé, la durée de traitement ainsi que les autres médicaments administrés au patient. [40, 43, 46]

Des études ont démontré que la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques était significativement plus élevée que celle générée par les neuroleptiques conventionnels. Différents travaux révèlent que la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) sont les deux antipsychotiques atypiques associés à la plus importante prise de poids [40, 46]. Selon ces études, la clozapine (Leponex®) induit, essentiellement durant la première année de traitement, une prise de poids allant de 4 à 11 kg. Une augmentation supérieure à 10% du poids initial est observée chez trois quarts des patients ; tandis qu'un tiers subi un gain pondéral de plus de 20 %. Cette prise de poids peut parfois atteindre 30 kg [40, 46]. Concernant l'olanzapine (Zyprexa®), une prise de poids de 4 à 11 kg est surtout constatée pendant les 6 à 8 premières semaines de traitement et un plateau est atteint au bout d'environ un an [40, 46]. 40 % des patients présentent une prise de poids supérieure à 7 % de leur poids initial. La rispéridone (Risperdal®) et l'amisulpride (Solian®) sont, quant à elles, respectivement responsables d'un gain pondéral de 2 à 3 kg et de 0,2 à 1,4 kg. Une méta-analyse, rapportée par Ruetsch et al. [47], réalisée par Allisson et al., a montré qu'après dix semaines de traitement aux posologies usuelles, les prises de poids étaient supérieures pour la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®). Elles s'élevaient à :

- + 4,45 kg pour la clozapine (Leponex®) ;
- + 4,15 kg pour l'olanzapine (Zyprexa®) ;
- + 3 kg pour la quétiapine (Xéroquel®) ;
- + 2,1 kg pour la rispéridone (Risperdal®) ;
- + 1 kg pour l'aripiprazole (Abilify®). [Figure 39] [47]

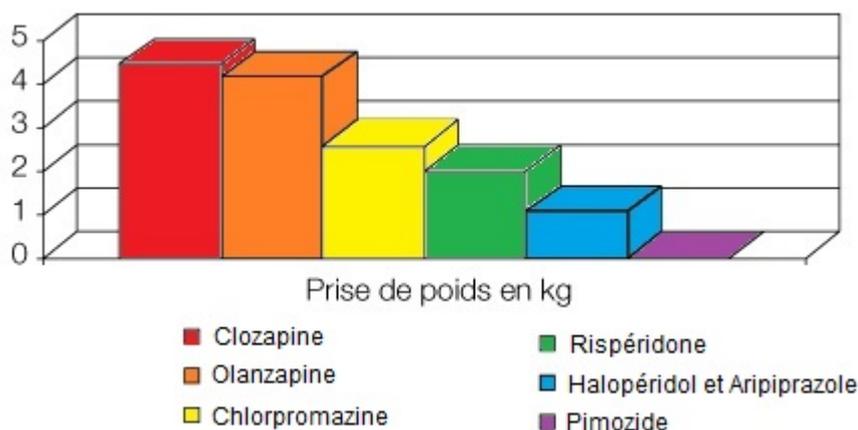


Figure 39 : Résultats de la méta-analyse d'Allisson et al. : prises de poids induites par diverses molécules antipsychotiques après dix semaines de traitement. [47]

On constate donc que ces antipsychotiques atypiques, notamment l'olanzapine et la clozapine, sont responsables de prises de poids non négligeables et induisent ainsi d'importants dérèglements métaboliques. De ce fait, de nouveaux antipsychotiques atypiques ont été récemment développés en vue d'améliorer leur tolérance sur le plan métabolique. La méta-analyse de De Hert et al. [70] a ainsi évalué les effets de l'asénapine (Sycrest®), de la lurasidone (Latuda®), du palipéridone (Xeplion®) et de l'ilopéridone sur le poids et les paramètres métaboliques des patients. Les résultats de cette méta-analyse concernant les essais à court terme, comparant l'antipsychotique à un placebo, montrent que la molécule la plus susceptible d'induire une augmentation de poids (> 7%) est l'asénapine, suivie de l'ilopéridone et de la palipéridone. La lurasidone serait associée à un risque plus faible de prise de poids. A plus long terme, il n'apparaît aucune différence significative entre ces quatre nouvelles molécules.

Harvey PD.[71] rapporte, quant à lui, les résultats d'études montrant l'évolution du poids de patients après 6 semaines de traitement soit par lurasidone, placebo, olanzapine ou quétiapine. Les changements moyens de poids observés chez ces patients sont : + 0,43 kg pour la lurasidone, - 0,02 kg pour le placebo, + 4,15 kg pour l'olanzapine, + 2,09 kg pour la quétiapine. Ainsi, le traitement par lurasidone semble être lié à un risque plus faible de prise de poids et de modifications des paramètres métaboliques.

L'ensemble de ces auteurs précisent qu'au vu du faible nombre de données recueillies, il est difficile de se prononcer sur la sécurité métabolique globale de ces récents antipsychotiques

Les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques présentent également un risque plus élevé de 9 % de développer un diabète type 2 par rapport à ceux traités par neuroleptiques conventionnels. La prévalence de cette pathologie dans la population générale est estimée entre 1,2 et 6,3 %. Elle s'élève à 25,7 % chez les patients sous antipsychotiques atypiques contre 9 à 14 % chez les malades traités par neuroleptiques de première génération [46]. Lors de l'utilisation de clozapine (Leponex®), on observe une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie. L'existence d'une corrélation entre le taux d'insuline et la clozapinémie

conduit à émettre l'hypothèse que cette molécule agirait directement sur la sécrétion d'insuline [43]. Le risque de développer un diabète de type 2 est donc augmenté. Ce dernier peut toucher jusqu'à un tiers des patients sous clozapine (Leponex®). Une étude menée durant cinq ans sur 82 patients traités par cette substance a conclu qu'un diabète de type 2 s'était manifesté chez 37 % des sujets. Un traitement par olanzapine (Zyprexa®) peut induire un hyperinsulinisme touchant jusqu'à 71 % des patients [43]. Cette molécule peut également aggraver un diabète préexistant. Comme avec la clozapine (Leponex®), un tiers des patients sont susceptibles de présenter un diabète de type 2. La rispéridone (Risperdal®) est associée à un risque beaucoup moins important. Quant à l'amisulpride (Solian®), aucun cas de diabète n'a été déclaré. Ainsi, le risque de développer un diabète de type 2 varierait entre 0,05 % avec la rispéridone (Risperdal®) et 2 % avec la clozapine (Leponex®) [43]. Comme pour la prise de poids et le diabète de type 2, la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) sont les deux molécules les plus impliquées dans la survenue de dyslipidémies. [43]

Concernant les plus récentes molécules antipsychotiques, Maina et al. [72] rapportent les résultats de différentes études ayant comparées le risque d'effets indésirables de l'asénapine (Sycrest®) avec l'olanzapine (Zyprexa®) sur le plan métabolique. Cette analyse rétrospective a mis en évidence que l'asénapine était associé à un risque plus faible de développer un diabète de type 2 (2,2% versus 3,5%) ainsi qu'une dyslipidémie (2,8% versus 6,8%) par rapport à l'olanzapine. Kang et al. [73] ont, quant à eux, étudié les paramètres métaboliques de patients schizophrènes traités soit par clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®), quétiapine (Xeroquel®), rispéridone (Risperdal®), aripiprizole (Abilify®) ou ziprasidone. Les résultats de ces études sont en accord avec les conclusions des études précédentes. En effet, il apparaît que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine exposent de manière plus importante à un risque de trouble des métabolismes glucidique et lipidique.

Enfin, l'étude CATIE a montré que la prévalence du syndrome métabolique chez des patients schizophrènes traités par antipsychotique atypique était doublée par rapport à des sujets témoins appariés pour l'âge. Une étude rétrospective a également comparé l'incidence de ce syndrome chez deux groupes de patients, l'un

traité par neuroleptiques de seconde génération, l'autre par neuroleptiques conventionnels au décours d'un premier épisode psychotique. Après trois ans de traitement, une augmentation du taux de syndrome métabolique a été observé au sein des deux groupes de patients [43, 46, 48]. Cependant, son incidence était trois fois plus importante dans le groupe traité par antipsychotique atypique. Il est à noter que le risque global de syndrome métabolique est influencé par la molécule employée. En effet, il est plus important avec la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®). Il est intermédiaire avec la rispéridone (Risperdal®) et la quétiapine (Xeroquel®) ; tandis que l'amisulpride (Solian®) et l'aripiprazole (Abilify®) ne présentent pas d'effet délétère à ce niveau. De même, avec certains antipsychotiques atypiques, l'incidence du syndrome métabolique ainsi que celle du diabète de type 2 paraît supérieure à celle des neuroleptiques classiques. [43, 46, 48]

Pour conclure, il apparaît que les deux molécules antipsychotiques atypiques visiblement les plus efficaces sont également celles qui exposent au risque le plus important de complications métaboliques [48]. Ces deux substances sont la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®) [Figure 40]. Il semble évident que le choix d'une molécule antipsychotique plutôt qu'une autre n'est pas uniquement conditionné par sa plus grande efficacité. En effet, le profil de risque métabolique du patient ainsi que le profil d'effets indésirables de la substance influencent également ce choix. De plus, le patient bénéficiera d'une surveillance clinique et biologique (cf : partie 2, chapitre 2.7.3). Enfin, on note que l'aripiprazole (Abilify®) est la molécule présentant la meilleure tolérance métabolique. Cette dernière sera recommandée en cas d'antécédents de dyslipidémie, d'hyperglycémie ou de diabète de type 2.

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole	+/-	-	-
Amisulpride	+/-	-	-

+ = risque accru

- = pas d'effet délétère

V = données variables dans la littérature

Figure 40 : Troubles métaboliques associés au traitement par antipsychotique atypique. [48]

### 2.5.3. Etudes comparatives des effets sur les fonctions cognitives.

Sur le plan de la cognition, les neuroleptiques de première et de seconde génération présentent des effets différents. Limosin et al. [40] rapportent que Harvey et al. ont comparé les résultats obtenus à un test cognitif par des patients traités par neuroleptiques conventionnels et par des malades sous antipsychotiques atypiques (et initialement traités par neuroleptiques classiques). Le but de cette étude était de mettre en évidence les avantages qu'apporteraient les antipsychotiques atypiques sur les fonctions cognitives. Durant les quatre semaines d'étude, les auteurs ont observé une amélioration des performances cognitives chez les sujets traités par antipsychotiques atypiques. Ils ont également constaté que les patients sous neuroleptiques classiques ne présentaient aucune évolution favorable [40]. Lors de l'utilisation des molécules de seconde génération, ils ont constaté :

- une légère amélioration des fonctions exécutives, de la mémoire spatiale et de la vigilance ;
- une amélioration modérée de la vitesse motrice, de la mémoire de travail et de la mémoire secondaire ;
- une amélioration significative de la fluence verbale [Figure 41].

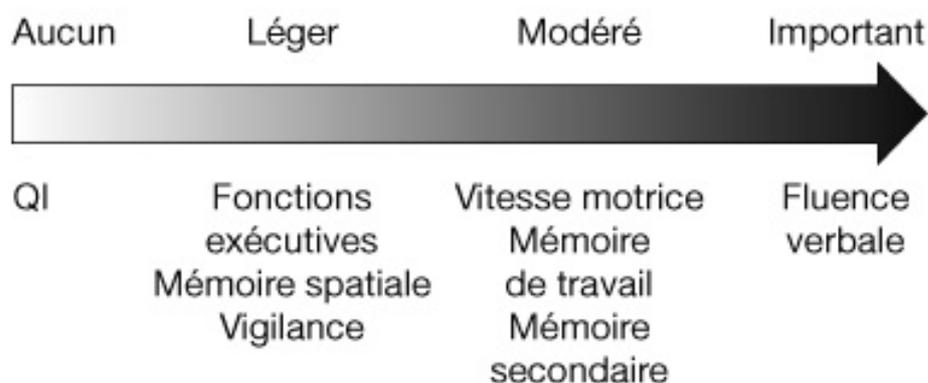


Figure 41 : Résultats de l'étude de Harvey et al., rapportée par Limosin et al., relatifs aux effets des antipsychotiques atypiques sur les fonctions cognitives. [40]

Ces effets bénéfiques seraient probablement dus au fait que ces substances génèrent moins de troubles extra-pyramidaux. Le temps de réaction et la motricité fine seraient alors moins affectés [40]. A l'inverse, les neuroleptiques conventionnels aggraveraient les compétences motrices ainsi que l'apprentissage. En revanche, ils ne posséderaient pas d'effets délétères sur la mémoire de travail et sur les fonctions exécutives. De plus, ils amélioreraient la distractibilité. [40]

L'étude de Keefe et al., décrite par Limosin et al. [40], propose, quant à elle, des résultats différents. Ces auteurs ont étudié l'effet sur les fonctions cognitives de la rispéridone (Risperdal®), de l'olanzapine (Zyprexa®) et de l'halopéridol (Haldol®) après un an de traitement. Ils ont montré la supériorité des antipsychotiques atypiques sur la fluence verbale et sur les fonctions exécutives. En revanche, il n'apparaît pas de différences significatives entre neuroleptiques de première et de seconde génération concernant les fonctions d'apprentissage et de mémorisation. Ils suggèrent également une absence d'effet délétère de la part des neuroleptiques classiques sur différentes fonctions cognitives lorsqu'ils sont administrés à faible posologie. [40]

Sur le plan de la cognition, les antipsychotiques atypiques seraient globalement supérieurs aux neuroleptiques conventionnels. Ils apporteraient un bénéfice à long terme et l'amélioration des fonctions cognitives se poursuivrait graduellement. Cependant, il est à noter qu'aucune molécule ne peut rétablir les facultés cognitives en intégralité. Ces dernières étant impliquées dans la capacité d'adaptation sociale des patients, l'effet des traitements antipsychotiques est à compléter par des thérapies cognitivo-comportementales. [40]

#### 2.5.4. Etudes en terme d'observance médicamenteuse et de qualité de vie.

Afin de prévenir les rechutes, de réduire le risque de ré-hospitalisation et de décompensation morbide, il semble indispensable de maintenir au long cours un traitement antipsychotique. Dans ce contexte, le problème de l'observance médicamenteuse se pose. Les causes d'une médiocre compliance peuvent être variées : effets secondaires, efficacité perçue comme négative, présence de troubles cognitifs, nécessité de traitement non assimilée par le patient, etc. Les conséquences cliniques, sociales, personnelles ou encore familiales d'une non-

adhésion au traitement accroissent le risque de rechute et aggravent ainsi le pronostic. Selon la population étudiée, le cadre thérapeutique ou la méthode utilisée, le taux de non-observance fluctue entre 24 et 90 %. [49]

De nombreuses études ont comparé les taux d'observance entre patients traités par neuroleptique conventionnel et par antipsychotique atypique. L'une d'elles a opposé l'halopéridol (Haldol®) à l'olanzapine (Zyprexa®) durant deux ans [49], étudiant 254 patients présentant un premier épisode psychotique. Des piluliers électroniques compteurs d'unités ont été utilisés pour évaluer l'observance. Les patients étaient considérés comme non-observants s'ils ne respectaient pas la prescription pendant plus de sept jours. Les auteurs ont montré que les malades traités par halopéridol (Haldol®) présentaient un risque de non-observance 1,5 fois plus élevé que les patients sous olanzapine (Zyprexa®). Cependant, d'autres travaux remettent en cause ces résultats. L'étude CATIE, rapportée par Palazzolo et al. [49], a, par exemple, mis en évidence que 74 % des sujets arrêtaient leur traitement dans les 18 premiers mois quelque soit la molécule administrée. De même, l'étude de Csernansky et al., exposée par Palazzolo et al. [49], a obtenu des résultats similaires. Néanmoins, les auteurs ont constaté que l'interruption de la thérapeutique était plus prématurée avec les neuroleptiques de première génération.

Des études ont également apprécié la qualité de l'observance médicamenteuse à partir des données des pharmacies hospitalières (renouvellements d'ordonnance, changement de molécule, arrêt de traitement, etc.) [49]. Certaines d'entre elles ont révélé que la compliance était améliorée lors de l'utilisation des antipsychotiques atypiques et que le taux de rechute était inférieur à celui des neuroleptiques conventionnels. D'autres n'ont, en revanche, pas mis en évidence de différence significative entre ces deux générations de produits. Il apparaît donc que les résultats relatifs aux études de l'observance médicamenteuse sont très variables [49]. Au long cours, on constate que les taux de compliance sont relativement faibles quelque soit la substance employée. [49]

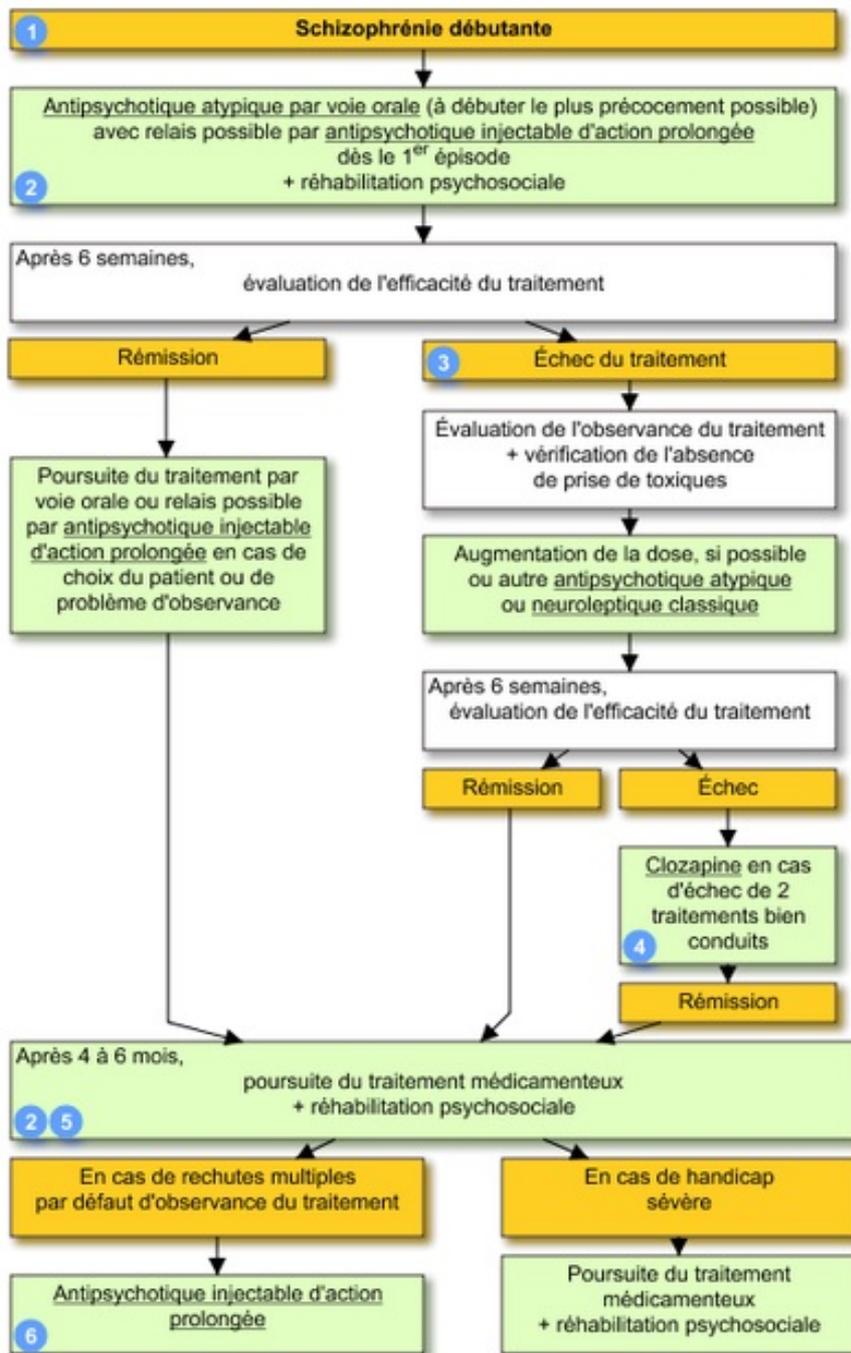
L'apport de la thérapeutique dans la vie du patient peut être évalué par l'échelle de Heinrichs, Hanlon et Carpenter : Quality of Life Scale (QLS). Cette dernière permet d'étudier la qualité de vie des malades. C'est un questionnaire comprenant 21 items cotés de 0 (sévérité maximale) à 6 auquel le sujet répond au cours d'un entretien avec le clinicien [50]. Un score total ou des résultats partiels divisés en quatre sous-échelles sont alors obtenus. Ces dernières fournissent les

scores selon quatre domaines : relations interpersonnelles, statut social (étude, travail, rôle de parent, etc.), éléments intrapsychiques (affectivité, cognition), objets/activités communs (détention d'objets courants, participation à des activités de groupes, etc). Concernant les neuroleptiques de première génération, il apparaît que les effets indésirables, invalidants et parfois sévères qu'ils sont susceptibles d'engendrer, sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie des malades. Les antipsychotiques atypiques, caractérisés par une amélioration de la tolérance neurologique à court et à long terme ainsi qu'une efficacité notable sur la symptomatologie déficitaire, sont, quant à eux, associés à une augmentation du score QLS et donc à une optimisation de la qualité de vie des patients. Néanmoins, la prise de poids qu'ils génèrent peut être responsable de perte d'estime de soi, d'isolement ou encore de manque de confiance en soi, à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie. [50]

L'arrivée des antipsychotiques de seconde génération a manifestement amélioré la qualité de vie des patients. En revanche, il apparaît que la prescription de ces molécules n'est pas nécessairement associée à une optimisation de l'observance médicamenteuse [49]. La substitution du traitement *per os* peu suivi par un antipsychotique atypique d'action prolongée s'avère être une alternative efficace. En effet, plusieurs travaux ont montré que l'emploi de ces produits améliore l'observance médicamenteuse. De plus, ils permettraient, dans certains cas, de diminuer la fréquence de survenue d'effets indésirables [49]. Ainsi, l'efficacité thérapeutique au long cours est optimisée et la fréquence des rechutes est réduite. Afin d'obtenir une observance médicamenteuse satisfaisante au long cours, il semble indispensable d'associer à la thérapeutique antipsychotique, des évaluations cliniques régulières ainsi que la participation à des thérapies cognitivo-comportementales.

### 2.5.5. Recommandations relatives à la prise en charge médicamenteuse des patients schizophrènes.

Les patients souffrant de schizophrénie sont pris en charge de manière personnalisée et pluridisciplinaire [Figure 42]. En première intention, il est recommandé d'employer un antipsychotique atypique (à l'exception de la clozapine) d'absorption rapide par voie orale (comprimé orodispersible, goutte) à dose minimale efficace [14]. Le médecin pourra juger de l'efficacité de la molécule après un minimum de six semaines de traitement à dose constante. C'est pourquoi, le traitement antipsychotique fait l'objet d'une réévaluation régulière, nécessaire à la détection précoce des patients non répondeurs. En cas d'inefficacité d'un premier antipsychotique de seconde génération, une autre molécule du même groupe sera prescrite en remplacement. Les neuroleptiques conventionnels ne seront utilisés qu'en seconde intention à dose minimale efficace afin de limiter le risque de survenue d'effets indésirables, notamment neurologiques [14]. L'emploi d'une forme retard peut être envisagé chez le patient non observant. Cependant, sa tolérance à la molécule devra préalablement avoir été appréciée avec la forme classique. Dans tous les cas, la monothérapie antipsychotique constitue la règle. La prévention des rechutes étant l'objectif essentiel, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins deux ans suite à un épisode unique et au moins cinq ans en cas d'épisodes répétés. Lorsque l'arrêt du traitement est envisagé, il se fait de manière progressive et est associé à un suivi clinique du patient [14]. Enfin, la surveillance des patients tout au long du traitement s'avère indispensable, quelque soit le produit administré (cf : partie 2, chapitre 2.7.3). [14]



- 1 *Diagnostic : difficile au début de la maladie du fait de la grande diversité des signes cliniques. Précocité de la prise en charge indispensable afin d'orienter positivement le pronostic.*
- 2 *Prises en charge psychothérapeutique et sociale : pour améliorer l'observance ainsi que la qualité de vie du patient, les thérapies cognitivo-comportementales semblent indispensables.*
- 3 *Echec du traitement: en cas de non-réponse, réponse incomplète ou mauvaise tolérance aux médicaments.*
- 4 *Utilisation de clozapine : en cas d'échec à au moins deux traitements neuroleptiques, associée à une surveillance hématologique stricte.*
- 5 *Poursuite du traitement : posologie à maintenir à dose efficace afin d'éviter les rechutes qui pourraient aggraver le pronostic du patient à court ainsi qu'à long terme.*
- 6 *Traitements antipsychotiques d'action prolongée : après avoir contrôlé la tolérance et évalué la dose efficace de cette molécule par voie orale.*

Figure 42 : Arbre décisionnel de prise en charge de la schizophrénie. [62]

## 2.6. Les thérapies cognitivo-comportementales des troubles schizophréniques.

Il apparaît que des symptômes de la pathologie schizophrénique subsistent chez 30 à 40 % des patients sous traitement à visée antipsychotique. Des chercheurs ont montré l'intérêt des thérapies cognitivo-comportementales sur ces symptômes persistants en complément du traitement médicamenteux [51]. Ils ont constaté une réduction du nombre de rechutes et d'hospitalisations. Les symptomatologies productives et déficitaires résiduelles étaient également améliorées. Ces techniques faciliteraient ainsi la réinsertion socioprofessionnelle ou encore la réhabilitation des patients. De nombreuses techniques thérapeutiques éducatives, comportementales et cognitives ont été développées. Les principaux objectifs qu'elles cherchent à atteindre, en association avec les traitements médicamenteux, sont, par exemple, la reconnaissance de la maladie par le patient, la lutte contre les symptômes et les troubles cognitifs à l'origine de l'isolement social ou encore l'amélioration de l'observance [51]. Ces thérapies cognitivo-comportementales entrent dans le cadre d'un suivi médical. Ce dernier comprend une psychothérapie ainsi que la thérapeutique antipsychotique, essentielle à la stabilisation de la symptomatologie ; elle-même nécessaire pour que les entretiens avec le psychiatre se déroulent convenablement. Le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques » recommande de débiter ces thérapies cognitivo-comportementales dès la phase initiale de la maladie, en complément du traitement médicamenteux [51]. Il est à noter qu'avant la mise en place de ces thérapies, une remédiation cognitive peut s'avérer indispensable. Cette dernière vise à traiter certains processus cognitifs défaillants chez le sujet schizophrène tels que l'attention, la mémoire ou encore les fonctions exécutives. [51]

### 2.6.1. Principes des thérapies cognitivo-comportementales.

Avant d'exposer les différentes techniques employées au cours des thérapies cognitivo-comportementales, il est indispensable de présenter les principes de ces dernières : l'alliance thérapeutique, l'analyse fonctionnelle, le rythme et les tâches.

Les symptômes et le fonctionnement psychologique du patient étant au centre des approches comportementales et cognitives, une évaluation du malade est nécessaire. Elle permet au psychiatre d'appréhender le contexte de survenue des symptômes, les facteurs de maintien de ceux-ci ainsi que leurs retentissements sur le comportement et les émotions du patient et de son entourage. Cependant, pour que le patient livre au thérapeute ces diverses informations, une alliance thérapeutique doit, préalablement, être établie [51]. Cette dernière constitue la priorité pour le médecin. La relation thérapeutique entre ce dernier et le patient schizophrène peut être difficile à construire. Généralement, le psychiatre débute l'entretien en questionnant le malade sur ses qualités, ses compétences particulières ou encore sur ses passions. Ensuite, afin que le patient puisse évoquer ce qu'il désire, le thérapeute met en avant l'absence de jugement ainsi que le cadre de confiance et de confidentialité sur lesquels le malade peut compter. Dans la majorité des cas, les patients ne veulent pas faire allusion à leurs symptômes au cours du premier entretien. Il se confie, en général, après plusieurs séances. L'alliance thérapeutique est considérée comme le support de la thérapie. Lorsque ce rapport de confiance est établi, le médecin peut réellement débiter son évaluation. Cette dernière requiert, généralement, trois à cinq séances. L'analyse fonctionnelle se caractérise par le « recueil des comportements, pensées et émotions qui posent problème au patient en terme d'adaptation à son environnement » [51]. Ces informations sont soit directement rapportées par le patient, soit par son entourage. Ces entretiens sont essentiels pour déterminer, avec le patient, les cibles thérapeutiques. A l'issue de cette analyse, le malade et le thérapeute établissent un contrat d'objectifs. En fonction du patient et de ces troubles, la durée de la thérapie est variable. Durant la phase active, les séances (d'environ 30 minutes) sont hebdomadaires ou bimensuelles. Puis, au cours de la phase de maintien, le patient et le thérapeute se rencontrent mensuellement [51]. En fin de séance, le psychiatre confie au malade une tâche à effectuer avant l'entretien suivant. L'objectif étant d'accroître les compétences du patient et d'améliorer son estime de soi. [51]

## 2.6.2. Les thérapies comportementales.

Les thérapies comportementales de la schizophrénie sont caractérisées par l'entraînement aux habiletés sociales (EHS) ou l'entraînement aux compétences sociales (ECS) [52]. L'intérêt de ce module repose sur le fait que les patients souffrant de schizophrénie présentent, fréquemment, un déficit en compétences sociales nuisant à leur insertion sociétale (difficultés pour utiliser les transports en commun, pour gérer un budget, pour rechercher/garder un emploi, à établir des relations avec autrui, etc.). L'EHS regroupe des outils de communication verbale et non verbale, d'affirmation de soi et d'apprentissage de gestes de la vie quotidienne. Les objectifs de ce module sont d'aider le patient à gérer les situations interpersonnelles banales (conversation, requête, etc.), à renforcer la confiance en soi, à réduire son sentiment d'être un individu à part (sous ou surhumain), à trouver des moyens pour créer des liens sociaux, etc [52]. La réalisation de ces différents points permet d'obtenir un cercle bénéfique renforçant la motivation du patient et s'écartant des échecs répétés et du retrait que peut éprouver le patient schizophrène [Figure 43]. [52]

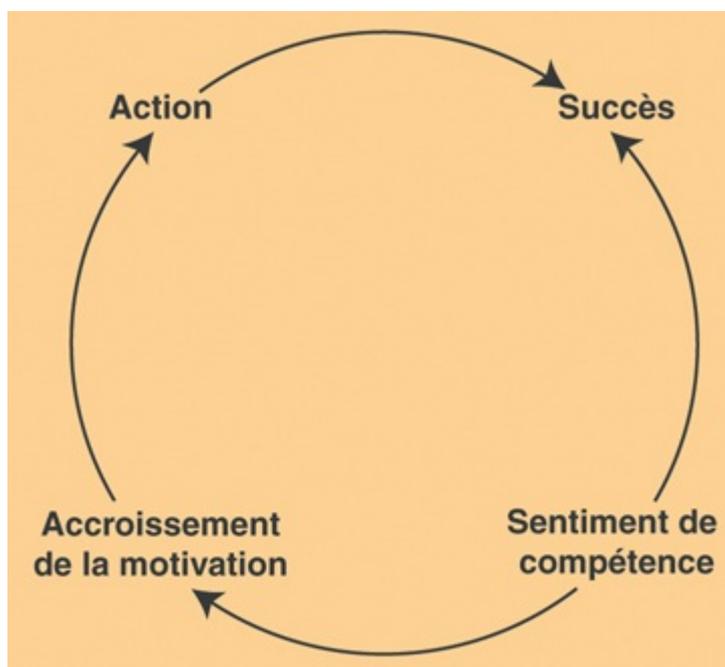


Figure 43 : L'EHS permet, au patient souffrant de schizophrénie, d'atteindre différents objectifs et crée ainsi un cercle bénéfique. [52]

Les techniques employées au cours de l'EHS sont les suivantes :

- les jeux de rôle : le patient est invité à mettre en scène une situation nécessitant l'emploi d'une compétence sociale spécifique définie à l'avance. Cette activité est réalisée soit en individuelle (patient + thérapeute) soit en groupe (patients + thérapeute). Cette technique permet au patient de se créer un répertoire de stratégies comportementales grâce à un apprentissage par instruction et à l'observation de modèle ; [52]
- la résolution de problème : cette technique incite le patient à réfléchir et à analyser la situation avant d'agir. Ainsi, elle apprend au malade à surmonter des obstacles inattendus en cherchant la méthode la plus adaptée. Grâce à cette technique, le patient enrichit son répertoire de solutions. Le thérapeute dirige la séance (individuelle ou en groupe) de résolution de problème en suivant cinq étapes [52] :
  - ✓ définition du problème : le patient définit les objectifs ainsi que les obstacles pouvant l'empêcher de les atteindre avec l'aide du thérapeute ;
  - ✓ énumération des stratégies possibles : le patient énonce les moyens qu'ils trouvent judicieux d'employer pour résoudre le problème ;
  - ✓ examen des stratégies : le thérapeute aide le patient à trier les différentes méthodes proposées. Il guide le malade dans l'élimination de celles qui sont soit inadéquates soit non réalisables ;
  - ✓ application de la/des stratégie(s) choisies et évaluation des résultats obtenus ;
  - ✓ choix de la solution la plus adaptée. [52]

L'efficacité du module d'EHS est validée en terme de réinsertion sociale, de qualité de vie, d'acquisition de compétences sociales, d'affirmation de soi. De plus, il atténuerait la symptomatologie globale et aiderait à diminuer le nombre de rechutes et d'hospitalisations. [51]

### 2.6.3. Les thérapies cognitives.

Les thérapies cognitives de la schizophrénie ont pour objectifs de diminuer l'intensité ainsi que l'impact des hallucinations et des idées délirantes. Elles favorisent une prise de conscience progressive des différences entre les pensées, les croyances, les fantasmes et la réalité objective [52]. En fonction du patient (difficultés, désirs, etc.), les interventions cognitives varient. Cependant, il est possible de distinguer cinq étapes de la thérapie cognitive :

- Evaluation et conceptualisation cognitive.  
Cette phase correspond au développement de l'alliance thérapeutique et de l'analyse fonctionnelle décrit précédemment [52];
- Partage d'un modèle de la maladie (modèle stress-vulnérabilité) et arguments pour la prise d'un traitement antipsychotique.  
En utilisant la méthode de « découverte guidée », le thérapeute essaie de faire prendre conscience au patient de sa maladie. Il lui expose les grandes lignes de la pathologie schizophrénique (déséquilibres biochimiques, vulnérabilité sous-jacente, facteurs de stress, etc.). Ainsi, il lui justifie l'intérêt d'une prise en charge multifactorielle (traitement antipsychotique, thérapies cognitivo-comportementales, remédiation cognitive, etc.). [52]
- Intervention cognitive sur les hallucinations puis sur les idées délirantes.  
Les techniques employées pour agir sur cette symptomatologie productive sont l'examen des faits et des preuves, ainsi que l'élaboration d'hypothèses substitutives. Dans un premier temps, ces méthodes permettent au patient de remettre en question, de manière très progressive, la crédibilité de ses propres hypothèses. Puis, de lui faire accepter des explications plus rassurantes et plus rationnelles. Le travail consiste à faire prendre conscience au sujet de ses erreurs de jugement, de ses attributions erronées, de ses mauvaises interprétations en avançant, avec une certaine souplesse dans les propos, d'autres hypothèses plus vraisemblables. [52]

- Prise en charge des symptômes productifs et des difficultés sociales.  
 Cette étape fait intervenir des techniques comportementales. L'objectif est de faire acquérir au patient des comportements qu'il pensait inaccessibles. Un carnet de thérapie est mis en place et mentionne les objectifs à atteindre. Il permet au patient de constater ses progrès et de se rassurer, notamment en période de stress. [52]
- Suivi et prévention des rechutes.  
 Lors de cette dernière phase, le thérapeute présente au patient et, éventuellement, à sa famille différents points tels que l'importance de l'adhésion au traitement, les symptômes précurseurs de rechutes spécifiques du patient (insomnie, agitation, perte d'appétit, hallucinations, changement d'humeur, etc.), la nécessité de repérer les situations ou pensées susceptibles d'induire une rechute afin de les éviter ou les contrôler. [52]

Les études évaluant l'efficacité de la thérapie cognitive sur les symptômes psychotiques productifs ont montré que ces interventions peuvent diminuer voir supprimer les convictions délirantes du patient ainsi que l'anxiété liée à celles-ci. De même, la symptomatologie déficitaire apparaît améliorée. [52]

#### 2.6.4. Les groupes thérapeutiques associés aux thérapies cognitivo-comportementales.

Un groupe thérapeutique est, généralement, composé de huit à dix patients volontaires et connaissant la thématique des séances. Ces dernières sont hebdomadaires et durent environ une heure. Ces groupes encouragent les échanges entre participants, assurant ainsi une prise en charge interactive. [51]

Les patients suivant une thérapie comportementale sont invités à participer aux groupes de psychoéducation ainsi qu'aux thérapies familiales comportementales. Les groupes de psychoéducation ont pour objectif d'améliorer la prise de conscience ainsi que l'acceptation de la maladie par le patient. Le thérapeute fournit aux patients ainsi qu'à son entourage des informations

indispensables pour mieux connaître la pathologie, pour savoir y faire face et vivre avec elle [51]. Au cours des différentes séances, chaque participant rapporte sa propre expérience, permettant ainsi à tous les patients de se rendre compte du polymorphisme de leur maladie. Le thérapeute aborde également le thème de la prise en charge médicamenteuse ainsi que l'importance de l'observance. Le but est d'expliquer au patient l'intérêt de la thérapeutique et d'obtenir son adhésion au traitement. Dans un second temps, un module concernant la détection des signes précurseurs de rechute ainsi que la prévention de ces dernières peut être proposé au patient [51]. A la sortie de l'hôpital, un soutien affectif ainsi qu'une aide matérielle peuvent être nécessaires au patient. C'est pourquoi son entourage représente un partenaire essentiel de l'équipe soignante, dont le pharmacien fait partie intégrante. Le thérapeute lui recommande de participer, avec le patient, aux thérapies familiales comportementales. Ces dernières lui apprennent à se renforcer, à gérer des situations de crise, à alléger ses souffrances ainsi qu'à mieux comprendre la pathologie et ses traitements. Elles permettent ainsi de réduire le stress intrafamilial qui peut favoriser les rechutes. L'adhésion de l'entourage du patient à ces thérapies participe à la réussite du programme de réadaptation sociale. [51]

Le patient peut également être invité à assister à d'autres groupes thérapeutiques [51]. Le groupe « Gestion du stress » permet, par exemple, d'acquérir, après avoir mis en évidence les agents stressants et auto-analyser ses émotions, un répertoire de stratégies pour gérer un stress. Le groupe « estime de soi » a pour but d'augmenter la propre estime des patients déficitaires et chroniques, particulièrement atteints par les années de maladie ainsi que les hospitalisations à répétition. Durant 24 séances, les patients travaillent sur les cinq sentiments suivants : identité, appartenance, sécurité, direction, compétence. Enfin, les comorbidités telles que l'anxiété, la dépression ou encore la dépendance à une drogue ou à l'alcool peuvent également faire l'objet d'une thérapie cognitivo-comportementale. [51]

## 2.7. Suivi des patients schizophrènes.

### 2.7.1. Objectifs du suivi selon la Haute Autorité de Santé.

Le médecin psychiatre doit assurer un suivi régulier des patients souffrant de schizophrénie et traités par antipsychotique. Il travaille en collaboration avec de nombreux partenaires tels que le médecin traitant, les infirmiers, les médecins spécialistes (cardiologue, endocrinologue, etc.), le pharmacien ou encore les travailleurs sociaux [12]. Les objectifs du suivi sont définis par la HAS au sein du guide médecin relatif à l'affection de longue durée (ALD) n°23 « Affections psychiatriques de longue durée » et sont les suivants [12] :

- contrôle de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance des thérapeutiques mises en place ;
- prévention et détection précoce d'une aggravation ou d'une rechute ;
- évaluation régulière du projet thérapeutique et de ses objectifs ;
- maintien des thérapies psychoéducatives pour le patient et/ou son entourage ;
- recherche d'éventuelles comorbidités somatiques et psychiatriques, recommandation de leur prise en charge. [12]

Cependant, il est à noter que le pharmacien ne dispose d'aucun guide spécifiquement dédié à cette pathologie schizophrénique pouvant l'orienter dans le suivi des patients et la détection d'éventuels signes d'alerte.

### 2.7.2. Bilan avant la mise en place du traitement.

La schizophrénie, les éventuelles conduites addictives associées à cette pathologie ainsi que les effets secondaires que peuvent engendrer les thérapeutiques antipsychotiques contribuent au développement de comorbidités somatiques [53]. Ces dernières altèrent la qualité de vie des patients et réduisent leur espérance de vie. C'est pourquoi, il est recommandé d'effectuer un bilan avant la mise en place du traitement médicamenteux. Il permet de dépister d'éventuelles comorbidités, d'orienter la prise en charge et de disposer de paramètres cliniques et

biologiques de référence indispensables au suivi du patient tout au long du traitement [53]. Ce bilan regroupe :

- l'interrogatoire du patient et de son entourage. [53, 54]

Il permet au médecin de rechercher si le patient présente des facteurs de risque de développer une ou plusieurs comorbidités. Le patient ainsi que son entourage sont questionnés sur :

- ✓ les antécédents personnels et familiaux de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, de diabète, de syncope, de trouble du rythme, de syndrome du QT long congénital, de troubles du cycle menstruel, de galactorrhée ou encore de troubles sexuels ;
- ✓ les traitements en cours ;
- ✓ l'hygiène de vie : habitudes alimentaires, pratique d'une activité sportive, consommation de tabac, d'alcool ou de drogue.

- l'examen clinique. [53, 54]

Il permet d'évaluer l'état général du malade. Ce dernier est pesé et mesuré afin de calculer son Indice de Masse Corporelle (poids (kg)/taille<sup>2</sup>(m)). Le médecin mesure également son périmètre abdominal ainsi que sa pression artérielle. Un examen neurologique peut être réalisé pour mettre en évidence un syndrome parkinsonien (tremblement de repos, akinésie, rigidité) ou l'existence de mouvements anormaux. Enfin, un électrocardiogramme de référence ainsi qu'un test de grossesse peuvent également être effectués.

- l'examen biologique. [53, 54]

La glycémie ainsi que le cholestérol (total, LDL, HDL) et les triglycérides sont dosés à jeun. Un hémogramme et un ionogramme sanguin peuvent également être réalisés. De même, les taux de transaminases et de créatinine peuvent faire l'objet d'une analyse. Enfin, la prolactinémie peut être explorée lorsque des signes cliniques d'hyperprolactinémie sont présents.

Grâce à ce bilan, le médecin détecte des anomalies ou des comorbidités et peut ainsi orienter le patient vers un spécialiste afin qu'il bénéficie d'une prise en charge adaptée. De même, en fonction de ces troubles ou des facteurs de risque du patient, le médecin choisit l'antipsychotique qui sera le plus approprié au malade. [53, 54]

### 2.7.3. Surveillance des patients pendant le traitement.

Les patients bénéficiant d'un traitement par une molécule antipsychotique doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique régulière [53, 54]. En fonction des comorbidités et des facteurs de risque détectés lors du bilan précédemment décrit, des signes cliniques se développant au cours du traitement et de la substance antipsychotique administrée, les modalités de surveillance varient [53, 54]. Les recommandations de surveillance sont les suivantes :

- Poids : il doit être contrôlé après un mois et trois mois de traitement, puis de manière trimestrielle. Lorsque le médecin observe une prise de poids de plus de 7 %, il est nécessaire qu'il s'assure de l'absence d'un diabète ; [53, 54]
- Glycémie : elle doit être dosée après trois mois et douze mois de traitement, puis annuellement. Si le patient présente des facteurs de risque de diabète de type 2, ce contrôle peut être renforcé et associé au dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) après quatre mois de traitement, puis de manière annuelle. On peut noter qu'il est également recommandé de questionner le patient sur l'éventuelle apparition de signes évocateurs d'un diabète. Si la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/L ou si l'HbA<sub>1c</sub> dépasse 7 %, la consultation d'un diabétologue est indispensable. [53, 54]
- Bilan lipidique : il doit être effectué après trois mois de traitement. Il est ensuite contrôlé tous les six mois en cas de diabète, prise de poids ou lorsque le taux de LDL-cholestérol est supérieur à 1,30 g/L. Dans le cas où le bilan lipidique est normal, il est ensuite contrôlé après cinq ans. [53, 54]

- Pression artérielle : elle est mesurée après trois mois de traitement, puis annuellement. [54]
- Neurologique : un examen neurologique doit être réalisé de manière hebdomadaire jusqu'à ce que le traitement soit équilibré. Si le patient est traité par un neuroleptique conventionnel, la recherche de dyskinésies tardives se fera de manière semestrielle ; tandis qu'elle sera annuelle en cas de traitement par antipsychotique atypique. Cette surveillance doit être renforcée lorsque, les patients bénéficiant de ces thérapeutiques, sont à risque de symptômes extra-pyramidaux (patients âgés en particulier). Elle sera trimestrielle lors de l'administration d'antipsychotique de première génération et semestrielle lors de l'utilisation des molécules de seconde génération. [53]
- Hémogramme, ionogramme sanguin, prolactinémie, créatininémie et taux de transaminases : la surveillance de ces différents paramètres est annuelle ; excepté pour la clozapine (Leponex®) qui nécessite une surveillance rigoureuse de l'hémogramme (cf. : partie 2, chapitre 2.4.2, page 100). [53]
- Electrocardiogramme : cette surveillance particulière dépend de la molécule administrée et de l'électrocardiogramme de référence. [53]

Il est à noter qu'en cas de consommation de tabac, d'alcool ou de drogue, le médecin doit informer le patient des risques qu'engendrent cet usage. Il doit aborder ce sujet à chaque consultation et recommander leur arrêt avec, si nécessaire, l'aide de thérapeutique adaptée. Enfin, il est à noter qu'un dosage sanguin de la substance administrée peut être effectué. Celui-ci est recommandé en cas de réponse inadaptée au traitement, de suspicion de non-observance ou encore chez les patients d'âge extrême ou polymédicamentés. [53]

#### 2.7.4. Prise en charge d'éventuels troubles associés.

Lors de chaque consultation, le médecin se doit de vérifier l'absence de survenue d'effets secondaires liés au traitement antipsychotique ; ceux-ci pouvant nuire à la santé du patient et être à l'origine d'une mauvaise observance. Afin de détecter ces signes, le thérapeute procède à un interrogatoire du patient ainsi qu'à un examen clinique. Lorsqu'un effet indésirable se manifeste et en fonction de l'intensité et/ou de la gravité de ce dernier, le médecin peut introduire un traitement dit « correcteur » de ce trouble. Cependant, il est conseillé, en premier lieu, de chercher à diminuer la posologie de la molécule en cause ou de la remplacer par une autre substance antipsychotique. De plus, il n'est pas recommandé d'instaurer ces traitements correcteurs de manière systématique. Il est à noter que le patient doit également être informé des règles hygiéno-diététiques à suivre afin de limiter la survenue de ces divers effets secondaires. Ces conseils sont détaillées au sein du chapitre suivant (2.7.5. Conseils à l'officine). [43]

Selon l'effet indésirable invalidant, les traitements correcteurs pouvant être mis en place sont les suivants :

- Dyskinésie aiguë et syndrome parkinsonien.

Des molécules anticholinergiques peuvent être prescrites pour lutter contre ces effets extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques. Le trihexyphénidyle (Artane®), le tropatépine (Lepticur®) ou le bipéridène (Akineton LP®) constituent les traitements de choix. Cependant, ces substances ne doivent pas être instaurées dans le but de prévenir ces effets indésirables. En effet, les neuroleptiques pouvant entraîner des effets secondaires atropiniques, l'emploi systématique de ces produits correcteurs expose le patient à un risque majoré de syndrome anticholinergique. C'est pourquoi ces traitements correcteurs doivent uniquement être employés à des fins curatives. [43]

- Akathisie.

Les substances anticholinergiques précédemment citées s'avèrent inefficaces sur le syndrome hyperkinéto-hypertonique que peuvent générer les antipsychotiques, notamment les neuroleptiques de première génération. Un bêta-bloquant, le propranolol (Avlocardyl®), peut être administré pour corriger ce trouble après s'être

assuré de l'absence de contre-indication à l'emploi de cette molécule (asthme, phénomène de Raynaud, insuffisance cardiaque non contrôlée par exemple). Le clonazépam (Rivotril®) peut également être utilisé pour lutter contre l'akathisie. Cependant, cette molécule étant une benzodiazépine, elle potentialise l'effet sédatif des neuroleptiques et peut être à l'origine d'une amnésie antérograde, d'une baisse du tonus musculaire ou encore d'une dépendance au produit. Il est à noter que la prescription initiale de clonazépam est réservée aux neurologues et aux pédiatres. De plus, ce produit doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée, rédigée en toutes lettres, pour une durée maximale de traitement n'excédant pas douze semaines. Enfin, le thérapeute peut également avoir recours à la cyproheptadine (Périactine®) pour corriger cette akathisie. [43]

- Dyskinésie tardive.

A ce jour, aucun traitement curatif n'a montré son efficacité dans la correction des dyskinésies tardives. L'arrêt du neuroleptique en cause ainsi que sa substitution par une molécule antipsychotique de seconde génération constitue la seule alternative à ce trouble. [43]

- Effets indésirables de type atropinique.

Le suivi du transit intestinal des patients traités par antipsychotique est important. En cas de constipation, l'adjonction d'un laxatif non irritant (osmotique, de lest et lubrifiant – lactulose, ispaghul, paraffine liquide par exemple) aux règles hygiéno-diététiques peut être envisagée. La sécheresse buccale peut être résolue par l'utilisation de salive artificielle (Artisial®) ou de substance sialagogue telle que l'anétholtrithione (Sulfarlem S25®). De même, cette dernière peut être employée lors de sécheresse oculaire. Des larmes artificielles peuvent également être utilisées (Gel-Larmes®, Lacrifluid®). [43]

- Hypotension orthostatique.

Des analeptiques cardiovasculaires tel que l'heptaminol (Hept-A-Myl®) peuvent être administrés pour corriger les hypotensions orthostatiques. Ils sont à associer aux mesures non médicamenteuses détaillées au sein du chapitre suivant. [43]

- Prise de poids, diabète de type 2 et dyslipidémie.

Comme nous l'avons vu précédemment, une surveillance clinique et biologique s'avère indispensable. Lorsque le suivi des règles hygiéno-diététiques ne suffit pas à contrôler la glycémie, la prescription d'antidiabétiques oraux ou une insulinothérapie peut être envisagée. De même, des hypolipémiants peuvent être administrés lorsque le bilan lipidique n'est pas équilibré par ces règles. Il est à noter que l'aripiprazole (Abilify®) est l'antipsychotique recommandé lorsque le patient possède des facteurs de risque cardiovasculaires. [43]

Outre ces traitements correcteurs nécessaires au contrôle des divers effets indésirables que peuvent provoquer les médicaments antipsychotiques, le patient peut souffrir d'autres troubles requérant l'adjonction d'une thérapeutique adaptée [43]. Lorsque le patient se plaint de troubles du sommeil, le médecin peut prescrire, après s'être assuré d'une absence d'antécédent d'abus à ces substances, une benzodiazépine (loprazolam, lormétazépan) ou une molécule apparentée (zopiclone, zolpidem) sur une courte durée. De même, en cas de symptômes anxieux exacerbés, une benzodiazépine (alprazolam, bromazépan) peut être employée sur une durée brève. Le patient peut également souffrir de dépression post-psychotique, parfois difficilement distinguable d'une rechute psychotique. Des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline) peuvent alors être associés aux traitements antipsychotiques. Il est à noter qu'ils ne doivent pas être utilisés pendant la phase psychotique aiguë. Le traitement est conduit sur une durée d'au moins six mois à posologie minimale efficace. Enfin, des thymorégulateurs peuvent être associés aux antipsychotiques en cas d'états d'excitation délirante atypique ou d'agressivité. Le valproate de sodium ou la carbamazépine sont les molécules les plus employées [43]. Cependant, une surveillance particulière s'impose avec ces substances du fait de leur effet inhibiteur (valproate de sodium) ou inducteur (carbamazépine) enzymatique. Des thérapies cognitivo-comportementales sont également à envisager en complément du traitement médicamenteux de ces différents troubles. [43]

### 2.7.5. Rôle du pharmacien et conseils à l'officine.

Avant toute délivrance de médicaments, le pharmacien se doit de vérifier la recevabilité de l'ordonnance et de s'assurer du respect de certaines règles de prescription notamment pour la clozapine (Leponex®) (cf : 2.4.2. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques, page 100). Il a également le devoir de contrôler l'absence de contre-indication entre la thérapeutique et l'état physio-pathologique du patient. De même, il doit détecter toutes interactions médicamenteuses et y répondre de manière appropriée.

Les neuroleptiques de première génération sont notamment contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit, de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen, d'obstacle uréthro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire, d'allongement de l'espace QTc, ou encore d'antécédents d'agranulocytose ou de syndrome malin.

Les antipsychotiques atypiques présentent, quant à eux, moins de contre-indication à leur utilisation. Une allergie au médicament ou un risque de glaucome par fermeture d'angle constituent les contre-indications majeures. Concernant la clozapine (Leponex®), les principales contre-indications s'opposant à son administration sont : une hypersensibilité connue au produit, des antécédents d'agranulocytose iatrogène ou d'hémopathie, une épilepsie non contrôlée, des affections cardiaques, rénales ou hépatiques sévères, ou encore un risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire due à un obstacle uréthro-prostatique.

L'emploi des neuroleptiques, qu'il soit de première ou de seconde génération, est généralement contre-indiqué ou déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement. De même, ils sont à utiliser avec prudence chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. [55]

Concernant les interactions médicamenteuses, on note qu'aucune association n'est contre-indiquée [55]. En revanche, les associations déconseillées sont nombreuses et doivent être, le plus souvent, évitées. Cependant, après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque et si une surveillance étroite du patient est respectée, ces dernières peuvent être autorisées. Le pharmacien doit, notamment, être interpellé par les prescriptions associant une molécule antipsychotique et :

- un antiémétique apparenté aux neuroleptiques tel que le métoclopramide (Primperan®), la métopimazine (Vogalène®) ou encore l'alizapride (Plitican®) ;
  - un antiparkinsonien comme la lévodopa associé à un inhibiteur de la décarboxylase et parfois aussi à un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (Modopar®, Sinemet®, Stalevo®) ;
  - un agoniste dopaminergique tel que le piribédil (Trivastal®) ou la bromocriptine (Parlodel®) ;
  - le lithium ;
  - une autre molécule antipsychotique ; l'association de deux neuroleptiques n'étant pas recommandé lors d'un traitement d'entretien.
- [55]

Le pharmacien devra également repérer la présence de molécule pouvant modifier les concentrations sanguines du traitement antipsychotique et ainsi perturber l'équilibre du patient. Les substances notamment impliquées dans ce type de perturbation sont les macrolides, les antifongiques azolés, les antiprotéases ou encore les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine du fait de leurs effets inhibiteurs enzymatiques des CYP 3A4 ou 2D6. De même, les molécules aux propriétés inductrices enzymatiques sont concernées comme la carbamazépine, la rifampicine, le millepertuis ou encore le phénobarbital. Lorsque le pharmacien détecte ce type d'interaction, il peut, après avoir consulté le dossier pharmaceutique du patient, en informer le prescripteur qui pourra, si nécessaire, remplacer le médicament en cause ou adapter la posologie de l'antipsychotique. En outre, le pharmacien doit informer le patient sur les facteurs alimentaires pouvant modifier l'absorption des médicaments. Il est, par exemple, déconseillé de prendre une phénothiazine ou une butyrophénone avec un produit laitier. De même, les jus de

fruits, le thé et le café diminuent la résorption des phénothiazines. La consommation de jus de pamplemousse est également à éviter avec la clozapine et l'olanzapine du fait de son effet inhibiteur enzymatique. Enfin, avant l'acte de délivrance, le pharmacien doit vérifier la conformité des posologies des médicaments figurant sur la prescription.

Le pharmacien doit également s'assurer de l'observance du traitement par le patient. Pour cela, il peut discuter avec le malade ou son entourage pour évaluer l'intérêt ainsi que l'importance qu'ils accordent au traitement médicamenteux. Il peut également consulter le dossier pharmaceutique du patient afin d'analyser la fréquence de délivrance des médicaments. Il se doit d'informer les patients sur l'importance de l'observance et du respect de la posologie, du risque de sevrage et de rechute en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique. Il est à noter que le pharmacien se doit également d'exercer son droit de substitution lorsque le médecin prescrit un médicament disponible sous forme de générique en l'absence de la mention « non substituable ». Cependant, afin de maintenir l'observance ainsi que la tolérance du patient au traitement, il est recommandé au pharmacien de veiller à toujours délivrer le même générique ; ceci est rendu possible par la consultation de l'historique du patient ou de son dossier pharmaceutique lorsque ce dernier est créé. Le pharmacien peut également juger nécessaire d'avertir le médecin en charge du patient lorsque qu'il estime que ce dernier ne suit pas correctement son traitement. Il pourra éventuellement lui suggérer de modifier le traitement actuel par un neuroleptique d'action prolongée.

En établissant un plan de prise et en apportant des conseils appropriés, le pharmacien contribue également à améliorer l'adhésion du patient au traitement. Ainsi, il recommandera au patient de prendre son antipsychotique le soir parce que cela permet d'atteindre, avec une posologie plus faible, une concentration sanguine plus importante. Lorsqu'un traitement correcteur des troubles extra-pyramidaux est prescrit, le pharmacien conseillera de le prendre le matin afin qu'il n'interfère pas avec l'absorption de l'antipsychotique. Il peut également proposer au patient l'utilisation d'un pilulier afin d'éviter les oublis de prise.

Ensuite, le pharmacien peut apporter divers conseils en fonction du neuroleptique prescrit et de sa forme galénique :

- les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés ;
- les formes orodispersibles sont à laisser fondre directement sur la langue. Il est important de préciser au patient que pour sortir de son blister le comprimé orodispersibles de RisperdalOro®, il ne faut pas le pousser mais soulever le coin de cet emballage ;
- les gouttes doivent être prélevées avec le compte-gouttes adapté au médicament et utilisé verticalement ;
- les injections sont réalisées par un infirmier ou un médecin, par voie intramusculaire, à intervalle régulier selon les besoins du patient (toutes les 2, 3, 4 semaines). Les injections de Risperdal Consta LP® se conservent à une température comprise entre 2 et 8°C. Lors du passage de la rispéridone *per os* à sa forme injectable, il est nécessaire de poursuivre le traitement par voie orale durant 3 à 4 semaines ;
- en cas d'oubli d'une prise : le médicament oublié peut être pris si le retard est inférieur à deux heures. Au delà de ce délai, il ne faut pas le prendre et attendre la prochaine prise. Il ne faut jamais doubler la dose.

Il est important de noter que le pharmacien doit également être interpellé par un comportement inhabituel du patient pouvant faire craindre une rechute. Il doit impérativement alerter le médecin et orienter le patient vers ce dernier. De même, le pharmacien doit diriger immédiatement le patient vers son médecin ou les urgences hospitalières lorsqu'il suspecte un syndrome malin des neuroleptiques. En outre, il est nécessaire d'informer le patient sur les signes d'alerte de ce syndrome : apparition brutale de fièvre, transpiration importante, pâleur, rigidité musculaire ou tachycardie.

Il est également du ressort du pharmacien d'éduquer le patient et son entourage. Il s'avère primordial de les prévenir de la survenue d'éventuels effets indésirables en rapport avec la thérapeutique antipsychotique. De même, le pharmacien doit associer à l'acte de délivrance, les conseils hygiéno-diététiques permettant de limiter la survenue de ces effets secondaires ou de les corriger lorsque ces derniers sont déjà présents. Nous allons donc présenter les différents conseils hygiéno-diététiques que le pharmacien peut fournir au patient en fonction de chaque perturbation :

- Prévention et lutte contre la constipation :

La surveillance du transit intestinal est indispensable. Il est nécessaire d'assurer un apport hydrique suffisant de l'ordre de 1,5 à 2 litres d'eau par jour (eau de boisson et aliments riches en eau tels que les agrumes, le concombre, le pruneau, le melon, la tomate ou encore la salade consommés tel quel ou sous forme de jus ou potage). Une alimentation riche en fibres permet également d'améliorer le transit, les fruits et légumes frais (kiwi, orange, tomate, poivron, ratatouille, etc.), les fruits et légumes secs (pruneau, raisin, abricot secs, lentilles, pois chiches, etc.) ainsi que les céréales complètes (riz complet, quinoa, etc.) sont donc à privilégier. Une activité physique régulière est également recommandée afin de favoriser le transit intestinal. Enfin, il est conseillé de se présenter à la selle à heure fixe et de ne pas se retenir.

- Prévention et lutte contre la sécheresse buccale :

Il est recommandé de s'hydrater régulièrement avec de l'eau, de préférence bicarbonatée. Des chewing-gum sans sucre peuvent également être mâchés afin de stimuler la salivation. La consommation de boissons sucrées, de bonbons, d'aliments salés ou épicés est, quant à elle, à éviter. Enfin, une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage après chaque repas, utilisation de fil dentaire) ainsi que des consultations régulières chez le dentiste sont indispensables du fait du risque important de caries, parodontite ou encore de mycose.

- Prévention et lutte contre l'hypotension orthostatique :

Il est conseillé de surveiller régulièrement la tension artérielle du patient. Les changements brutaux de positions sont à éviter. Il est recommandé de passer lentement de la position couchée à assise et assise à debout. De même, le port de chaussettes ou de bas de contention favorisant le retour veineux est à recommander. Enfin, une augmentation modérée de l'apport en sel est possible ; tandis que la consommation d'alcool et de café, pouvant amplifier le phénomène d'hypotension orthostatique, est à éviter.

- Prévention et lutte contre la prise de poids, le diabète de type 2 et les dyslipidémies :

La surveillance régulière du poids, du tour taille, de la tension artérielle ainsi que du bilan sanguin (bilans glucidique et lipidique notamment) est, comme nous l'avons vu précédemment, indispensable tout au long du traitement par antipsychotique. Dans le cadre de la prévention de la prise de poids, de la survenue d'un diabète de type 2 ou d'une dyslipidémie, il est important que le pharmacien rappelle au patient les principales règles hygiéno-diététiques à suivre. Il doit insister sur l'importance d'avoir une alimentation saine et équilibrée (15 % de protéines, 30% de lipides, 55 % de glucides) réparti en trois repas quotidien. Il est essentiel de ne pas sauter de repas, en particulier le petit-déjeuner. La consommation de sucreries, boissons sucrées, alcool ainsi que le grignotage sont à limiter. Cependant, afin de lutter contre les grignotages néfastes, un goûter peut être pris à condition qu'il ne constitue pas un apport excédentaire par rapport à l'apport énergétique quotidien. Les repas doivent être pris assis, au calme et lentement. La pratique d'une activité sportive régulière est également à recommander. En effet, cette dernière augmente la masse musculaire du patient, diminue l'insulinorésistance et contribue à réduire le risque cardiovasculaire. Un régime peut, si nécessaire, venir s'ajouter aux précédents conseils. Les recommandations relatives à celui-ci sont :

- ✓ une baisse de l'apport en acides gras saturés (huile de palme, charcuterie, fromage, lait entier, agneau, porc, etc.) ;
- ✓ une réduction de l'apport en acides gras insaturés trans (fritures, biscuits, crèmes glacées, etc.) ;

- ✓ une augmentation de l'apport en acides gras insaturés (huiles d'olive/tournesol, saumon, thon, maquereaux, lentilles, haricots, etc.) ;
- ✓ sucres lents, fruits et légumes, poissons et viandes maigres (poulet, dinde, veau, cheval) sont à privilégier.

Dans le cadre de ce régime, la consultation d'un nutritionniste et la mise en place d'un journal alimentaire peuvent être envisagées. Enfin, il est important que le patient sache reconnaître les signes annonciateurs d'un diabète de type 2 (soif intense, envies fréquentes d'uriner, perte de poids, fatigue). Le pharmacien doit rappeler ces derniers au patient et l'orienter vers le médecin s'ils surviennent. Lorsque le suivi des règles hygiéno-diététiques ne suffit pas à contrôler le(s) trouble(s), les traitements correcteurs précédemment cités (cf : partie 2, chapitre 2.7.4. Prise en charge d'éventuels troubles associés, page 151) pourront être prescrits. Le pharmacien devra donc également informer le patient sur ces traitements.

- Prévention et lutte contre les troubles du sommeil :

Le pharmacien peut conseiller au patient de se coucher et se lever à heure régulière, de dormir dans une chambre sombre, calme et fraîche. Il peut préciser au patient qu'il est préférable de pratiquer une activité physique la journée plutôt qu'en soirée. La relaxation par de la lecture ou un bain tiède avant de se coucher peut également améliorer le sommeil. En revanche, il est déconseillé de se lever tardivement, de faire une sieste l'après-midi ou de se coucher trop tôt. Enfin, un dîner trop copieux ainsi que la consommation d'alcool, de café, de thé ou de sodas sont à éviter.

- Prévention de la photosensibilisation :

Il est recommandé de limiter l'exposition au soleil, de porter un chapeau, des lunettes ainsi que des vêtements couvrants. Une crème solaire protectrice « écran total » est également conseillée en cas d'exposition solaire inévitable.

Enfin, lors de la prescription de clozapine (Leponex®), le pharmacien doit informer le patient sur le risque d'agranulocytose. Ce dernier doit connaître les signes annonciateurs de ce trouble hématologique (symptômes pseudo-grippaux tels qu'une fièvre ou une angine, ou tout autres signes d'infection) devant l'amener à consulter rapidement un médecin. De même, en cas de somnolence, fatigue, mouvements involontaires, troubles hormonaux ou sexuels, le pharmacien doit inviter le patient à consulter son médecin. En outre, les thérapeutiques antipsychotiques étant susceptible de troubler la vigilance, le pharmacien doit prévenir le patient quant à la prudence à adopter vis à vis de la conduite automobile, l'utilisation de machines ou encore le maniement d'outils dangereux.

Concernant l'automédication, la prudence est de rigueur. En effet, un risque d'addition d'effets indésirables existe avec de nombreuses molécules disponibles sans ordonnance. Les topiques gastro-intestinaux ainsi que le charbon sont, par exemple, à prendre à distance des autres médicaments. L'emploi de produits contenant un antihistaminique (Actifed jour et nuit®, Fervex®) est à déconseiller car ils peuvent potentialiser le risque d'effets indésirables atropiniques. De même, les laxatifs stimulants (Dulcolax®, Pursennide®) augmentent le risque torsadogène du fait de leur propriété hypokaliémiant. Lorsque les symptômes psychotiques sont stabilisés, le pharmacien doit informer les patients fumeurs des risques que leur fait encourir cette consommation. Des substituts nicotiques pourront être proposés aux patients désireux de stopper leur consommation.

Enfin, il fait partie intégrante du rôle du pharmacien d'orienter et de conseiller l'entourage du patient dans les démarches administratives à suivre pour la protection du patient et de ses biens. Le choix de mise sous tutelle ou curatelle [56] dépend de l'état d'avancée de la maladie. En effet, ces deux types de placement diffèrent par le degré de contrainte sur les actions du majeur qui en fait l'objet. Le régime de la tutelle concerne les personnes ayant besoin d'être représentées de manière continue dans les actes de la vie civile, tandis que le régime de la curatelle s'applique à une personne qui a besoin d'être assistée ou contrôlée dans ces mêmes actes. Dans les deux cas, le demandeur de placement sous tutelle ou curatelle doit saisir, par requête, le juge des tutelles du tribunal d'instance dont dépend le lieu de résidence de la personne à protéger. La demande doit être écrite et mentionner l'état civil de la personne bénéficiaire, les raisons de la requête ainsi que les coordonnées de la

famille proche. Un certificat médical établi par un médecin spécialiste (inscrit sur une liste établie par le procureur de la république) doit y être joint. Lorsque la demande est acceptée, le juge nomme le tuteur ou le curateur. Il peut s'agir d'un membre de la famille, du conjoint ou encore d'un tuteur/curateur professionnel (privé ou membre d'une association familiale). Il est à noter que plusieurs tuteurs ou curateurs peuvent être désignés afin de dissocier la mesure de protection entre la gestion patrimoniale et la protection de la personne. [56] De même, afin de compléter la prise en charge des patients atteints de schizophrénie, le pharmacien peut les informer quant aux différentes structures extra-hospitalières existantes. Les Centres Médico-Psychologiques (CMP) présentent, par exemple, une double mission de soins et de prévention. Les Centres d'Accueil Thérapeutiques à Temps Partiel (CATTP) et les appartements thérapeutiques permettent, quant à eux, de favoriser ou renforcer la réadaptation et la réinsertion des patients stabilisés grâce à des actions de soutien ou de thérapies de groupe.

## Conclusion

Au terme de cet exposé, il convient de s'interroger sur l'intérêt, pour le pharmacien, de connaître cette pathologie psychiatrique lourde que représente la schizophrénie. Nous avons donc voulu, au travers de ce travail, souligner plusieurs points emblématiques.

Tout d'abord, la schizophrénie constitue la pathologie psychiatrique, au sens propre du terme, la plus fréquente. On se permet d'ailleurs d'insister sur le terme « psychiatrique » afin de bien le différencier du terme « psychologique », auquel, dans les faits, nous sommes le plus souvent confrontés. En effet, la part de délivrance des neuroleptiques au quotidien est bien moindre que celle des autres psychotropes. De ce fait, nous sommes plus exposés au risque d'erreurs surtout dans la surveillance des thérapeutiques prescrites, et il importe donc d'être particulièrement vigilants dans cette partie de notre exercice.

Ensuite, la complexité et l'hétérogénéité de cette maladie rend délicat le diagnostic qui, certes, ne relève pas de notre activité mais qui s'impose à nous dans le cadre d'une éventuelle détection de nouveaux patients. Cela entraîne la nécessité de disposer d'un minimum de connaissances pour pouvoir être crédible à tous les niveaux de nos éventuelles interventions auprès des médecins, des patients, des familles, des intervenants sociaux et des structures administratives de soins (sécurité sociale, etc.). Ainsi, un descriptif clinique plus précis de la schizophrénie dans sa forme classique et ses formes plus particulières a été exposé.

Nous avons également développé l'historique des éléments de recherche sur cette pathologie, non sans conséquences sur les évolutions thérapeutiques propres à la schizophrénie mais aussi propres aux autres pathologies relevant des traitements neuroleptiques :

- historique des étiologies multifactorielles mêlant génétique et facteurs environnementaux,
- historique des découvertes de physiologie des systèmes de neurotransmission dopaminergique et glutamatergique,
- apprentissage des profils de tolérance complexes des thérapeutiques mises en œuvre, tant au niveau des interactions médicamenteuses que sur les pathologies associées.

Le dernier point emblématique que nous avons voulu aborder dans ce travail repose sur la question suivante : la science et la recherche médicale et pharmaceutique ont-elles atteint, à ce jour, leur but ? Il est vrai que les thérapeutiques ont permis de modifier le « paysage hospitalier » en réduisant, sans les supprimer, le nombre et la durée des hospitalisations. Cependant, les « armes » dont nous disposons demeurent imparfaites et de maniement délicat, ce qui justifie, pour les professionnels qui en usent, vigilance et mise à jour constante de leurs connaissances. L'arrivée des antipsychotiques de seconde génération a révolutionné la prise en charge des patients schizophrènes. Cependant, la tolérance de ces molécules sur le plan métabolique reste problématique. Dans ce contexte, le développement de nouveaux antipsychotiques ayant un profil de sécurité amélioré semble indispensable. Ainsi, l'asénapine (Sycrest®) a obtenu son AMM pour le traitement des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires de l'adulte. Ceci aurait pu être un premier pas vers l'obtention de l'AMM pour le traitement de la schizophrénie. Cependant, l'asénapine a été retiré du marché en 2015 au vu du risque d'hypersensibilité grave qu'elle peut engendrer (angio-oedème, tachycardie, hypotonie, etc.). La Luradisonne (Latuda®) a obtenue son AMM en 2014. Elle est actuellement en phase de commercialisation pour le traitement de la schizophrénie de l'adulte. Enfin, la ziprasidone et l'ilopéridone sont, quant à eux, en phase d'étude clinique. L'avenir semble donc prometteur pour l'amélioration du traitement de la schizophrénie. Néanmoins, dans l'arsenal thérapeutique, la « chimie » ne suffira jamais, il faudra donc toujours y adjoindre la prise en charge humaine du patient et de son entourage. Ainsi, le rôle du pharmacien y apparaît prépondérant. Il y tient son rôle attendu de professionnel de santé avec la délivrance et le contrôle des thérapeutiques prescrites. Le pharmacien a également un rôle plus personnalisé de relation humaine car il se doit de :

- détecter un éventuel trouble psychiatrique relevant d'une consultation médicale plus ou moins urgente,
- convaincre le patient de la nécessité de l'observance de son traitement,
- gérer l'anxiété générée par les effets indésirables des thérapeutiques pouvant amener le patient à renoncer à son traitement ou à l'adapter, de sa propre initiative, inconsidérément,
- informer les patients sur les dispositifs extra-hospitaliers existants pouvant compléter leur prise en charge.

**Annexe 1 : Guide publié par la Haute Autorité de Santé destiné au patient atteint de schizophrénie : « La prise en charge de votre schizophrénie – Vivre avec une schizophrénie » [58]**

**GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DUREE  
Novembre 2007  
La prise en charge de votre schizophrénie  
Vivre avec une schizophrénie**

**Pourquoi ce guide ?**

Votre médecin traitant vous a remis ce guide « La prise en charge de votre schizophrénie » pour vous informer sur votre maladie, son suivi et son traitement. Il complète le guide de l'Assurance maladie « La prise en charge de votre affection de longue durée », que vous a adressé votre organisme d'assurance maladie. Il vous aide à dialoguer avec votre médecin et vous donne plusieurs sources d'information. À l'occasion de la demande d'affection de longue durée (ALD), votre médecin traitant a rempli un protocole de soins\* vous assurant la prise en charge à 100 % de l'ensemble des soins et des traitements de la schizophrénie et de ses complications. Ces soins sont définis par la « Liste des actes et prestations » à partir de laquelle votre médecin adapte votre traitement :

- le plus souvent, votre maladie ne nécessite pas tous les soins ni l'appel à tous les professionnels de santé cités dans ce guide.
- votre médecin peut éventuellement ajouter à votre traitement des actes et prestations qui ne figurent pas sur cette liste et qu'il estime être nécessaires, avec l'accord du médecin-conseil de votre caisse d'assurance maladie.

**Qui est l'auteur de ce document ?**

Ce guide a été rédigé par la Haute Autorité de Santé, autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée en 2004. La Haute Autorité de Santé a pour mission de contribuer au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients et au maintien d'un système de santé solidaire. Elle assure notamment la promotion des bonnes pratiques et du bon usage des soins auprès des professionnels, des patients et du grand public. C'est à ce titre qu'elle réalise ce guide en coopération avec les professionnels de la santé et les associations de patients directement concernées.

### **Les soins liés à votre maladie sont pris en charge à 100%.**

- **Le protocole de soins que vous avez signé avec votre médecin vous permet d'être remboursé à 100 % (sur la base du tarif de la sécurité sociale) pour les soins en rapport avec votre schizophrénie.**
- **Parlez-en à votre médecin traitant, coordonnateur de votre prise en charge et de votre suivi.**

### **La schizophrénie en quelques lignes.**

Le trouble schizophrénique est une maladie qui le plus souvent évolue sur une longue durée. Il s'agit d'une maladie fréquente qui touche environ 1 % de la population et qui est souvent sévère. La maladie se déclare le plus fréquemment entre 20 et 30 ans, parfois à l'adolescence. Les patients qui en sont atteints présentent des troubles de la pensée qui génèrent la sensation d'être incompris. Ils peuvent entendre des voix (ce sont des hallucinations) et développer des idées étranges ou délirantes. Les traitements ont pour but d'améliorer leur qualité de vie, et de contribuer à leur autonomie en réduisant ou éliminant les symptômes de la maladie.

### **La prise en charge de la schizophrénie.**

#### **▪ À quoi sert le bilan initial ?**

Lors du diagnostic de la schizophrénie, un bilan initial est réalisé afin :

- d'en évaluer la sévérité ainsi que la façon dont elle évolue ;
- de rechercher d'autres maladies ainsi que d'éventuelles complications ;
- d'envisager les traitements.

Des examens complémentaires peuvent être demandés par votre médecin : ce sont des prélèvements sanguins, un électrocardiogramme, des examens d'imagerie (scanner cérébral, etc.).

#### **▪ Quels sont les professionnels impliqués ?**

Votre médecin traitant et/ou un psychiatre réalisent ce bilan de santé initial. D'autres spécialistes peuvent intervenir, par exemple un neurologue, un cardiologue, un psychologue, un endocrinologue, un ophtalmologiste. Dans ce cas, les différents

soignants travaillent en coordination.

Des contacts réguliers entre médecins, infirmières, thérapeutes spécialement formés seront mis en place.

Différents travailleurs sociaux (assistants sociaux, éducateurs, animateurs, etc.) sont aussi sollicités pour participer à votre soutien.

Les associations de patients ou de familles de patients peuvent vous aider à comprendre par l'écoute, l'échange d'expériences et d'informations avec d'autres personnes atteintes de schizophrénie (voir page 150).

### **Bien s'informer pour être mieux traité**

- **Apprendre à connaître la maladie et ses traitements.**
- **Poser toutes vos questions à vos soignants.**
- **Prendre contact avec les associations de patients et de familles de patients.**

### **Le traitement et l'accompagnement de la schizophrénie.**

#### **▪ Pourquoi se soigner ?**

Pour obtenir le meilleur contrôle possible de la schizophrénie : absence de période de crise, possibilité d'insertion sociale ou professionnelle, qualité de vie optimale.

#### **▪ Comment se soigner ?**

- En adaptant, avec votre médecin, le choix et les doses des médicaments en fonction de leurs effets bénéfiques ou indésirables.
- En suivant une psychothérapie ou toute autre forme de prise en charge psychologique validée par votre médecin.

#### **▪ Comment être accompagné ?**

Si vous en êtes d'accord, votre médecin peut conseiller votre famille ou votre entourage pour vous aider et vous soutenir.

En participant aux activités sociales, groupes d'entraide mutuelle, interventions scolaires ou professionnelles et en prenant contact avec les associations de patients ou de familles de patients.

▪ **Suivre son traitement, c'est :**

- suivre la prescription et les conseils de votre médecin ;
- venir aux séances de psychothérapies proposées ;
- contribuer à diminuer les effets indésirables des traitements en arrêtant de fumer, en luttant contre l'excès de poids, en adoptant une alimentation équilibrée et en maintenant une activité physique ;
- prévenir les rechutes en évitant ou arrêtant l'usage du cannabis, de l'alcool ou d'autres substances psychoactives ;
- consulter lorsque vous allez moins bien.

▪ **Conseils pour la vie quotidienne :**

Il est souhaitable que vous appreniez :

- à reconnaître les signes de début d'une crise ou une aggravation et ses circonstances déclenchantes ;
- les moyens de contrôler les périodes de crises afin d'adapter le traitement en fonction des symptômes ;
- comment faire appel à une aide en cas d'urgence.

L'exercice physique contribue à votre santé : pratiquez-le en fonction de vos capacités.

**Mieux vivre au quotidien, c'est :**

- **savoir parler des effets positifs ou négatifs de ses traitements à ses soignants ;**
- **savoir reconnaître les signes de début d'une aggravation ainsi que les circonstances favorisantes ;**
- **avoir des activités physiques régulières.**

## La surveillance de l'évolution de la schizophrénie.

### ▪ En quoi consiste la surveillance ?

- à vérifier avec votre médecin que le traitement est bien adapté aux symptômes, et à le modifier si nécessaire : ajustement des doses, changement de médicament (comprimés, médicaments injectables, association de médicaments).
- à être attentif aux éventuels effets indésirables des médicaments et à les signaler à l'équipe soignante.
- à effectuer des examens médicaux complémentaires, en fonction de vos traitements ou de l'apparition d'éventuelles complications.
- à déclarer à votre médecin traitant les éventuels effets indésirables du traitement pour qu'il l'adapte au mieux, selon vos besoins et selon votre qualité de vie.
- à être attentif à votre état de santé général, sans négliger la surveillance d'éventuelles maladies physiques.

### ▪ Respecter la fréquence des consultations

Allez régulièrement chez votre médecin traitant et/ou votre spécialiste ou votre thérapeute, selon le rythme qu'ils vous recommandent et en fonction du contrôle de la maladie.

Prenez l'initiative d'une consultation lorsque vous en ressentez le besoin.

### Pour un suivi de qualité, une surveillance est indispensable :

- **Consulter régulièrement votre médecin traitant et/ou votre spécialiste.**
- **Surveiller les effets de votre traitement.**
- **Alerter vos soignants en cas d'aggravation de la maladie ou de difficulté à supporter le traitement.**

## Glossaire

### ▪ Protocole de soins

Demande de prise en charge à 100 % concernant les soins et traitements liés à votre maladie. Il est établi par votre médecin traitant puis signé par le médecin conseil de l'Assurance maladie et vous est remis. Voir guide de l'Assurance maladie « La prise en charge de votre affection de longue durée ».

## Pour en savoir plus

- **Auprès de la Haute Autorité de Santé**

Haute Autorité de Santé  
2, avenue du Stade-de-France  
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

- **Auprès de l'Assurance maladie**

[www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) - [www.le-rsi.fr](http://www.le-rsi.fr) - [www.msa.fr](http://www.msa.fr)  
Votre organisme d'assurance maladie

- **Auprès de l'INPES**

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé  
42, boulevard de la Libération  
93203 Saint-Denis Cedex  
[www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)

- **Auprès des associations de patients**

### **Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (Fnapsy)**

5, Rue du Général Bertrand  
75007 Paris  
Tél. : 01 43 64 85 42 (du lundi au vendredi de 10 h à 13 h)  
[www.fnapsy.org](http://www.fnapsy.org)

### **Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques (Unafam)**

12, Villa Compoint  
75017 Paris  
Tél. : 01 53 06 30 43  
Écoute famille : 01 42 63 03 03  
[www.unafam.org](http://www.unafam.org)

### **Schizo ?...Oui ! Faire face à la schizophrénie**

54, Rue Vergniaud - Bâtiment D  
75013 Paris  
Tél. : 01 45 89 49 44  
[www.schizo-oui.com](http://www.schizo-oui.com)

### **Advocacy France**

5, Place des Fêtes  
75019 Paris  
Tél. : 01 45 32 22 35  
[www.advocacy.fr](http://www.advocacy.fr)

- **Auprès de la ligne Droits des Malades Info**

Appel anonyme et confidentiel de 14 h à 20 h du lundi au vendredi.  
N° d'appel : 0 810 51 51 51 (prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel).

- **Auprès de la ligne Santé Info Droits**

Appel anonyme et confidentiel de 14 h à 18 h les lundi, mercredi et vendredi ; de 14 h à 20h le mardi et jeudi.

N° d'appel : 0 810 004 333 (prix d'une communication locale quel que soit le lieu d'appel) ou 01 53 62 40 30 (à partir d'un portable).

[www.leciss.org/sante-info-droits.html](http://www.leciss.org/sante-info-droits.html)

- **Auprès de Écoute Alcool**

Appel anonyme et confidentiel 7j/7 de 14 h à 2 h.

N° d'appel : 0 811 91 30 30 (gratuit à partir d'un poste fixe) ou 01 70 23 13 13 (prix d'un appel local depuis un poste fixe).

- **Auprès de Tabac Info Service**

N° d'appel : 0 825 309 310

- **Auprès de Drogues Alcool Tabac Info Service**

Appel anonyme et confidentiel 7j/7 de 8 h à 2 h.

N° d'appel : 0 800 23 13 13 (gratuit à partir d'un poste fixe) ou 01 70 23 13 13 (prix d'un appel local depuis un poste fixe).

## **Annexe 2 : Modalités médico-légales et administratives d'hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux. [59]**

La loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, considère comme condition indispensable à toute prise en charge thérapeutique le consentement du patient aux soins. La loi n°90-527 du 27 juin 1990, modifiée par la loi du 4 mars 2002, correspondant aux droits et à la protection des personnes hospitalisées en raison de troubles mentaux, estime, quant à elle, que l'absence de soins crée préjudice au patient. Cependant, elle précise, en introduction, que le consentement aux soins reste la règle et que l'usage de la contrainte doit demeurer l'exception.

Les indications d'hospitalisation sans consentement doivent se limiter au strict nécessaire. Elle s'impose lorsque :

- il existe un désordre mental sévère induisant un risque important d'atteinte à l'intégrité physique et à la santé du sujet, de sa famille ou à l'intérêt général d'un individu réel,
- le patient est dans l'incapacité de prendre une décision convenable dans son propre intérêt du fait de son état mental,
- il apparaît que la décision d'hospitalisation est plus bénéfique et efficace au patient par rapport à toute autre possibilité thérapeutique moins restrictive.

Il est possible de discerner plusieurs critères généraux d'admission d'un patient contre sa volonté. Ces derniers sont :

- la présence d'un trouble mental,
- la possibilité de prendre en charge ce trouble au sein des structures d'hospitalisation,
- le refus ou l'incapacité du sujet à donner son consentement,
- l'impossibilité du sujet à prendre une décision avisée par rapport à la thérapeutique,
- le risque d'engendrer une détérioration de son état physique ou mental, ou de porter préjudice à autrui.

Il est important de noter qu'il n'existe pas, dans les termes de la loi, de critères pour indiquer au mieux l'utilité de soins. Il est donc conseillé de se reporter aux critères cliniques et de faire appel à l'hospitalisation sans consentement dans le cas où l'absence de cette dernière est susceptible d'entraîner une dégradation de l'état du patient ou d'empêcher l'accès à un traitement adapté.

Concernant l'Hospitalisation à la Demande d'un Tiers (HDT), la loi se base sur :

- la présence de troubles mentaux,
- l'impossibilité de consentir à l'hospitalisation,
- le besoin de soins immédiats et d'une surveillance continue en milieu hospitalier.

Lorsqu'il s'agit d'une HDT en urgence, à ces points s'ajoute la notion de péril imminent. Cette dernière correspond à l'existence d'un danger immédiat pour la santé ou la vie du patient en absence hospitalisation.

Deux documents sont essentiels pour que l'HDT soit acceptée. La demande du tiers constitue le document fondamental. Toute personne susceptible d'agir dans l'intérêt du patient peut être considérée comme un tiers demandeur. Ce dernier peut correspondre à un membre de la famille ou de l'entourage du patient, mais aussi à toute autre individu capable de démontrer l'existence de relations avec le patient. Le personnel soignant exerçant dans l'établissement d'accueil ne peut constituer le tiers demandeur. La demande devra être manuscrite, rédigée sur papier libre et signée. Les noms, prénoms, professions, âges et adresses du demandeur et du patient devront y être mentionnés. De même, la nature des relations existantes entre ces deux personnes et éventuellement le degré de parenté devront y figurer. Le certificat médical établi par un médecin et datant de moins de quinze jours correspond au second document nécessaire à l'HDT. Le médecin devra examiner le patient et s'assurer de la présence de troubles mentaux rendant impossible son consentement. Deux certificats rédigés par deux médecins différents sont nécessaire en l'absence de péril imminent ; tandis qu'un seul suffit en cas de péril imminent. Chaque certificat devra être formulé sur papier libre et devra comporter le nom, la date de naissance ainsi que l'adresse du patient. Ces certificats seront adressés au directeur de l'établissement hospitalier d'accueil.

Concernant l'Hospitalisation d'Office (HO), la loi se réfère à :

- la présence de troubles mentaux,
- la nécessité de soins,
- l'atteinte à la sûreté des personnes ou à l'ordre public.

L'HO présente un objectif sanitaire avec la mise en place de soins immédiats ainsi qu'un objectif sécuritaire empêchant le patient de nuire. Le document indispensable à l'HO est le certificat médical établi par un médecin. Sa rédaction suit les mêmes règles que pour l'HDT, mais il devra en plus être consigné que les troubles mentaux altèrent de manière sérieuse la sûreté des personnes et de l'ordre public. Au vu de ce certificat, le préfet de police à Paris ou le préfet dans les départements formulera par arrêté l'HO.

En cas de danger imminent pour la sûreté des personnes, une HO d'urgence peut être décrétée par le maire ou le commissaire de police à Paris suite à un avis médical.

**MODÈLE DE CERTIFICAT : HOSPITALISATION SUR DEMANDE D'UN TIERS**  
**(PROCÉDURE NORMALE)**

Je soussigné (*nom, prénom*),  
docteur en médecine  
certifie avoir examiné ce jour M. (Mme, Mlle)  
né(e) le  
domicilié(e) à

et avoir constaté les troubles suivants :

*(décrire l'état mental du malade et son comportement, agitation, délire, idées de suicide... en insistant sur les éléments cliniques préoccupants qui permettent aussi d'apprécier les raisons de l'absence de consentement et l'urgence des soins appropriés ; ne pas mentionner le diagnostic).*

Ces troubles rendent impossible son consentement.

Son état impose des soins immédiats et une surveillance constante en milieu hospitalier.

En conséquence, ceci justifie son hospitalisation sur demande d'un tiers selon les termes de l'article L. 3212-1 du Code de la santé publique dans un établissement mentionné aux articles L. 3222-1 et suivants du même code.

Je certifie n'être ni parent ou allié, au quatrième degré inclusivement, ni avec la personne ayant demandé l'hospitalisation, ni avec la personne dont l'hospitalisation est demandée.

Fait à \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

Signature :

**MODÈLE DE CERTIFICAT : HOSPITALISATION SUR DEMANDE D'UN TIERS**  
**(PÉRIL IMMINENT)**

Je soussigné (*nom, prénom*),  
docteur en médecine  
certifie avoir examiné ce jour M. (Mme, Mlle)  
né(e) le  
domicilié(e) à

et avoir constaté les troubles suivants :

*(décrire l'état mental du malade et son comportement, agitation, délire, idées de suicide... en insistant sur les éléments cliniques préoccupants qui permettent aussi d'apprécier les raisons de l'absence de consentement et l'urgence des soins appropriés ; ne pas mentionner le diagnostic).*

Il existe un péril imminent pour la santé du malade.

Ces troubles rendent impossible son consentement.

Son état impose des soins immédiats et une surveillance constante en milieu hospitalier.

En conséquence, ceci justifie son hospitalisation sur demande d'un tiers selon les termes de l'article L. 3212-3 du Code de la santé publique dans un établissement mentionné aux articles L. 3222-1 et suivants du même code.

Je certifie n'être ni parent ou allié, au quatrième degré inclusivement, ni avec la personne ayant demandé l'hospitalisation, ni avec la personne dont l'hospitalisation est demandée.

Fait à \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

Signature :



**MODÈLE DE CERTIFICAT : HOSPITALISATION D'OFFICE**  
**(PROCÉDURE D'URGENCE)**

Je soussigné (*nom, prénom*),  
docteur en médecine  
certifie avoir examiné ce jour M. (Mme, Mlle)  
né(e) le  
domicilié(e) à

et avoir constaté que son comportement révèle des troubles mentaux manifestes suivants :

*(décrire l'état mental du patient et son comportement, agitation, violence, délire, idées de suicide... en insistant sur les éléments cliniques démontrant la nécessité des soins et la dangerosité pour autrui notamment ses proches en rappelant l'absence de consentement et l'urgence des soins appropriés ; il n'est pas obligatoire de mentionner le diagnostic)*

et constitue par son comportement un danger imminent pour la sûreté des personnes.

Son état justifie son hospitalisation selon les termes de l'article L3213-2 du Code de la santé publique dans un établissement mentionné aux articles L. 3222-1 et suivants du même code.

Date et signature :

### **Annexe 3 : Carnet de surveillance remis aux patients traités par clozapine (Leponex®) [20]**

Ce carnet contient des informations personnelles importantes pour le suivi médical du patient.....

Si vous trouvez ce carnet, merci de bien vouloir contacter le patient ou un des médecins indiqués ci-contre.

#### LE PATIENT

- Nom :
- Prénom :
- Adresse :
- Téléphone :

#### HEMOGRAMME INITIAL (avant mise sous traitement)

- Nombre absolu de leucocytes :
- Nombre absolu de neutrophiles :
- Date :

#### LE MEDECIN

Médecin initiateur de la prescription annuelle

- Etablissement :
- Adresse :
- Téléphone :
- Fax :

Médecins spécialistes

- Nom :
- Adresse :
- Téléphone :
- Fax :

#### A L'ATTENTION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

Rappelons que le décret du 13 mars 1995 fait obligation à tout professionnel de santé de déclarer immédiatement à son Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet inattendu ou grave susceptible d'être dû à un médicament.

Ce carnet peut être confié au patient.

## A L'ATTENTION DU PATIENT

### MISES EN GARDE

- La prise de ce médicament nécessite une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS) avant et pendant toute la durée du traitement car ce médicament peut provoquer une agranulocytose (baisse importante du nombre de globules blancs).
- Cette baisse importante peut se manifester par l'apparition de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes d'infection. Ces symptômes imposent un arrêt immédiat de la prise du médicament et une consultation en urgence du médecin.
- Votre médecin doit contrôler la normalité du nombre de globules blancs avant toute prescription ou renouvellement de ce médicament.
- Ce carnet permet de suivre vos numérations formules sanguines tout au long du traitement.
- En cas de constipation persistante associée à un ballonnement important et à des douleurs abdominales, consultez rapidement votre médecin.
- La prise de ce médicament est associée à un risque accru d'atteinte du muscle cardiaque. Ce risque est plus important pendant les deux premiers mois de traitement. Consultez rapidement votre médecin si vous constatez une accélération de votre rythme cardiaque persistant au repos et accompagnée d'irrégularités, de palpitations, d'essoufflement.
- Pour obtenir le meilleur bénéfice du traitement par la clozapine, respectez scrupuleusement la prescription de votre médecin et les contrôles sanguins à effectuer.
- Vous ne devez pas interrompre le traitement par la clozapine, sans demander l'avis de votre médecin, ni le poursuivre au-delà de la prescription de votre médecin.
- Ce carnet est personnel ; il contient des informations utiles à votre suivi de traitement par la clozapine.
- Si le médecin vous confie ce carnet, il vous faudra l'apporter à chaque consultation, et le présenter, si cela est possible, à votre pharmacien.
- A chaque nouvelle ordonnance, rapporter à votre pharmacien les comprimés non utilisés.

En cas de perte ou de vol de ce carnet, prévenez votre médecin pour qu'il en commande un nouveau auprès du laboratoire et reconstitue le suivi de votre numération formule leucocytaire à l'aide de votre dossier médical.

## A L'ATTENTION DU MEDECIN ET DU PHARMACIEN

### MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION DE LA CLOZAPINE

Ce médicament est soumis à une prescription initiale annuelle hospitalière réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie.

Le renouvellement est possible par les spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie.

- Pendant les 18 premières semaines de traitement, la NFS doit être vérifiée tous les 7 jours et l'ordonnance ne peut être établie que pour 7 jours. Au-delà des 18 premières semaines, la NFS doit être vérifiée tous les mois et l'ordonnance peut être établie pour un mois.

- Les prescripteurs sont responsables du suivi hématologique. Ils inscrivent sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles «Numération formule leucocytaire (datée) dans les limites des valeurs usuelles». La durée de prescription ne doit pas excéder l'intervalle entre deux NFS.

- Le médecin note sur le carnet les résultats de la numération formule leucocytaire et y appose sa signature.

- Le pharmacien vérifie avant de délivrer le médicament que le médecin a bien mentionné sur l'ordonnance, que la numération formule leucocytaire a été réalisée et que les valeurs observées sont dans la limite des valeurs usuelles.

- Lors de la dispensation, si cela est possible, le pharmacien inscrit la date, la quantité dispensée sur le carnet et y appose sa signature.

## MODALITES DE SURVEILLANCE

Une Numération Formule Sanguine (NFS) par semaine durant les 18 premières semaines de traitement par la clozapine puis une Numération Formule Sanguine au moins une fois par mois, pendant toute la durée du traitement par la clozapine.

### "CHIFFRES CLES"

LEUCOCYTES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 3500

NEUTROPHILES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 2000

Délivrance de la clozapine et 1 NFS/semaine pendant 18 semaines, puis mensuellement.

LEUCOCYTES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 3000 et < 3500

NEUTROPHILES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 1500 et < 2000

NFS 2 fois par semaine

LEUCOCYTES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 1000 et < 3000

NEUTROPHILES (Nombre/mm<sup>3</sup>) > ou = 500 et < 1500

Arrêt immédiat du traitement NFS journalière et surveillance médicale

LEUCOCYTES (Nombre/mm<sup>3</sup>) < 1000

NEUTROPHILES (Nombre/mm<sup>3</sup>) < 500

Hospitalisation

## SURVEILLANCE DES 18 PREMIERES SEMAINES DE TRAITEMENT PAR LA CLOZAPINE

A COMPLETER PAR LE MEDECIN PRESCRIPTEUR ET LE PHARMACIEN

Semaine :

Date :

Posologie en mg/j :

LEUCOCYTES Nombre par mm<sup>3</sup> :

NEUTROPHILES Nombre par mm<sup>3</sup> :

Tampon et signature du spécialiste :

Date et quantité dispensée :

Tampon et signature du pharmacien :

SURVEILLANCE MENSUELLE DU TRAITEMENT PAR LA CLOZAPINE

A COMPLETER PAR LE MEDECIN PRESCRIPTEUR ET LE PHARMACIEN

Mois :

Date :

Posologie en mg/j :

LEUCOCYTES Nombre par mm<sup>3</sup> :

NEUTROPHILES Nombre par mm<sup>3</sup> :

Tampon et signature du spécialiste :

Date et quantité dispensée :

Tampon et signature du pharmacien :

## Bibliographie

- [1] CHAPEROT C., CELACU V. *Psychanalyse et schizophrénie*. In: *Revue Psychiatrie*, 2016; 37, A-10 : 1-13.
- [2] Conférence « *Comment guérir la schizophrénie ?* » organisée par la Fondation Pierre Houriez le 28 Septembre 2012 – Lille.
- [3] HAUTECOUVERTURE S., LIMOSIN F., ROUILLON F. *Épidémiologie des troubles schizophréniques*. In: *Revue La Presse Médicale*, 2006 ; 35, 3-C2 : 461-468.
- [4] GORWOOD P., DUBERTRET C., HAMDANI N. *Schizophrénie et génétique : concepts et évidences*. In: *Revue L'évolution psychiatrique*, 2002 ; 67, 1 : 113-121.
- [5] VILAIN J., GALLIOT AM., DURAND-ROGER J., LEBOYER M., LLORCA PM., SCHURHOFF F., SZOKE A. *Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie*. In: *Revue L'Encéphale*, 2013 ; 39, 1 : 19-28.
- [6] HUBERT A., SZOKE A., LEBOYER M., SCHURHOFF F. *Age paternel élevé et risque de schizophrénie*. In: *Revue L'Encéphale*, 2011 ; 37, 3 : 199-206.
- [7] AUXEMERY Y. *Le traumatisme crânien comme facteur étiopathogénique de déclenchement d'une maladie schizophrénique. Illustrations des difficultés et intérêts théoriques et pratiques d'une telle conception*. In: *Revue L'évolution psychiatrique*, 2012 ; 77, 3 : 403-417.
- [8] FRANCK N. *Approche neurocognitive des troubles du vécu dans la schizophrénie*. In: *Revue L'évolution psychiatrique*, 2010 ; 75, 3 : 409-419.
- [9] FRANCK N. *Trouble de l'attribution des actions dans la pathologie schneidérienne*. In: *ISC Working papers 2001-6*. [en ligne]  
<http://www.isc.cnrs.fr/wp/wp01-6clinique.htm> (consulté le 05.08.2015)
- [10] HARDY-BAYLE MC., OLIVIER V., SARFATI Y., CHEVALIER JF. *Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques*. In: *Revue Psychiatrie*, 1996 ; 10, 1 : 20-37.
- [11] FRANCK N. *Clinique de la schizophrénie*. In: *Revue Psychiatrie*, 2013 ; 10, 1 : 1-16.
- [12] Haute Autorité de Santé (HAS). *Guide de l'affection longue durée n°23 : « schizophrénies »*. 2007; 1-20.
- [13] DELAMILLIEURE P., COULEAU M., DOLLFUS S. *Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques*. In: *Revue Annales médico-psychologiques*, 2009 ; 167, 1 : 79-85.

- [14] PETITJEAN F., MARIE-CARDINE M. *Texte des recommandations longues élaboré par le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques »*. Organisée à Paris les 23 et 24 janvier 2003 à l'initiative de la Fédération Française de Psychiatrie. *In*: Revue Annales médico-psychologiques, 2003 ; 161, 4 : 329-347.
- [15] LE GALUDEC M., STEPHAN F., BLETON L., LEMAITRE MH., MESMEUR C., GENEST P., WALTER M. *Vers un diagnostic précoce de la schizophrénie*. *In*: Revue Soins Psychiatrie, 2013 ; 34, 284 : 43-44.
- [16] BENEZECH M., LE BIHAN P., BOURGEOIS M-L. *Réflexions sur la fréquence, l'organisation et les facteurs prédictifs des homicides psychotiques : à propos de trois observations avec mutilation corporelle*. *In*: Revue Annales médico-psychologiques, 2008 ; 166, 7 : 558-568.
- [17] GUELFY JD., CROCQ MA. *DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux*. 2000; 361-366.
- [18] LANTERI-LAURA G., DEL PISTOIA L. *Etude clinique et diagnostique de la schizophrénie*. *In*: Revue Psychiatrie, 1987; 7, A10 : 37-48.
- [19] LUAUTE JP., SALADINI O. *Aspects neurologiques des pathologies psychiatriques*. *In*: Revue Neurologie, 1999 ; 17, A30 : 1-6.
- [20] L'assurance Maladie, Gestion risques Maladie, Recommandations ANAES. *Carnet de surveillance remis aux patients traités par clozapine (Leponex®)* [en ligne] [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index\\_fic\\_sp\\_anaes.php?p\\_code\\_cip=3400935770653&p\\_menu=FICHE&p\\_site=](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_sp_anaes.php?p_code_cip=3400935770653&p_menu=FICHE&p_site=) (consulté le 02.05.2015)
- [21] Dopamine [en ligne] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopamine> (consulté le 13.01.2015).
- [22] BONNET-BRILHAULT F., THIBAUT F., PETIT M. *Données biologiques de la schizophrénie*. *In*: Revue Psychiatrie, 2001; 37, A17 : 1-11.
- [23] LOTSTRA F. *Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour*. *In*: Revue L'Encéphale, 2006 ; 32, 4 : 446- 451.
- [24] GUILLIN O. *L'hypothèse dopaminergique revisitée*. *In*: Revue L'Encéphale, 2006; 32, 5-C4 : 908-911.
- [25] STAHL S-M. *Les antipsychotiques (neuroleptiques)*. *In*: Pharmacologie du système nerveux. 2002; 5, 244-295.
- [26] MECHRI A., SAOUD M., KHIARI G., D'AMATO T., DALERY J., GAHA L. *Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie : apports des recherches cliniques sur la kétamine*. *In*: Revue L'Encéphale, 2001 ; 27, 1 : 53.
- [27] THIBAUT F. *Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie*. *In*: Revue L'Encéphale, 2006 ; 32, 5-C4 : 879-882.

- [28] BOTTAI T., COTTON I., DRIGEARD A., VAGLIO V. *Les prodromes des rechutes schizophréniques*. In: *Revue L'Encéphale*, 2009 ; 35, S1 : 1.
- [29] FRANCK N., THIBAUT F. *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques*. In: *Revue Psychiatrie*, 2015 ; 12 , 1 : 1-17.
- [30] KAPSAMBELIS V., GINESTET D. *Neuroleptiques*. In: *Revue Psychiatrie*, 1997 ; 37 , B10 : 1 - 15.
- [31] BERTHELOT, CHAVATTE. *Neuroleptiques*. In: *Chimie thérapeutique, EC SNC, 3ème année, Université Lille 2, faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*, 2010 ; 8 : 4-15.
- [32] LANDRY, GIES. *Transmission dopaminergique*. In: *Revue Pharmacologie*, 2003 ; 6 : 351.
- [33] BORDET R. *Les récepteurs dopaminergiques centraux : aspects généraux (Partie I)*. In: *Revue Revue Neurologique*, 2004 ; 160, 8-9 : 862-870.
- [34] ALLAIN P. *Les récepteurs membranaires*. In: *Ouvrage Pharmacologie, les médicaments*, 2000 ; 3 : 55-61.
- [35] BORDET R. *Les récepteurs dopaminergiques centraux : implications physiopathologiques et thérapeutiques (Partie II)*. In: *Revue Revue Neurologique*, 2004 ; 160, 10 : 986-992.
- [36] MAHE C. *Récepteur sérotoninergique 5-HT7 et induction d'interleukine-6: étude in vitro sur cellules gliales et in vivo chez le rat*. In: *Thèse, Université Louis Pasteur – Strasbourg I*, 2005; 9-16.
- [37] PANCRAT, *Sérotonine* [en ligne] <http://fr.wikipedia.org/wiki/S%C3%A9rotonine> (consulté le 03.01.2015)
- [38] PELLERIAUX C. *Approche sérotoninergique dans la prise en charge du patient schizophrène*. In: *Thèse, Université Lille 2, faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*, 2010 ; 52-64.
- [39] COSTENTIN J. *Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole*. In: *Revue L'Encéphale*, 2009 ; 35, 1 : 66-72.
- [40] LIMOSIN F. *Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie*. In: *Revue L'Encéphale*, 2006; 32, 6-C3 : 1065-1071.
- [41] SENON J-L. *Les neuroleptiques*. Faculté de médecine - Université de Poitiers – 2002-2003. [en ligne] <http://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf> (consulté le 29.05.2015)
- [42] VAUBOURDOLLE M. *Toxicité des neuroleptiques*. In: *Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques*, 2007 ; 1, 3 : 307-310.

- [43] FRANCK N., THIBAUT F., FROMAGER F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. *In: Revue Psychiatrie, 2015; 12, 3 : 1-23.*
- [44] POLOSAN M. *Psychopharmacologie*. [en ligne] <http://grumlidesforets.free.fr/cours/%20psycho/L3%20psycho/Psychopharmacologie/Psychopharmacologie1.pdf> (consulté le 09.12.2015)
- [45] RYCKEBOER M. *Les antipsychotiques : réceptologie et associations. Etude d'une cohorte de patients hospitalisés dans le service psychiatrique du centre hospitalier de Valenciennes en 2008 et 2009.* *In: Thèse, Université Lille 2, faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2010 : 40-50.*
- [46] DUVAL F. *Affections métaboliques et psychiatrie.* *In: Revue Psychiatrie, 2013 ; 10, 2 : 1-17.*
- [47] RUETSCH O., VIALA A., BARDOU H., MARTIN P., VACHERON MN. *Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge: revue des données de la littérature.* *In: Revue L'Encéphale, 2005 ; 31, 4 : 507-16.*
- [48] SCHEEN AJ., VAN WINKEL R., DE HERT MA. *Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques.* *In: Revue Médecine des maladies métaboliques, 2008 ; 2, 6 : 593-599.*
- [49] PALAZZOLO J. *Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP.* *In: Revue Annales médico-psychologiques, 2009 ; 167, 4 : 308-317.*
- [50] PELLERIAUX C. *Approche sérotoninergique dans la prise en charge du patient schizophrène.* *In: Thèse Université Lille 2, faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2010 : 85-88.*
- [51] ROUSSELET A-V. *Thérapie comportementale et cognitive des troubles schizophréniques : actualités et perspectives.* *In: Revue Annales médico-psychologiques, 2012 ; 170, 5 : 349-357.*
- [52] FRANCK N. *Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie.* *In: Revue Psychiatrie, 2015 ; 13, 1 : 1-9.*
- [53] LEFEBVRE N., CHEREAU I., SCHMITT A., LLORCA P-M. *Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles.* *In: Revue Annales médico-psychologiques, 2006 ; 164, 2 : 159-164.*
- [54] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Pharmacovigilance - Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques – Mise au point, 2010; 1-4.*
- [55] FRANCK N., THIBAUT F. *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques.* *In: Revue Psychiatrie, 2015 ; 12, 1 : 1-17.*

- [56] RIEUNIER O. *Tutelle-Curatelle, toute l'information de A à Z*. [en ligne] <http://www.tutelle-curatelle.com/tutelle.htm> (consulté le 10.07.2015)
- [57] GUELFY JD., CROCQ MA. *DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux*. 2000; 864-865.
- [58] Haute Autorité de Santé (HAS). *Guide de l'affection longue durée : « La prise en charge de votre schizophrénies – Vivre avec une schizophrénie »*, 2007; 1-8.
- [59] Haute Autorité de Santé (HAS). *Recommandations pour la pratique clinique - Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux*, 2005; 33-93.
- [60] Guide pratique des médicaments Dorosz. 34<sup>ème</sup> édition Maloine, 2015.
- [61] FRIMAT B., GRESSIER B., ODOU P., BRUNET C., DINE T., LUYCKX M., CAZIN M., CAZIN JC. Metabolism of clozapine by human neutrophils: evidence for a specific oxidation of clozapine by the myeloperoxidase system with inhibition of enzymatic chlorination cycle. *In*: *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(3) : 267-74.
- [62] E-VIDAL. *Schizophrénie, prise en charge – arbre décisionnel*. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1620#d1434e127> [en ligne] (consulté le 27.05.2015)
- [63] LARBI A., SEIFEDDINE R. *La risperidone dans le traitement de la schizophrénie*. <http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/heberges/afrr/lille2/2002-2003/risperidone/La%20risperidone.htm> [en ligne] (consulté le 27.05.2015)
- [64] FRANCK N., FROMAGER F., THIBAUT F. *Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques*. *In*: *Revue Psychiatrie*, 2015 ; 12, 2 : 1-23.
- [65] SZEGEDI A., VERWEIJ P., VAN DUJINHOVEN W., MACKLE M., CAZORLA P., FENNEMA H. *Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia ; comparisons with placebo and other antipsychotics*. *In*: *Revue J Clin Psychiatry*, 2012 ; 73, 12 : 1533-1540.
- [66] Haute Autorité de Santé (HAS). *Commission de la Transparence, LATUDA®*, 2014 ; 1-19
- [67] SUNOVION PHARMACEUTICALS CANADA. *Monographie du produit LATUDA®* <http://www.sunovion.ca/francais/monographs/latuda.pdf> [en ligne] (consulté le 01.08.2015)
- [68] GH O., JC Y., KS C., EJ J., SH J. *Simultaneous comparison of efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in schizophrenia : mixed-treatment comparison analysis based on head-to-head trial data*. *In*: *Revue Psychiatry Investigation*, 2015, 12,1 : 46-54

[69] LEUCHT S., KOMOSSA K., RUMMEL-KLUGE C., CORVES C., HUNGER H., SCHMID F., ASENJO C., SCHWARZ S., DAVIS J. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. In : Revue *The American Journal of Psychiatry*, 2009, 166,2 : 152-163.

[70] DE HERT M., YU W., DETRAUX J., SWEERS K., VAN WINKEL R., CORRELL C. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. In : Revue *CNS Drugs*, 2012, 26,9 : 733-759.

[71] HARVEY PD. The clinical utility of lurasidone in schizophrenia: patient considerations. In : Revue *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2015, 28,11 : 1103-1109.

[72] MAINA G., RIPELLINO C. The risk of metabolic disorders in patients treated with asenapine or olanzapine : a study conducted on real-world data in Italy and Spain. In : Revue *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014, 13,9 : 1149-1154.

[73] KANG SH., LEE JI. Metabolic disturbances independent of body mass in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. In : Revue *Psychiatry Investigation*, 2015, 12,2 : 242-248.

[74] PRESCRIRE REDACTION. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2015. In : Revue *Prescrire*, 2015, 35, 376 : 151.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BOISSET DABIAN

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 05 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 24/03/2016  
Signature:

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Avis du Président de Jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 24/03/16  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : MOISSET**  
**Prénom : Marion**

**Titre de la thèse : La schizophrénie : du diagnostic à l'acte thérapeutique.**

**Mots-clés : schizophrénie, signes cliniques, diagnostic, déséquilibres biochimiques de neuromédiateurs, neuroleptiques classiques et neuroleptiques atypiques, iatrogénie, thérapies cognitives, rôle du pharmacien.**

---

**Résumé :**

La schizophrénie est la pathologie psychiatrique la plus répandue, touchant 1% de la population générale. Son hétérogénéité clinique en fait une pathologie complexe et rend le diagnostic difficile à poser. L'essor des neurosciences a contribué à l'amélioration des connaissances concernant l'organisation du cerveau et les mécanismes pathologiques qui perturbent son fonctionnement chez le patient schizophrène. Il a ainsi été établi une origine multifactorielle de cette pathologie. L'existence de déséquilibres biologiques touchant différents systèmes de neurotransmetteurs a été mise en évidence. Les résultats des études seraient en faveur d'une hyperactivité dopaminergique sous-corticale, d'une hypoactivité dopaminergique préfrontale et d'un hypofonctionnement du système glutamatergique. Ces dysfonctionnements seraient à l'origine de la symptomatologie productive, des troubles cognitifs ainsi que des symptômes déficitaires.

La découverte des neuroleptiques dans les années 1950 a révolutionné la prise en charge des patients. Cependant, la mauvaise tolérance de ces molécules par les patients, notamment sur le plan neurologique, entraînent de fréquents problèmes d'observance médicamenteuse. L'arrivée des antipsychotiques dits « atypiques » a manifestement amélioré la qualité de vie des patients. Néanmoins, des problèmes de iatrogénie et d'adhésion au traitement subsistent. En effet, une prise de poids ainsi que des troubles du métabolisme lipidique et glucidique apparaissent comme les principaux effets indésirables de ces molécules. Le développement de nouveaux traitements associant efficacité sur la symptomatologie schizophrénique, tolérance et observance du patient est toujours d'actualité. Le pharmacien se trouve au cœur de la problématique de l'amélioration de la qualité des soins, passant par une surveillance systématique et régulière du patient.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Thierry DINE  
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille II  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur Bernard GRESSIER  
Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille II  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur :** Madame Laurence WIERRE – RANDOUX  
Docteur en pharmacie à Villeneuve d'Ascq