

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 25 Juin 2018
Par Sarah LERICHE

SCHIZOPHRENIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Michel LUYCKX
Professeur de Pharmacie Clinique, Université de Lille
Praticien hospitalier, CH de Denain.

Assesseur(s) : Monsieur Karim BELARBI, Maitre de Conférences
Professeur de Pharmacologie, Université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Madame Pasqualine CACHEUX
Pharmacien titulaire, LOMME



Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

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 Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Bertrand DECAUDIN
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Patricia MELNYCK
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Benjamin BERTIN
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

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 Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
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
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
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 économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

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 :

A Monsieur Michel LUYCKX, président du jury,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse et de présider ce jury. Pour vos précieux conseils, votre disponibilité, votre écoute, mais aussi pour votre infinie patience lors de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect ainsi que l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur Karim BELARBI,

Je tenais à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse ainsi que du privilège que vous m'accordez en y siégeant ce soir. Votre gentillesse et votre sympathie à mon égard m'ont été précieuses.

A Madame Pasqualine CACHEUX,

Je vous remercie d'être présente à mes côtés ce jour et d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie également de m'avoir donné ma chance au sein de votre entreprise, d'avoir cru en moi et de m'avoir accordé votre confiance.

A l'équipe de la pharmacie CACHEUX,

Merci d'avoir été présents dès mon tout premier stage. Travailler à vos côtés est une réelle source d'épanouissement. Veuillez trouver dans ces lignes l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Edith HENNEVIN et son équipe,

Je vous remercie sincèrement pour votre implication durant les six mois passés à vos côtés, l'excellente formation reçue au sein de votre officine m'a été et me sera toujours extrêmement précieuse.

A mes parents,

Pour m'avoir donné le gout du travail et de la rigueur dès le plus jeune âge, pour avoir soutenu mes choix quels qu'ils soient, pour la patience dont vous avez fait preuve durant ces longues années d'études, pour votre confiance en moi, et parce que sans vous je ne serai pas ici aujourd'hui, merci, merci, merci !

A William,

Merci pour ta présence et ton écoute que je sollicite si souvent. Merci pour cette complicité incroyable qui existe entre nous.

A Barbara,

Parce que ta joie de vivre et ta bonne humeur sont une véritable source d'inspiration et parce qu'à quinze ans tu es déjà une virtuose de la mise en page, merci !

A John, pour ton soutien durant toutes ces années, pour ta présence, ton indulgence et pour les heures que tu as consacré à ces lignes, merci. Il y aura toujours un peu de toi dans mes années « Pharma ». Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

A Amandine, Pierre-Antoine, Pierre- Antoine et Valentine,

Parce que vous avez toujours répondu présent dans les bons moments comme dans les moins bons, parce que vous êtes des amis formidables, merci ! Quelle joie de vous avoir à mes côtés ! Un grand merci à toi, Valentine, pour les nombreuses heures passées à relire cette thèse, nous allons maintenant pourvoir les passer à nous amuser !

A vous tous, assis dans cet amphithéâtre ce soir, merci de votre présence à mes côtés.

Aux patients, qui, je l'espère, me rendent chaque jour meilleure dans la pratique de notre métier.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AP : Antipsychotique
APA : Antipsychotique Atypique
APG : Antipsychotique de Première Génération
ASG : Antipsychotique de Seconde Génération
BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
CGI : Clinical Global Impression
CIM : Classification Internationale des maladies
CPK : Créatine PhosphoKinase
DOPAC : Acide DihydroxyPhénylAcétique
DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
ECT : ElectroConvulsivoThérapie
GABA : Acide γ -AminoButyrique
HIAA : Acide 5-HydroxyIndoleAcétique
HVA : Acide HomoVanillique
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LP : Libération Prolongée
LSD : Acide Lysergique Diéthylamide
MCMII : Million Clinical Multiaxial Inventory II
MMPI : Minnesota Multiphasic Personality Inventory
NL : Neuroleptique
NLC : Neuroleptiques Conventionnels
NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
PTI : Perceptual Thinking Index
SMR : Service Médical Rendu
TAT : Thematic Apperception Test
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
5-HTA : 5-HydroxyTriptAmine

Table des matières

Introduction.....	14
I - Physiopathologie de la schizophrénie.....	15
1 - Définition et histoire de la pathologie.	15
A - Définition de la maladie selon l’OMS.....	15
B - De la « dementia praecox » au concept actuel de schizophrénie.	15
2 - Epidémiologie et coût pour la société.	17
A - Epidémiologie à l’échelle mondiale et nationale.....	17
B - Dépenses de santé liées à la maladie.	19
3 - Classification et diagnostic.....	22
A - Classification des pathologies psychiatriques et ouvrages de référence.....	22
B - Tests de diagnostic et questionnaires.....	24
C - Diagnostics différentiels.....	26
4 - Les différentes formes cliniques de la maladie.....	29
A - Selon la symptomatologie :	29
B - Selon le mode de début :	31
C - Selon l’âge de début :	31
5 - Symptomatologie de la pathologie	32
A - Les symptômes positifs.....	33
B - Les symptômes négatifs.....	34
C - Les symptômes de désorganisation :	35
D - Les prodromes.	36
E - Les autres symptômes.....	37
6 - Les étiologies probables.....	37
A - Les hypothèses génétiques.....	38
B - Hypothèses biologiques.....	39
C - Ces hypothèses environnementales.	40
D - Les hypothèses neurobiologiques et anatomiques.....	42
7 - Pathologies et comorbidités associées.	47
II – Les neuroleptiques de première génération, première approche de la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie.	49
1 – Des premiers essais thérapeutiques à la découverte de la chlorpromazine.	49
A – Les méthodes dites « de choc ».	49
B - Activité neuroleptique de la 4560RP.	50
C - Chronologie de l’introduction des neuroleptiques.....	51
2 – Bases pharmacologiques du mécanisme d’action des neuroleptiques classiques.....	52
A - Rappels anatomiques.....	52
B - Rappels concernant la neurotransmission.....	52
C - La dopamine comme point de départ.	53
D - Activation et inhibition des récepteurs dopaminergiques.	56
3 - Classification des neuroleptiques :	57
A - Définition des neuroleptiques selon Delay et Deniker, pertinence à l’heure actuelle.	57
B - Classification selon Lambert et Revol.	57
C - Classification selon Delay et Deniker.	58
D - Modèle de Bobon <i>et al.</i>	58

E - Classification de Deniker et Ginestet.	59
4 - Présentation des neuroleptiques classiques.....	60
A - Les phénothiazines.....	60
B - Les butyrophénones.....	65
C - Les benzamides	69
D - Les thioxanthènes.....	70
E – Dibenzoxazepines.....	72
5 - Effets indésirables des neuroleptiques classiques.....	74
A - Bases pharmacologiques des effets indésirables	74
B -Détail des principaux effets indésirables des neuroleptiques conventionnels	77
C - Réponse thérapeutique apportée aux effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.....	81
6 - Réponse et tolérance aux neuroleptiques conventionnels.....	82
A - Echelle d'évaluation de l'efficacité d'un traitement antipsychotique.	82
B - Efficacité des neuroleptiques conventionnels.....	83
C - Grossesse et neuroleptiques.....	84
D - Utilisation des neuroleptiques à doses élevées.	85
E - Intérêt des formes retard.....	86
III- Les antipsychotiques atypiques	88
1 - La Clozapine, chef de file des antipsychotiques atypiques.....	88
A - Histoire de la molécule	88
B - Structure de la molécule :	89
C - Particularité du mécanisme d'action de la Clozapine : LEPONEX®	89
D - Pharmacocinétique de la Clozapine :	90
E - Efficacité de la Clozapine par Serdar et al.....	91
F - Formes disponibles et conditions de prescription	92
2 - Bases pharmacologiques du mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques.	93
A - La sérotonine : structure, métabolisme et fonctions biologiques.....	93
B - Récepteurs et voies sérotoninergiques.	94
C - Récepteurs sérotoninergiques et activité antipsychotique.....	96
3 - Les différents antipsychotiques atypiques	99
A - La famille des tricycliques	99
B - La famille des benzisoxazoles	101
C – La famille des benzamides substitués	103
4 - L'Aripiprazole, vers un antipsychotique de troisième génération ?.....	104
A - Principe des agonistes partiels.	104
B - Mode d'action de l'Aripiprazole.	105
C - Efficacité de la molécule et choix du dosage	106
5 - Effets indésirables des antipsychotiques atypiques	107
A - Les troubles métaboliques.....	107
B - Les troubles cardiaques	108
C – Récapitulatif des effets indésirables des antipsychotiques atypiques et fréquence de survenue.....	110
6 – Tolérance et efficacité comparée des neuroleptiques classiques versus antipsychotiques atypiques.	111
A – Etude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)	111
B – Etudes complémentaires.....	113
7 – Recommandations thérapeutiques.....	114
A – Mise en place d'un traitement antipsychotique.....	114
B – Les thérapeutiques non pharmacologiques et assistance aux patients	115

C – Concernant le suivi clinique et biologique	116
Conclusion	117
Bibliographie	118
Références des figures	123

Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui tire son nom du grec et qui signifie littéralement « séparation de l'esprit ».

C'est une pathologie chronique qui affecte 1% de la population mondiale. Elle débute généralement chez le jeune adulte et parfois même dès l'adolescence. Elle impacte autant les hommes que les femmes mais le début est souvent plus précoce chez ces premiers.

De formes variables et d'étiologies peu connues, la maladie impacte considérablement la qualité de vie des patients et met à mal leur intégration à la société. On associe généralement à tort schizophrénie et violence, ce qui engendre souvent l'exclusion des malades du monde du travail, du cercle familial...

La prise en charge pharmacologique de la schizophrénie a débuté dans les années 1950 avec l'apparition des premiers traitements antipsychotiques. Les neuroleptiques de première génération ciblaient principalement transmission dopaminergique qui est sur-exprimée dans la maladie. L'apparition du LARGACTIL® puis des membres de sa famille pharmacologique ont permis de sortir les patients des établissements psychiatriques et de leur offrir une perspective d'avenir.

Bien qu'ayant révolutionné la prise en charge symptomatique de la maladie, ces molécules ont rapidement montré leurs limites. En effet, elles sont à l'origine de nombreux effets indésirables qui influent grandement sur la qualité de vie du patient et qui sont un frein à l'observance du traitement.

Dans les années 1990, après s'être penché sur l'intérêt de la clozapine dans la prise en charge des formes résistantes de la schizophrénie, un nouvel arsenal thérapeutique a vu le jour : les antipsychotiques atypiques. Ils présentent un double intérêt, non seulement ils agissent sur la voie sérotoninergique en plus d'agir sur la voie dopaminergique ce qui leur permet d'avoir une action sur les symptômes positifs et sur les symptômes négatifs mais en plus leur profil leur permet de s'affranchir de certains effets indésirables lourds. Ils ont donc rapidement remplacé les neuroleptiques de première génération dans la pratique. Cependant, à force d'utilisation, de nouveaux effets indésirables sont apparus, ne rendant pas l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération plus sûre que l'utilisation des antipsychotiques de première génération. Le gain de poids des patients notamment, traités avec certains médicaments est si important que de nouveau l'observance des traitements est mise à mal.

Pour essayer d'améliorer l'observance des patients il existe aujourd'hui de plus en plus de molécules disponibles sous forme « retard », disponibles en ville, facilitant ainsi la prise en charge du patient.

I - Physiopathologie de la schizophrénie.

1 - Définition et histoire de la pathologie.

A - Définition de la maladie selon l'OMS.

Étymologiquement, le terme « schizophrénie » vient du grec *Schizo* « séparé » et *Phrên* « esprit ».

L'OMS définit la schizophrénie comme un trouble mental qui affecte plus de 21 millions de personnes dans le monde. Cette pathologie se caractérise par des distorsions de la pensée, des perceptions, des émotions, du langage, du sentiment de soi et du comportement. Le ressenti comporte souvent le fait d'entendre des voix et d'avoir des hallucinations. Elle est associée à un lourd handicap et peut affecter les résultats scolaires et professionnels.

Le risque de mourir prématurément est 2 à 2,5 fois plus élevé pour les sujets atteints de schizophrénie que dans l'ensemble de la population. Ce phénomène peut être expliqué par le tabagisme, les addictions, le risque de suicide...

La stigmatisation, les discriminations et les violations des droits fondamentaux des personnes atteintes de cette pathologie sont courantes.

Le traitement de la schizophrénie passe par une approche pharmacologique et un suivi psycho-social. L'accompagnement dans la vie quotidienne, l'assistance pour le logement et les emplois protégés sont des stratégies efficaces de prise en charge des schizophrènes (1).

B - De la « dementia praecox » au concept actuel de schizophrénie.

Le terme « schizophrénie » a été employé pour la première fois il y a près de 110 ans, le 24 avril 1908 par un psychiatre suisse Eugen Bleuler (1857-1939), lors d'une conférence de psychiatrie à Berlin.

Il s'appuie alors sur les travaux d'Emil Kraepelin (1856-1926), psychiatre allemand, considéré comme le père de la psychiatrie moderne. Emil Kraepelin avait décrit une nouvelle forme de démence : la démence précoce (*Dementia Praecox*) en opposition aux démences liées à l'âge, décrites à la même époque par un certain Alois Alzheimer (2).

En 1896 paraît le traité de psychiatrie 5^{ème} Edition par E. Kraepelin, on y trouve le détail des trois principales formes de démence précoce.

- *La forme hébéphrénique* : Elle est caractérisée par une absence apparente de l'activité délirante, un émoussement affectif et émotionnel ainsi qu'une altération des capacités cognitives de l'individu, voire dans certains cas de mutisme.
- *La forme catatonique* : l'individu alterne des phases de stupeur durant lesquelles il semble figé, rigide, et des phases d'excitation avec des babillages, des écholalies, un discours incohérent...
- *La forme paranoïde* : Elle est plus tardive, souvent accompagnée d'idées délirantes, d'hallucinations... Cette forme évolue rapidement vers une détérioration sévère de l'état général du patient.

Selon Emil Kraepelin c'est l'évolution de la pathologie qui est le critère unificateur fondamental des démences précoces. Le diagnostic différentiel des troubles bipolaires

(appelés à cette époque « folie maniaco-dépressive ») et de la démence précoce se fait donc grâce à l'évolution, si elle est de bon pronostic pour la première elle est systématiquement mauvaise pour la seconde.

Au début du XXème siècle Eugen Bleuler est directeur de l'hôpital Burghoelzli dans lequel il a fait admettre sa sœur Paulina, atteinte d'une maladie mentale invalidante. Il participe alors quotidiennement à la vie des patients et c'est ainsi qu'il obtient une immense connaissance clinique des phénomènes de démence. Pour lui, l'aspect psychologique de la pathologie est plus important que l'aspect neurologique ou que son évolution. Ses observations cliniques lui permettent d'arriver à différentes conclusions : tout d'abord les troubles liés à la démence ne représentent pas une maladie unique mais un groupe de maladies, de plus la pathologie n'est pas systématiquement incurable et son évolution est variable d'un individu à l'autre, enfin la démence précoce ne survient pas nécessairement chez des sujets jeunes. Il ouvre la porte à la conception des psychanalystes tels que Freud, Janet et Jung et admet que la compréhension de la maladie passe aussi par l'étude des processus psychologiques inconscients.

En 1911 il publie un traité de psychiatrie « *Dementia praecox oder die gruppe der schizophrenien* » (« La démence précoce ou groupe des schizophrénies »). Il reformule le terme « démence précoce » en « groupe des schizophrénies » et rompt ainsi partiellement avec les conceptions antérieures de la maladie.

Son travail d'observation au chevet des malades lui permet d'aboutir à une description des symptômes de la pathologie, qu'il divise en deux groupes :

- *Les symptômes fondamentaux*, que l'on retrouve chez l'ensemble des malades comme la désorganisation.
- *Les symptômes accessoires*, présents ou non, et non indispensables au diagnostic de la maladie.

La contribution d'Eugen Bleuler à la maladie est considérable tant sur le plan descriptif qu'en terme d'humanisation de la pathologie.

En 1950, Kurt Schneider psychiatre allemand, publie un ouvrage intitulé « psychopathologie clinique » dans lequel il tente d'ordonner d'une nouvelle manière les symptômes de la schizophrénie. Il considère tout d'abord les symptômes de premier rang « qualitativement anormaux », et insiste sur le fait qu'ils ne constituent pas des troubles fondamentaux comme ceux décrits par Eugen Bleuler.

Ces symptômes de premier rang sont :

- L'énonciation de la pensée.
- Les hallucinations auditives durant lesquelles des voix conversent entre elles.
- Les hallucinations auditives durant lesquelles des voix commentent le comportement de l'individu.
- Les sensations corporelles imposées.
- L'imposition de la pensée.
- La divulgation de la pensée.
- La perception délirante.
- Les sentiments contrôlés ou imposés.
- Les impulsions contrôlées ou imposées.
- La volonté contrôlée ou imposée.

Selon Schneider, si ces symptômes ne sont pas expliqués par une maladie physique sous-jacente ils permettent de poser avec certitude le diagnostic de schizophrénie.

Les symptômes de second rang ou « quantitativement anormaux » représentent l'intensification de phénomènes qui sont à l'origine normaux.

Le travail de Kurt Schneider a eu une influence considérable sur la façon de diagnostiquer la maladie, et ce pendant de très nombreuses années, son travail ayant même servi de base à la rédaction du DSM III en 1980.

Depuis, l'activité de recherche concernant la maladie ne faiblit pas, ce sont plus de 115 000 articles consacrés à la pathologie qui sont répertoriés sur le moteur de recherche scientifique PubMed, et plus de 25 000 pour ces cinq dernières années.

2 - Epidémiologie et coût pour la société.

A - Epidémiologie à l'échelle mondiale et nationale.

La prévalence de la schizophrénie est de l'ordre de 0.6 à 1% de la population mondiale, 600 000 personnes en sont atteintes en France (3). A titre de comparaison il y a aujourd'hui 100 000 patients atteints de sclérose en plaques dans notre pays (4).

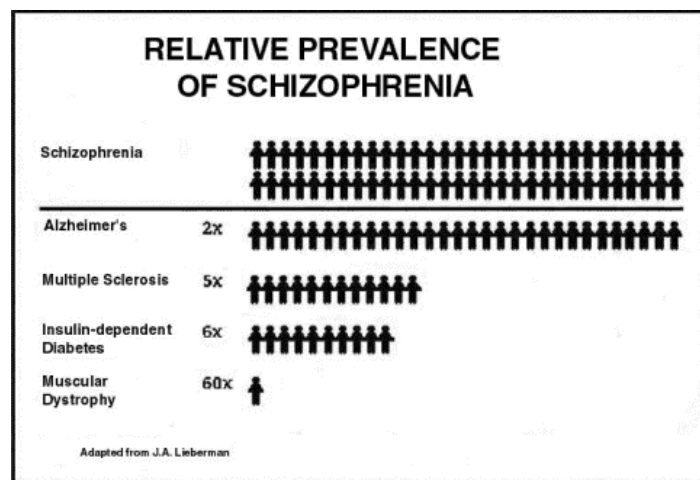


Fig 1. Prévalence relative de la schizophrénie dans le monde (1).

Son incidence est estimée à 20 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes et ce depuis 1965 soit plus de 9 000 nouveaux cas par an en France (5).

Longtemps la fréquence de cette pathologie a été considérée comme invariable selon les lieux et les populations. Il semblerait cependant qu'elle soit liée à des facteurs spatiaux. Ainsi, le risque de développer ce trouble est sensiblement plus élevé parmi les populations urbaines ou parmi les populations de migrants. Comme pour toute pathologie mentale, la variabilité en matière de distribution géographique mondiale pourrait être expliquée par des méthodes diagnostiques différentes et par une approche sociale différente de la maladie.

L'incidence de la maladie est identique chez les hommes et chez les femmes, on évalue le sex-ratio à 1. La différence concerne l'âge de survenue du premier accès psychotique, qui est légèrement plus tardif chez les femmes (6)(7).

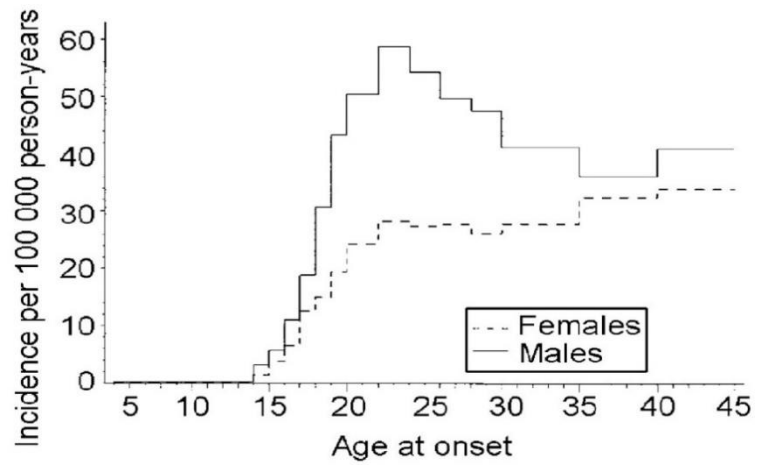


Fig 2. Incidence de la schizophrénie dans un groupe de 100 000 personnes, au Danemark, en fonction de l'âge et du sexe (II).

B - Dépenses de santé liées à la maladie.

En France on estime à 14% la prévalence des maladies mentales au sein de la population. Ces pathologies engendrent une part importante de la dépense de santé. En 2009, 950 324 personnes bénéficiaient du statut « affection longue durée » à cause d'un trouble psychiatrique sévère. Cette même année 10% des charges globales de santé étaient imputées à la psychiatrie (8).

Catégorie de pathologies	Allemagne 2004		Australie 2000		Canada 1998		France 2002		Pays-Bas 2003	
	%	Coût per capita ¹	%	Coût per capita ¹	%	Coût per capita ¹	%	Coût per capita ¹	%	Coût per capita ¹
Maladies de l'appareil circulatoire (cardiovasculaire)	15,1	273	11,3	175	12,6	191	13,6	226	12,2	210
Maladies de l'appareil digestif	18,6	336	14,7	227	18,2	275	13,4	222	13,9	240
Troubles mentaux et du comportement	7,5	135	6,1	95	8,7	132	10,9	181	13,1	225
Tumeurs	8,1	146	6,3	97	4,5	67	7,1	118	6,0	103
Maladies de l'appareil respiratoire	6,0	108	7,7	118	6,4	97	7,1	119	5,6	96
Maladies du système ostéo-articulaire et des muscles	9,8	177	8,0	124	4,9	74	7,1	118	7,6	131
Maladies du système nerveux	6,4	115	4,5	70	5,2	79	6,1	102	5,9	101
Lésions traumatiques et empoisonnements	4,8	86	9,1	138	6,1	91	6,0	99	4,1	70
Autres catégories	2,9	52	-	-	10,8	163	5,9	97	-	-
Maladies de l'appareil génito-urinaire	4,5	82	4,9	76	4,8	73	5,3	89	4,0	69
Symptômes, signes et états morbides mal définis	3,2	57	12,4	191	3,3	50	4,4	73	10,8	186
Maladies endocriniennes et métaboliques	6,0	109	5,3	82	2,9	44	4,3	71	2,9	50
Grossesse, accouchement et puerpéralité	1,7	30	3,2	50	2,4	37	2,8	46	3,3	57
Maladies infectieuses et parasitaires	2,0	36	2,6	39	1,6	25	2,4	39	3,0	51
Maladies de la peau	1,9	34	2,6	40	2,7	42	1,6	27	2,4	41
Maladies du sang	0,6	11	-	-	0,4	6	0,5	8	0,6	11
Malformations congénitales	0,6	10	0,4	7	0,3	5	0,5	8	0,7	11
Certaines affections périnatales	0,3	11	0,9	13	0,6	9	0,5	9	1,1	19
Dépenses non réparties	-	-	-	-	3,6	54	0,5	8	2,7	47
Sous-total: dépense relative aux quatre postes de soins retenus (A)	100,0	\$1 808	100,0	\$1 543	100,0	\$1 512	100,0	\$1 659	100,0	\$1 719
Dépense totale en soins et biens médicaux (B)		\$2 924		\$2 262		\$2 211		\$2 817		\$2 874
Pourcentage inclus dans la comparaison (A/B)		62 %		68 %		68 %		59 %		60 %

¹ Les coûts sont exprimés *per capita*, en US\$ parité de pouvoir d'achat (PPA).
Source: tableau adapté de Heijink *et al.* (2008).

Fig 3. Dépenses comparées par pathologie, en Allemagne, Australie, Canada, France et Pays-Bas. IRDES JUIN 2009 (III).

Selon l'OMS, la schizophrénie est la huitième cause de handicap chez les 15-44ans. L'apparition précoce des symptômes, l'évolution vers la chronicité, les hospitalisations fréquentes, l'attention constante portée aux patients lors des séjours hospitaliers, la difficulté pour les malades de garder leur emploi... sont autant d'éléments qui sont à l'origine de son coût élevé pour le système de santé. La schizophrénie représente à elle seule 1.1% de la dépense nationale de santé dans notre pays.

Cette pathologie est le cinquième motif de recours en psychiatrie en établissement de santé, mais le premier en termes d'activité pour les établissements, avec un quart des journées d'hospitalisation attribuables à ces patients.

Ce sont les soins hospitaliers qui représentent le principal poste de dépense, mais ces chiffres diffèrent beaucoup selon les pays, ce qui démontre une grande variabilité dans la prise en charge et le traitement des patients. Les arrêts maladie, le chômage, et les invalidités représentent aussi une part importante du budget alloué à la pathologie. Si la perte de productivité a pu être estimée, le fardeau attribué à la perte de qualité de vie n'a quant à lui pas pu être évalué dans les études (9)(10).

Diagnostiques principaux pris en charge en psychiatrie en établissements de santé en 2011

Diagnostics	Patients suivis	Journées d'hospitalisation
Dépression	18 %	15 %
Troubles névrotiques	18 %	7 %
Facteurs environnementaux influant sur l'état de santé	10 %	2 %
Troubles liés à l'addiction	10 %	9 %
Troubles schizophréniques	9 %	24 %
Troubles de la personnalité	7 %	6 %
Autres troubles schizophréniques	6 %	11 %
Troubles bipolaires	5 %	7 %
Troubles du comportement apparaissant à l'enfance	4 %	2 %
Troubles mentaux organiques	3 %	3 %
Troubles somatiques	3 %	1 %
Retard mental	2 %	4 %
Syndromes comportementaux	2 %	1 %
Troubles de l'humeur	1 %	1 %
Troubles du développement psychologique	1 %	3 %
Non renseigné	16 %	5 %

Coût de la schizophrénie pour le système sanitaire.

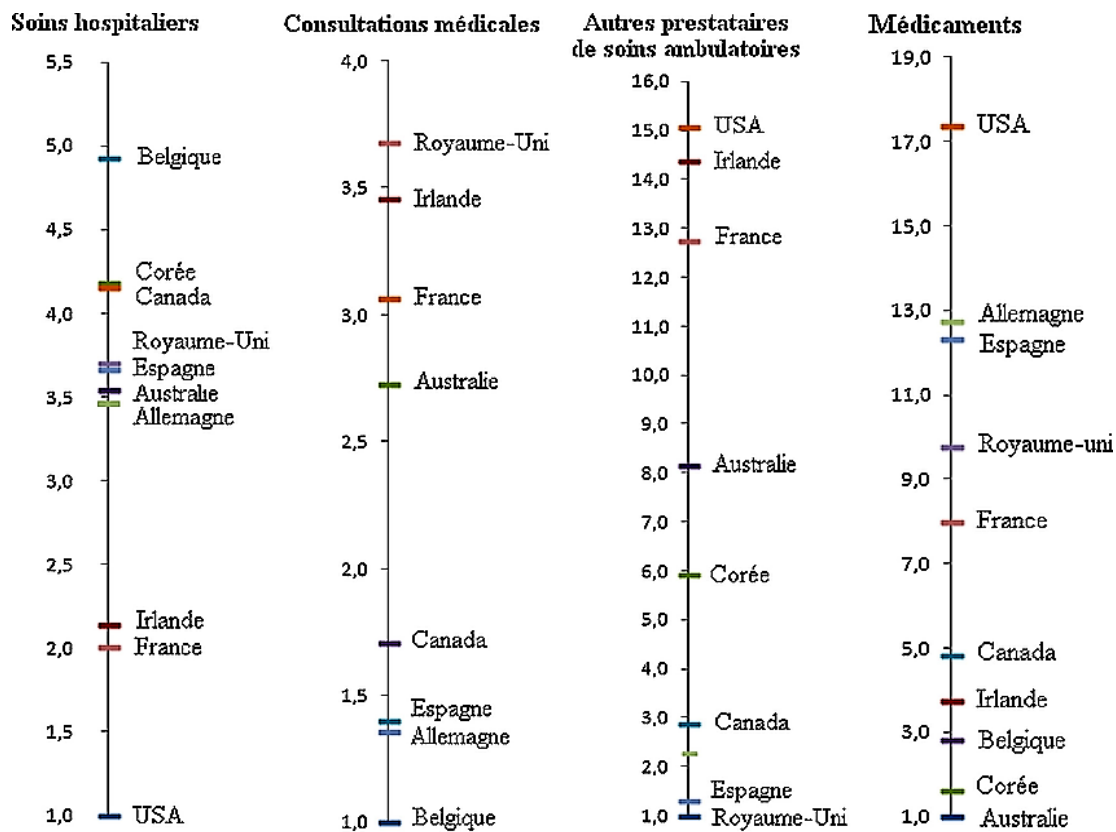


Fig 4. Échelles numériques à ratio des coûts pour le système sanitaire par type de biens et services et secteurs de prise en charge (en % du coût total pour le système sanitaire). Ces échelles permettent de visualiser les variations de coûts en pourcentage du coût total pour le système sanitaire. Elles sont calculées par rapport au pays ayant le coût le moins important, base 1. Par exemple, le coût des soins hospitaliers est près de cinq fois plus élevé en Belgique qu'aux États-Unis et celui des consultations médicales est 3,7 fois plus élevé au Royaume-Uni qu'en Belgique (IV).

3 - Classification et diagnostic.

A - Classification des pathologies psychiatriques et ouvrages de référence.

i - Le CIM 10.

La classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes plus connue sous le nom de CIM 10 est une classification médicale codifiée de l'ensemble des maladies. Elle est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, sa 10ème version a été adoptée par l'assemblée mondiale de la santé en 1990. La sortie de la 11ème version est programmée pour le mois de mai 2018 (11).

Cette classification se présente sous forme d'une table analytique de 22 chapitres divisés en sous-catégories.

Cet outil médical permet l'analyse, l'interprétation et la comparaison des données concernant la morbi-mortalité des différentes pathologies connues. C'est aussi une aide indispensable au diagnostic des pathologies et troubles mentaux. Le chapitre V code F00-99 leur est consacré.

La description de la schizophrénie, des troubles schizotypiques et des troubles délirants est présentée en 2ème section, sur les entrées F20 - F29.

Si l'on s'intéresse maintenant au code F20, consacré à la schizophrénie, on constate qu'il est lui-même subdivisé en 9 sections décrivant chacune un type de schizophrénie :

- F 20.0 : Schizophrénie paranoïde.
- F 20.1 : Schizophrénie hébéphrénique.
- F 20.2 : Schizophrénie catatonique.
- F 20.3 : Schizophrénie indifférenciée.
- F 20.4 : Dépression post-schizophrénique.
- F 20.5 : Schizophrénie résiduelle.
- F 20.6 : Schizophrénie simple.
- F 20.8 : Autres formes de schizophrénie.
- F 20.9 : Schizophrénie sans précision.

Le diagnostic de la schizophrénie se fonde sur des symptômes qui ne sont pas considérés comme pathognomoniques mais qui apparaissent de façon caractéristique au cours de la maladie.

Dans le CIM 10, on trouve une liste descriptive de ces symptômes. Ils sont classés dans différents groupes, de A à H. Pour établir le diagnostic de la schizophrénie, il faut constater la présence d'au moins un symptôme du groupe A ou B ou C ou D ou constater la présence d'au moins deux symptômes des groupes E, F, G, H et cela sur une période d'un mois minimum.

Si de tels symptômes sont observés mais sur une durée inférieure à 1 mois, on parle alors de trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique.

- a. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
- b. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
- c. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou d'autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
- d. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres).
- e. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
- f. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
- g. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
- h. Symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
- i. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

Fig 5. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies (V).

ii - le DSM V.

Le manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM) est un ouvrage qui décrit et classe les troubles mentaux. Il est publié par l'APA (American Psychiatric Association). Sa première édition date de 1952 soit 3 ans après l'inclusion par l'OMS des maladies mentales dans le CIM 6 (12).

Sa 5^{ème} et dernière édition en date (le DSM-5) a été publiée en mai 2013 aux États-Unis et en juin 2015 en France. Sa sortie n'a cependant pas fait l'unanimité auprès des professionnels (13).

Cette 5^{ème} version marque une rupture avec les précédentes notamment en ce qui concerne le chapitre consacré à la schizophrénie (14).

Les différentes formes cliniques y ont été abandonnées par manque de reproductibilité et en vue de faciliter l'évaluation clinique de la maladie ainsi que sa prise en charge thérapeutique.

Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 se répartissent en six classes :

Critère A : Deux symptômes parmi les 5 suivants doivent être présents sur une période d'un mois pour pouvoir poser le diagnostic de schizophrénie et l'un d'eux doit appartenir à l'item 1 - 2 ou 3.

- 1) Idées délirantes.
- 2) Hallucinations.
- 3) Discours désorganisé.
- 4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- 5) Symptômes négatifs : réduction de l'expression émotionnelle, aboulie.

Critère B : Dysfonctionnement social et dysfonctionnement des activités. Pendant une partie significative du temps, depuis la survenue de la perturbation. Un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement comme le travail, les relations interpersonnelles, les soins personnels, sont inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation.

Critère C : Des signes permanents persistent pendant au moins 6 mois. Durant cette période de 6 mois, on retrouve au moins un symptôme qui répond au critère A et il est possible d'observer des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par au moins deux des symptômes du critère A, présents sous forme atténuée.

Critère D : Exclusion d'un trouble psycho-affectif et d'un trouble de l'humeur. Soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur maniaque ou mixte n'a été présent simultanément au symptôme de la phase active. Soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève.

Critère E : Exclusion d'une affection médicale générale et exclusion d'une affection due à une substance.

Critère F : En cas d'antécédent d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (12).

B - Tests de diagnostic et questionnaires.

Les tests projectifs sont couramment utilisés afin d'étudier la personnalité des patients. Ce sont des outils très variés qui font souvent appel au dessin, à l'image ainsi qu'à l'autobiographie. Ils permettent au clinicien qui les pratique et les interprète de comprendre le fonctionnement et la structure psychologique du patient. En psychiatrie, les tests les plus utilisés sont le test de Rorschach et le T.A.T (Thematic Apperception Test), ils répondent à des objectifs différents, ce qui les rend complémentaires.

i - Le test de Rorschach.

Créé en 1921 par le psychiatre suisse Hermann Rorschach. Ce test est basé sur l'interprétation d'une planche de tâches d'encre. H. Rorschach part du postulat suivant : les maladies mentales influent de manière spécifique sur la façon dont les patients perçoivent et interprètent les formes ambiguës. Aujourd'hui, il a été démontré que le test apporte une contribution au diagnostic de la pathologie et qu'il permet une description des particularités

du fonctionnement psychologique du patient. Lors de l'entretien, le patient se voit présenter 10 tâches d'encre symétriques les unes à la suite des autres, dans un ordre déterminé :

- 1 planche monochrome, noire.
- 2 planches bicolores, noires et rouges.
- 4 planches monochromes, noires.
- 3 planches polychromes.

Le sujet est ensuite libre de dire ce qu'il voit dans les tâches. L'ensemble des réponses constitue le protocole qui sera analysé par le clinicien.

La sensibilité du Rorschach est supérieure à celle d'autres outils tels que le MCMI-II (Million Clinical Multiaxial Inventory II) ou le MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) en ce qui concerne la sphère des troubles psychotiques.

Le diagnostic de schizophrénie ne pose de difficulté qu'à ses marges, c'est-à-dire pour :

- Les formes psychotiques aiguës avec bouffée délirante.
- Les états limites voire les dépressions atypiques.

L'utilisation du test de Rorschach n'est jamais indiquée durant une phase aiguë.

En dehors de ces limites, les réponses du patient laissent apparaître l'activité délirante de son psychisme ainsi que la rupture avec la réalité et éventuellement la dangerosité du patient. Le Rorschach en système intégré comporte une échelle d'intensité des troubles de la pensée et du contact avec la réalité : le PTI (Perceptual Thinking Index). Cet indice permet d'évaluer la gravité et la nature des troubles psychiques du patient (15).

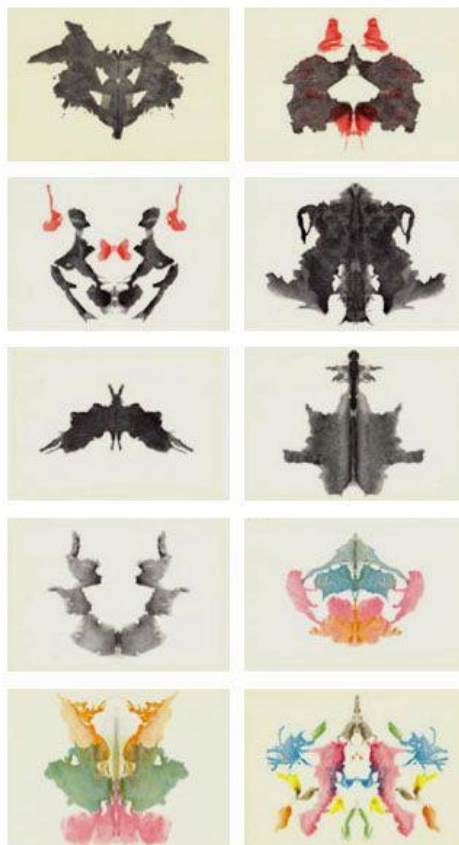


Fig 6. Planches du test de Rorschach (VI).

ii - le T.A.T.

Le T.A.T ou Thematic Apperception Test est un test projectif mis au point en 1935 par Morgan et Murray. Il est constitué de 31 planches (dessins, images) qui mettent en scène des personnages. Ces planches sont présentées au patient et celui-ci est invité à raconter une histoire. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse, l'objectif étant que le patient s'identifie à l'un des personnages mis en scène et transpose dans son récit les relations qu'il entretient avec les personnes qui l'entourent.

Le clinicien est alors amené à faire une double analyse du récit :

- La forme du récit : le patient présente-t-il un discours labile ou inhibé ? La réponse à cette question permet d'étudier les mécanismes de défense mis en place par le patient (obsessionnel / hystérique / phobique / narcissique / psychotique).
- Le contenu du récit : comment l'image est-elle traitée et comment le patient répond-il à la problématique donnée par l'image ? L'ensemble du récit permet au clinicien une étude approfondie de la personnalité du patient.



Fig 7. Exemple de planche du T.A.T (VII).

iii - MMPI 2.

Le MMPI ou Minnesota Multiphasic Personality Inventory est un test de personnalité mis au point aux États-Unis en 1980 et adopté depuis 1996 en France. Il se compose de 567 questions auxquelles le patient doit répondre par « Vrai », « Faux », « Je ne sais pas ». L'objectif de ce test pour le clinicien est une étude approfondie de la personnalité du patient.

C - Diagnostics différentiels.

Devant un patient présentant des troubles d'allure psychotique, il est important de se pencher avec rigueur sur le diagnostic différentiel afin d'écartier toute pathologie organique ou non qui pourrait être responsable de ces troubles.

Une étude a ainsi montré que sur un échantillon de 658 patients ayant consulté en psychiatrie pour des troubles d'allure psychotique, 9,1 % présentaient en réalité une affection médicale responsable de leur état. Un mauvais diagnostic et la mise en place d'un

traitement à visée antipsychotique sont alors responsables d'une réelle perte de chance pour ces patients d'autant plus que certaines de ces pathologies entraînent une contre-indication formelle à l'utilisation des neuroleptiques (16).

i - Les pathologies endocriniennes.

- *Hypothyroïdie* : Si ce trouble métabolique est classiquement associé à la dépression ou à un ralentissement cognitif, chez 5 % des patients non traités, on observe différents phénomènes psychotiques tels que des hallucinations et de la désorganisation...
- *Hyperthyroïdie* : Elle se manifeste par de l'irritabilité, de l'agitation voire des obnubilations.
- *Maladie de Cushing* : L'hypercortisolisme est dû à un excès de sécrétion du cortisol par les glandes surrénaliennes. La maladie peut s'accompagner d'un trouble anxieux généralisé et dans de rares cas, lorsque le taux d'ACTH est particulièrement élevé, on peut observer des phénomènes pseudo-schizophréniques.
- *Maladie d'Addison* : Il s'agit d'une insuffisance surrénalienne pouvant évoluer vers un syndrome dépressif avec dans quelques rares cas, des états euphoriques ou délirants de type paranoïde.

ii - Les pathologies métaboliques.

- *Maladie de Wilson* : Maladie d'origine génétique, elle est responsable d'une surcharge cuivrique dont le siège est cérébral et hépatique. Cette pathologie est responsable de troubles psychiatriques pouvant amener par erreur à un diagnostic de schizophrénie tels que des troubles du comportement (alimentaire, sexuel...), des troubles cognitifs et des troubles de l'humeur.
- Les avitaminoses carencielles ou toxiques.
- La porphyrie aiguë intermittente.
- Les hyperammoniémies comme les pathologies du cycle de l'urée, l'encéphalopathie hépatique, la maladie de la cobalamine C.
- Les maladies de surcharge lysosomales comme la maladie Tay-Sachs ou la leucodystrophie.

iii - Les pathologies infectieuses :

- *La syphilis* : Si la pathologie n'est ni dépistée ni traitée, elle évolue vers une forme appelée neurosyphilis parfois plus de 10 ans après la primo-infection. Cette forme entraîne alors chez le patient une altération cognitive pouvant aller jusqu'au syndrome démentiel.

En 1935 (époque à laquelle la pathologie était plus répandue), sur une cohorte de 4000 personnes répondant au diagnostic de syphilis, 19% présentaient un syndrome schizophrénique.

- *La maladie de Lyme* : Elle peut présenter des atteintes neurologiques très polymorphes et il est important de faire une recherche sérologique dans les zones de forte endémie afin d'écarter ce tableau.
- *Le VIH* : Au stade terminal de la maladie, lorsque le patient souffre d'infections opportunistes et notamment d'encéphalite, il n'est pas rare d'observer un syndrome délirant associé à des hallucinations auditives et visuelles.
- *La neurocysticercose* : Lorsque les larves du *Taenia Solium* migrent jusqu'au cerveau et forment des cysticerques, on peut observer chez le patient des hallucinations ou des crises d'épilepsie.

- *Le neuro-paludisme* : Un traitement par Méfloquine et de fortes poussées de fièvre peuvent-être à l'origine de symptômes pseudo-psychotiques.
- Méningoencéphalite herpétique.

iv - *Les pathologies neurologiques.*

- *Méningiome ou gliome* : une localisation temporale ou calleuse peut-être associée à un tableau psychotique (hallucinations auditives et/ou visuelles).
- *Lésions pédonculaires* : Elles peuvent-être la cause de flashes visuels hallucinatoires.
- *Epilepsie* : Des symptômes psychotiques sont retrouvés chez 7 à 10 % des patients épileptiques. L'épilepsie partielle du lobe temporal peut-être la cause de symptômes positifs intenses associés à une absence de symptômes négatifs, ce qui permet au praticien d'exclure le diagnostic de schizophrénie.
- *La maladie de Parkinson* : Des phénomènes d'hallucinations visuelles ont été fréquemment rapportés, cependant le traitement de ces troubles est délicat, les neuroleptiques pouvant aggraver les symptômes parkinsoniens.
- *La maladie d'Alzheimer* : Lors des formes sévères ou à un stade avancé de la maladie les hallucinations visuelles ne sont pas rares et sont fréquemment associées à un délire persécutoire.
- La maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- La démence à corps de Lewy.
- La chorée de Huntington.

v - *Les intoxications : (17)*

- *Pharmaco-psychose induite par la cocaïne* : Chez les consommateurs de cocaïne, plus particulièrement sous forme de crack, et dans le cadre d'une exposition intense et prolongée, on peut observer des psychoses chroniques revêtant l'aspect de la schizophrénie (hallucination, délire de persécution).
- *Pharmaco-psychose induite par les amphétamines* : Leur usage, en intraveineuse peut amener le sujet à des manifestations psychiatriques chroniques ressemblant fortement aux manifestations présentées chez les patients schizophrènes.
- *Intoxication aiguë au Thallium* : Elle se traduit au niveau psychiatrique par des délires, hallucinations, agitation avec théâtralisme... Ce tableau pouvant faire penser à tort à un cas de schizophrénie. Le seul antidote à cette intoxication est le bleu de Prusse colloïdal associé à une diurèse forcée.
- *Intoxication par Datura, Jusquiame et belladone* : Elles peuvent-être à l'origine de troubles faisant penser un premier épisode psychotique avec des phénomènes d'agitation, des hallucinations visuelles et auditives, ou encore des délires de persécution.

vi - *Les autres pathologies psychiatriques :*

- *Les troubles de l'humeur* : la présence de symptômes négatifs, positifs ou de désorganisation ne doit pas entraîner automatiquement un diagnostic de schizophrénie. En effet, si des symptômes thymiques sont présents sur une période conséquente de la durée du trouble alors il est possible d'envisager un trouble schizo-affectif. De même si, lorsque le syndrome dépressif ou maniaque disparaît, les

symptômes positifs, négatifs et de désorganisation disparaissent, alors c'est le diagnostic d'un épisode thymique qui doit être posé.

- *Les troubles délirants persistants* : présence uniquement de symptômes positifs sans hallucinations.
- Les troubles envahissants du développement.

S'il n'existe aucun examen de type imagerie, biologie... permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic de schizophrénie, il est cependant recommandé de pratiquer ces examens en face d'un patient continuant à présenter les symptômes de la maladie après 4 semaines sous traitement antipsychotique.

4 - Les différentes formes cliniques de la maladie.

Lors de sa parution, le DSM-5 a surpris nombre de cliniciens, en effet, le chapitre traitant de la schizophrénie s'est vu délesté de la partie consacrée aux différents sous-types de la pathologie. Si cette nouvelle approche a suscité un début de polémique dans le milieu des pathologies psychiatriques, elle n'a cependant pas modifié en profondeur les habitudes des cliniciens, car si ces sous-types ont disparu de la dernière version du DSM, ils sont toujours décrits non seulement dans le CIM-10 mais aussi dans le référentiel de psychiatrie et d'addictologie du collège national des universitaires en psychiatrie (13) (14).

A - Selon la symptomatologie :

i - La schizophrénie catatonique.

Cette forme est marquée par la présence de perturbations psychomotrices importantes pouvant aller d'un extrême à l'autre (18) :

- Hyperkinésie ou stupeur.
- Obéissance automatique ou négativisme.

Ces postures peuvent-être maintenues pendant une période plus ou moins longue. Dans cette forme, la survenue d'épisodes d'agitation violente n'est pas rare.

Les manifestations catatoniques peuvent s'accompagner d'un état oniroïde (c'est-à-dire un état délirant qui s'apparente à un rêve) comportant des expériences hallucinatoires intensément vécues.

ii - La schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique.

Cette forme est marquée par la prédominance du syndrome de désorganisation avec une évolution précoce vers une forme où le syndrome négatif prédominera.

Le patient présente une perturbation des affects, ses idées délirantes ainsi que ses hallucinations sont floues et fragmentées.

Son comportement est irresponsable et imprévisible. Il présente une pensée désorganisée et un discours incohérent. Cette forme entraîne fréquemment un isolement social. Son pronostic est médiocre voire mauvais en raison d'une évolution rapide vers un émoussement des affects et une perte de volonté. Ce diagnostic est plutôt réservé aux adolescents et aux jeunes adultes.

iii - La schizophrénie paranoïde.

Cette forme est marquée par la prédominance du syndrome positif. Le patient présente des idées délirantes relativement stables ainsi qu'un délire de persécution souvent accompagné d'une hallucination auditive. Dans certains cas, cette forme peut s'accompagner d'une perturbation des perceptions.

Ici, la perturbation des affects, de la volonté et du langage est absente ou discrète (contrairement à la forme hébéphrénique) de même que les symptômes catatoniques doivent être absents.

iv - La schizophrénie indifférenciée.

Ici le patient répond aux critères généraux de la schizophrénie mais la forme dont il souffre ne répond à aucune des formes cliniques précédemment décrites ou, la forme dont il souffre répond à plusieurs de ces formes sans pour autant que l'une se détache plus que les autres. On parle alors de schizophrénie indifférenciée.

v - La schizophrénie résiduelle.

Cette forme concerne surtout les patients dont la maladie a évolué vers une forme de chronicité. Les symptômes négatifs sont durables mais pas nécessairement irréversibles. On observera alors chez le patient un ralentissement psychomoteur, une hypoactivité ainsi qu'un émoussement affectif.

Sa passivité, son manque d'initiative, la pauvreté de son discours et son manque de communication verbale peuvent alors être à l'origine d'un isolement et d'un repli social.

Le patient est aussi peu soucieux de sa personne. On parle aussi d'état résiduel schizophrénique.

vi - La dépression post schizophrénique.

Le patient présente un épisode dépressif majeur et si les symptômes positifs ou négatifs sont encore présents, ils ne dominent cependant plus le tableau clinique. Ce type d'état dépressif s'accompagne d'un risque accru de suicide. Il ne faut laisser ni le symptôme dépressif ni les symptômes schizophréniques de côté lors de la prise en charge thérapeutique.

vii - La schizophrénie simple.

Dans cette forme, le patient ne présente pas de symptômes de type psychotique mais on retrouve dans son comportement des caractéristiques négatives. Le début de cette forme est généralement insidieux, on observe chez le patient des bizarreries du comportement, une impossibilité de répondre aux exigences de la société et une diminution de ses performances.

viii - Les autres formes.

Elles ont été décrites à plusieurs reprises mais ne sont répertoriées dans aucune classification internationale.

- *Schizophrénie héboïdophrénique* : marquée par des conduites antisociales et de l'impulsivité.
- *Schizophrénie pseudo névrotique* : marquée par la présence de ruminations anxieuses.

- *Schizophrénie cénesthopathique* : Le patient présente des perceptions de sensations anormales et parfois douloureuses.

B - Selon le mode de début :

Si la symptomatologie permet une classification des différentes formes de pathologie, le mode de début ainsi que l'âge de début peuvent être à l'origine d'une autre classification des différents types de schizophrénie.

- La schizophrénie aiguë :

Dans 50 %, des cas la schizophrénie commence par un épisode psychotique aigu. Souvent, quelques jours avant cet épisode on observe des signes psychiques peu spécifiques, tels que de la fatigue, un sentiment de malaise, des difficultés de concentration, des angoisses, de l'anxiété, des idées suicidaires, un sentiment de personnalisation... Cela peut être provoqué par des événements stressants comme des examens, la découverte d'un problème de santé, un deuil, une rupture sentimentale, une agression, une forte consommation de cannabis.

Dans cette forme, ce sont les syndromes positifs et de désorganisation qui prédominent, souvent le syndrome négatif n'arrive que plus tardivement. Le premier épisode peut se manifester sous la forme de troubles de l'humeur : avec des hallucinations, des bizarreries ou encore des stéréotypies, ou sous forme de troubles du comportement avec des gestes agressifs envers les autres ou soi-même, une fugue...

- La schizophrénie à début insidieux :

Dans la moitié des cas, la maladie peut évoluer très lentement, durant des mois voire des années. Les manifestations qui la précèdent sont très discrètes et peu spécifiques c'est pourquoi elle passe souvent inaperçue ou alors elle fait l'objet d'un mauvais diagnostic.

Le diagnostic de la schizophrénie est souvent posé tardivement dans ce cas, retardant aussi l'accès aux soins pour le patient et entraînant donc une perte de chance.

Dans cette forme on observe souvent un retrait social progressif (travail, loisirs, amis...) il est peut-être accompagné d'altérations cognitives entraînant alors un fléchissement de l'activité scolaire ou professionnelle. L'intérêt de certains sujets peut alors se porter sur des thèmes mystiques ou ésotériques.

C - Selon l'âge de début (18) :

- La schizophrénie à début classique : le premier épisode survient entre 18 et 25 ans, cela représente la majorité des cas.
- La schizophrénie à début précoce : le trouble se développe entre 15 et 18 ans
- La schizophrénie à début très précoce : elle survient entre 13 et 15 ans et parfois même dans de très rares cas avant l'âge de 13 ans.

Si ces deux dernières formes sont rares, on note cependant une nette augmentation de leur incidence. On y constate une surreprésentation masculine (sex-ratio de 2/1). (19)

Le tableau clinique chez l'adolescent se rapproche sensiblement de celui décrit chez l'adulte. Le diagnostic est compliqué et souvent retardé car il est difficile de différencier une schizophrénie précoce d'un trouble bipolaire à cet âge.

De manière générale, le clinicien s'appuie sur les antécédents familiaux du patient afin de guider son diagnostic. L'évolution de cette forme est souvent peu favorable et s'accompagne d'un ralentissement du développement, d'une altération des fonctions cognitives et d'une

faible adaptation psychosociale de l'adolescent. De plus, le risque de suicide semble plus élevé chez les populations adolescentes que dans la population adulte. Il est estimé entre 5 et 15 %.

Enfin la consommation de cannabis est un facteur de mauvais pronostic car elle est associée à une augmentation significative du taux de rechute.

Schizophrénie	Troubles affectifs / Troubles bipolaires
Hyperactivité. Symptômes anxieux. Hostilité envers pairs et adultes. Troubles cognitifs, faibles capacités d'apprentissage. Troubles de la coordination motrice.	Hyperactivité. Hostilité envers pairs. Troubles cognitifs.
Méfiance et susceptibilité anormales Difficultés relationnelles extrafamiliales Consultations psychiatriques plus nombreuses.	Symptômes hystériques. Perturbations alimentaires.
Personnalité schizoïde.	
Détérioration de l'adaptation sociale et scolaire. Faibles compétences scolaires.	Détérioration de l'adaptation sociale seule, à un moindre degré.
Déficits observés dans toutes les dimensions mesurées.	Trouble schizo-affectif : déficits dans le raisonnement abstrait et dans le domaine visuo-spatial uniquement.

Fig 8. Signes et symptômes pré-morbides retrouvés chez les enfants et les adolescents ayant développé une schizophrénie par comparaison aux enfants et aux adolescents ayant développé une psychose affective ou un trouble bipolaire (VIII).

- A contrario, depuis la conférence consensus de 1999 on parle de schizophrénie tardive (« late onset schizophrenia ») pour une symptomatologie apparaissant après 40 ans et de schizophrénie très tardive (“very late schizophrenia”) pour des symptômes apparaissant après 60 ans. Ces deux formes sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (sex-ratio de 7/1). Le syndrome hallucinatoire y est très marqué mais on retrouve peu de symptômes de désorganisation dans cette forme (20).

5 - Symptomatologie de la pathologie

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur l'association de trois grands types de symptômes :

- Les symptômes positifs appelés ainsi du fait de leur caractère saillant par rapport à un comportement normal et/ou un discours normal.
- Les symptômes négatifs qui se manifestent par une diminution des fonctions cognitives
- Les symptômes de désorganisation qui se caractérisent par l'incapacité à construire un comportement ou un discours adapté.

A - Les symptômes positifs.

Ils n'ont que peu évolué depuis la description des symptômes de premier rang établie par Kurt Schneider.

Même s'ils représentent l'expression la plus manifeste de la maladie, ils ne peuvent à eux seuls en constituer le diagnostic, en effet ces caractéristiques peuvent être observées dans d'autres pathologies (21).

i - Les hallucinations.

Une hallucination peut être définie comme une perception sensorielle sans présence d'un stimulus détectable.

Dans la schizophrénie, 75 % des patients présentent des hallucinations, notamment en phase aiguë (22).

- *Les hallucinations auditives* : elles sont présentes chez 50 % des patients. Elles peuvent se présenter sous forme de son ou de mélodie (phénomène rare) ou sous forme de voix (phénomène fréquent). Le patient entend nettement cette voix, il est capable de la localiser, et peut converser avec elle. Ces hallucinations sont courtes et ont souvent une connotation négative (la voix tient des propos blessants, injurieux, elle émet un jugement de valeur sur le patient...).

Le patient qui tient à garder ce phénomène secret met alors en place des moyens de protection afin d'échapper à cette voix (en se bouchant les oreilles, en écoutant de la musique...)

- *Les hallucinations visuelles* : elles sont un peu moins fréquentes, et touchent environ 30 % des patients, on peut les diviser en deux groupes :

- Les hallucinations visuelles élémentaires : elles se présentent sous forme de tâches, flashes, lumières, ombres, formes géométriques.
- Les hallucinations visuelles complexes : elles sont beaucoup plus traumatisantes pour le patient car elles mettent en scène des personnages, des objets... souvent de façon angoissante (une âme qui sort d'un corps, des démons sortant du sol...)

- *Les hallucinations tactiles* : elles concernent la sensibilité cutanée et sont plus rares que les hallucinations auditives et visuelles. Elles sont de 2 sortes :

- Les hallucinations tactiles élémentaires : le phénomène est bref et reste flou, le patient ressent un coup de vent, une sensation de brûlure, de piqûre, des fourmillements...
- Les hallucinations tactiles élaborées : Le patient croit toucher des objets ou, a la sensation d'avoir le corps recouvert par des insectes... Ce sont des expériences extrêmement traumatisantes pour le malade.

- *Les hallucinations gustatives* : le goût des aliments est modifié, il est généralement perçu comme désagréable.

- *Les hallucinations olfactives* : le ressenti par le patient est souvent incommodant, nauséabond ou suave. Elles ne sont pas nécessairement attribuées à un objet précis et dans certains cas le patient lui-même a l'impression d'être à l'origine de cette odeur.

- *Les hallucinations cénesthésiques* : elles intéressent la sensibilité générale et interne du patient. Il peut présenter des sensations douloureuses ou avoir l'impression que son corps

subit une transformation (évidement, éclatement, possession animale ou diabolique). Dans certains cas, ces hallucinations ont une localisation précise notamment au niveau des zones génitales.

ii - les idées délirantes

Elles correspondent à des altérations de la pensée qui entraînent une modification du contact avec la réalité (23). Elle concerne 90 % des patients atteints de schizophrénie. Le patient est convaincu par son raisonnement, toute contestation est inutile. Les idées délirantes peuvent-être classées par thème. Le thème c'est le sujet principal sur lequel porte l'idée délirante :

- Le délire de persécution : le sujet a peur d'être attaqué, espionné, harcelé ou d'être la victime d'une conspiration. " je sais que vous mettez des médicaments dans mon pain pour que je me taise et que je ne révèle pas au monde le soulèvement populaire communiste qui est en train de se préparer".
- Le délire de grandeur ou mégalomanie : le sujet exagère son pouvoir, son savoir "Vous voulez me faire une prise de sang pour le revendre mais je suis votre directeur et votre roi et je refuse".
- Le délire mystique : Les idées délirantes ont ici un lien étroit avec la religion " je sais que je suis le fils préféré de Dieu et qu'il m'a confié un rôle spécial sur terre".
- Le délire somatique : c'est une idée délirante dans laquelle le thème central touche au fonctionnement du corps. "Je sens mauvais parce que mes intestins sont tombés. En plus avec la ventilation j'ai attrapé des boutons qui en fait sont des caméras microscopiques qui enregistrent tout".
- Le délire de référence : dans cette idée le sujet pense que certains objets, certains messages, ont une signification particulière pour lui et lui seul. " le présentateur du journal télévisé s'adresse spécifiquement à moi lorsqu'il parle du crash de l'avion qui a eu lieu hier"

Ces idées délirantes se construisent grâce à différents mécanismes, il en existe 4 :

- Le mécanisme interprétatif
- Le mécanisme hallucinatoire
- Le mécanisme intuitif
- Le mécanisme imaginatif

Chez le patient schizophrène, l'idée délirante est souvent peu systématisée, c'est-à-dire qu'elle est floue et sans logique contrairement au patient présentant un trouble délirant persistant. L'adhésion du patient à ces idées est variable mais peut être élevée voire totale, sa conviction est alors inébranlable et inaccessible aux critiques.

B - Les symptômes négatifs

C'est un ensemble de symptômes qui vont avoir pour conséquence un appauvrissement de la vie psychique. On les observe chez la majeure partie des patients schizophrènes. Ces symptômes sont particulièrement handicapants et impactent considérablement la vie sociale des malades (21) (24).

i - L'émoussement affectif.

Les affects du patient sont émoussés, il est sans réaction aux événements extérieurs. Cette absence d'émotion se traduit aussi bien au niveau physique que psychique. Le visage du patient est inexpressif en toute circonstance, sa voix est sans intonation, son regard est fixe et ses sourires se font de plus en plus rares. C'est un phénomène très fréquent et très évocateur de la maladie. Le patient donne à son interlocuteur une impression de froideur, de détachement et d'indifférence. La gestuelle est aussi impactée par ce phénomène, le corps du patient est figé et les gestes se font rares.

ii - L'alogie.

C'est un appauvrissement du discours, le patient éprouve des difficultés à converser, ses réponses sont brèves et laconiques. Il lui arrive d'interrompre ses phrases avant qu'elles ne soient terminées ce qui donne l'impression d'un discours incohérent.

iii - L'apragmatisme.

Cela se définit comme l'incapacité à entreprendre des actions ou à prendre des initiatives. Le patient n'a plus la force d'entreprendre quoi que ce soit, il peut passer ses journées entières au lit à ne rien faire jusqu'à en oublier de manger ou à négliger son hygiène.

iv - L'aboulie.

C'est une incapacité à mettre en œuvre ou maintenir une action. Le malade ne possède plus aucune motivation. La dimension négative de la maladie entraînant un fort retrait social, souvent mal perçu par l'entourage. Le patient entre alors dans un cercle auto-entretenu dont il est difficile pour lui de se sortir. C'est dans ces phases négatives qu'il faut être extrêmement vigilant car le risque de suicide est très élevé.

C - Les symptômes de désorganisation :

La désorganisation c'est la perte de l'unité psychique entre les idées, l'affectivité et les attitudes. Elle a des conséquences au niveau cognitif, affectif et comportemental.

i - La désorganisation cognitive.

Elle se traduit par une altération du cours de la pensée entraînant des répercussions directes sur le discours, celui-ci paraît alors obscur et sans idée directrice. Les propos sont décousus et la pensée impénétrable. Les barrages et les fading (abaissement de l'intensité de la voix) peuvent-être l'expression de cette désorganisation.

Le système logique du patient peut être impacté, entraînant alors de l'ambivalence, un rationalisme morbide ou encore une interprétation inadéquate des propos au premier degré. Ce dernier est facilement détectable par le clinicien qui demande au patient la signification de proverbes connus. La désorganisation cognitive peut aussi générer des troubles du langage avec une modification du débit verbal, un bégaiement intermittent ou l'utilisation d'un vocabulaire inadapté. Dans certains cas rares mais graves, le patient utilise alors un néo-langage totalement incompréhensible.

ii - La désorganisation affective.

Les sentiments et les émotions du patient sont en contradiction, cela se traduit par des sourires inadaptés ou des rires inopportuns témoignant du décalage entre le discours exprimé et l'émotion ressentie.

iii - La désorganisation comportementale.

Elle entraîne un maniérisme gestuel, c'est-à-dire une mauvaise coordination des mouvements, des parkinésies, des paraminies (ce sont des mimiques qui déforment l'expression du visage) ainsi qu'un syndrome catatonique associant des phénomènes de catalepsie, de négativisme, des stéréotypies et des écholalies.

D - Les prodromes.

Si l'entrée dans la schizophrénie se fait toujours par un premier épisode psychotique, tout premier épisode psychotique ne signifie pas systématiquement une entrée dans la maladie (25).

Depuis une quinzaine d'années, la recherche médicale se concentre sur la phase précoce de la maladie, en effet, il apparaît que plus le diagnostic est précoce plus la mise en place du traitement sera rapide et plus l'évolution de la pathologie sera favorable aux patients.

La phase pré morbide de la schizophrénie s'étend de la naissance aux premiers signes d'apparition de la maladie.

Le début de la phase prodromique marque l'entrée dans la maladie proprement dite. Cette phase correspond à la période qui s'étend entre le premier changement de comportement du patient jusqu'à l'apparition des premiers symptômes psychotiques (26). Cette phase est souvent observée rétrospectivement, elle s'étend de manière générale de 15 à 25 ans. On recense cette catégorie de signes qui caractérise la phase prodromique :

- Des signes névrotiques : anxiété, colère, angoisse, instabilité...
- Des signes thymiques : dépression, humeur instable, idées suicidaires.
- Des troubles cognitifs : problèmes de concentration, troubles de la mémoire.
- Des modifications de l'avolition : fatigue, apathie, diminution de la motivation.
- Des signes somatiques : troubles du sommeil, de l'appétit.
- Des troubles du comportement : agressivité, bizarrerie, isolement social.
- Divers changements notamment ce qui concerne la perception de soi et la perception des autres ainsi que des modifications psychomotrices.

La phase prodromique laisse ensuite place à la phase psychotique dont l'âge moyen d'entrée est de 25,5 ans.

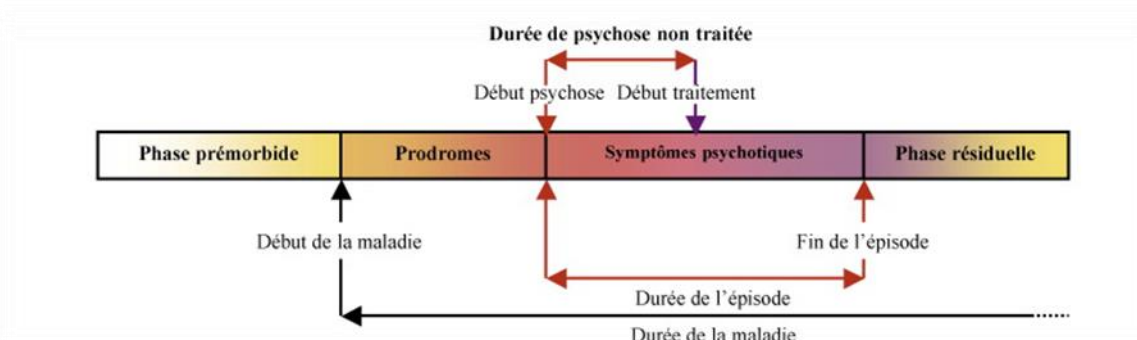


Fig 9. Les phases évolutives de la maladie (IX).

E - Les autres symptômes.

On peut observer chez le patient schizophrène, en plus de trois grands syndromes majeurs (négatif, positif, désorganisation) des altérations des fonctions cognitives et des fonctions thymiques.

Les altérations cognitives sont présentes dès le plus jeune âge : les études rétrospectives de cohorte ont démontré l'existence de ces troubles cognitifs dès l'âge de 3 ans.

La dégradation des capacités cognitives du patient s'effectue durant la phase morbide et durant la phase prodromale (27).

À l'issue du premier épisode psychotique (qui marque la fin de la phase prodromale), le déficit cognitif est constitué et ne s'aggravera plus (en dehors du déficit cognitif normal lié au vieillissement).

Les altérations vont concerner les fonctions exécutives, c'est-à-dire que le patient aura du mal à prévoir et planifier des événements, à gérer un emploi du temps, à organiser son travail...

Elles impactent aussi la mémoire épisodique verbale, ce qui se traduit pour le malade par des difficultés à évoquer et réutiliser ses souvenirs. Enfin, on observe chez les patients schizophrènes une baisse de l'attention et une diminution de la vitesse de traitement de l'information (le patient éprouve de plus en plus de difficultés à lire un texte en entier ou à se concentrer plusieurs minutes sur la même tâche).

Les symptômes thymiques sont très fréquents dans la schizophrénie. Ils affectent 80 % des patients lors du premier épisode psychotique. Des symptômes maniaques sont souvent observés lors des épisodes aigus de schizophrénie. De plus, la dépression constitue un événement thymique fréquent au cours de la maladie avec une incidence moyenne de 25 %. Parfois les symptômes thymiques sont présents et constituent un épisode thymique. Celui-ci doit être bref par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles de la maladie et coexister avec les symptômes de rang A (sans quoi on parlerait de bipolarité). On peut alors parler de schizophrénie accompagnée d'un trouble schizo-affectif.

6 - Les étiologies probables.

La physiopathologie de la maladie est complexe et peu connue. Elle repose sur l'interaction de facteurs de vulnérabilité génétique et de facteurs environnementaux. Il semblerait à l'heure actuelle que les différentes hypothèses soient complémentaires les unes par rapport aux autres.

A - Les hypothèses génétiques.

Les premières études épidémiologiques qui ont évalué le risque de développer la pathologie au sein d'une même famille, ont estimé à 6% le risque d'être touché par la maladie lorsque l'on est parent (au sens large) d'un patient schizophrène, 10 % lorsque ce parent est un frère ou une sœur, 13 % lorsque le parent est soit le père soit la mère, il monte à 46 % lorsque le père et la mère sont tous deux atteints par la pathologie.

Ces chiffres montrent que la maladie se transmet, du moins en partie, de manière héréditaire.

La maladie a ensuite été étudiée grâce à la méthode des jumeaux, c'est-à-dire que l'on cherche à estimer la prévalence de la maladie dans les populations gémellaires monozygotes (partageant 100% de patrimoine génétique) et hétérozygotes (partageant le même patrimoine génétique que les frères et sœurs classiques) puis on a comparé ces chiffres :

Le risque de développer la maladie lorsque l'on a un jumeau monozygote est de 41 à 65 %, il est en revanche estimé de 0 à 28 % chez des dizygotes.

Ces éléments suggèrent une part de génétique dans la transmission de la maladie. Cependant, elle ne peut être la seule mise en cause, en effet les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle essentiel dans la transmission de la maladie. On peut donc parler d'un mode de transmission multigénique et multifactoriel, avec un effet seuil, au-delà duquel la somme totale de ces facteurs de risque rend la maladie cliniquement détectable.

Des études récentes (28) ont mis en évidence un certain nombre de gènes qui ont une implication mineure dans la vulnérabilité génétique de l'individu face à la schizophrénie notamment :

- les gènes des récepteurs dopaminergiques D2 en 11q
- les gènes des récepteurs dopaminergiques D3 en 3q
- les gènes des récepteurs sérotoninergiques 2A en 13q
- les gènes de la tyrosine hydroxylase en 11p
- les gènes de la catéchol-o-méthyltransférase en 22q

Par ailleurs, l'analyse du caryotype chez certains patients a permis la mise en évidence de deux aberrations qui ont retenu l'attention des généticiens et ont fait l'objet de recherches plus approfondies (29) :

- Une délétion en 22q11 : ce remaniement pourrait être à l'origine de 1 à 8 % des cas de schizophrénie. Le gène *PRODH* qui intervient dans le métabolisme de la prolactine situé en 22q11 est donc probablement un facteur de risque de vulnérabilité pour la maladie schizophrénique.
- Une translocation en 1q42 : sur le locus on trouve deux gènes : *DISC1* et *DISC2*. Le gène *DISC1* code pour une protéine qui interagit avec le cytosquelette. Une mutation sur ce gène pourrait donc induire des troubles neurodéveloppementaux.

L'existence d'une vulnérabilité génétique est donc bien une réalité en ce qui concerne la maladie schizophrénique. Cependant elle n'explique pas à elle seule le développement de la pathologie (30).

Enfin, il ne faut pas négliger le rôle de l'épigénétique.

L'épigénétique c'est l'ensemble des phénomènes qui vont réguler l'expression des gènes sans qu'il n'y ait aucune modification de l'ADN.

Pour en revenir aux jumeaux monozygotes, comment expliquer que deux individus ayant le même patrimoine génétique et ayant été élevés dans les mêmes conditions au sein du même environnement familial présentent un taux de concordance pour la maladie de l'ordre de 41 à 65 % alors qu'il devrait tendre vers 100 % ?

Cette discordance peut être expliquée par l'épigénétique. Plusieurs études (31) ont été consacrées aux modifications épigénétiques chez les patients psychotiques.

Elles ont démontré des anomalies sur les gènes codant pour la catéchol-o-méthyltransférase domain-containing 1, et pour l'une des isoformes de la COMT qui est une enzyme impliquée dans le catabolisme des neurotransmetteurs notamment la dopamine.

Des anomalies de méthylation ont également été observées lors de l'expression des gènes codants pour des récepteurs dopaminergiques.

Enfin des études réalisées sur du tissu cérébral des patients schizophrènes décédés ont révélé des différences de méthylation de plusieurs gènes impliqués dans les voies de transmission du glutamate.

B - Hypothèses biologiques.

- L'âge du père à la conception

Les études épidémiologiques ont établi un lien entre l'âge du père à la conception et le risque de schizophrénie. En effet, les mutations génétiques constituent la principale source de diversité génétique et ces mutations peuvent être impliquées dans bon nombre de pathologies.

Une équipe islandaise a démontré que les pères sont à l'origine de 3,9 fois plus de mutations spontanées chez l'enfant que les mères, de plus le nombre de ces mutations spontanées augmente avec l'âge du père à la conception (32).

Ainsi le risque de développer une schizophrénie est multiplié par 3 si le père a plus de 50 ans (par rapport à un père de moins de 25 ans). L'hypothèse envisagée est l'existence de mutations spontanées de l'ADN des cellules germinales, qui seraient favorisées par un âge plus avancé, favorisant ainsi la survenue de cas de schizophrénie de novo (33).

- Les infections hivernales.

Entre 1956 et 1958, une grande pandémie grippale a eu lieu et a fait 2 millions de victimes selon l'OMS, une étude menée sur 58 patients nés entre 1956 et 1959 a montré une augmentation de la prévalence de la maladie au sein de cette population permettant d'envisager un lien entre schizophrénie et infection par influenza durant la gestation.

Une étude plus récente s'est penchée sur la recherche de la présence d'anticorps anti influenza dans le sérum maternel de 64 patients atteints de schizophrénie. Leurs résultats ont permis de démontrer que le risque de développer la maladie est sept fois supérieur chez les sujets dont la mère a été exposée au virus durant la période gestationnelle et ce risque est majoré si l'exposition a eu lieu durant le second trimestre de la grossesse (34).

Si le virus influenza est le plus fréquemment cité, d'autres virus seraient impliqués dans la survenue de la maladie comme le parvovirus b19 ou le virus de la rubéole.

- Facteurs nutritionnels.

Partant du constat qu'il y a plus de naissances hivernales chez les patients schizophrènes, des recherches ont été entreprises sur les carences, en particulier la carence en vitamine D. L'analyse de sérums maternels au 3e trimestre de grossesse a mis en évidence une diminution du taux de calcidiol directement corrélée avec le développement de la schizophrénie chez les populations noires. Il y avait donc au sein de cette population un lien direct entre hypovitaminose D et schizophrénie.

Le poids de la mère semble aussi jouer un rôle dans la survenue de la maladie, en effet, un faible poids corporel comme une obésité morbide maternelle peuvent être associés à une augmentation du risque de schizophrénie en comparaison à des mères de poids "normal".

- Les complications obstétricales.

En 1999, Verdoux *et Al* ont mené une étude afin de déterminer si les complications obstétricales pouvaient être corrélées avec la survenue de la pathologie, et si oui, quelle est la nature de ces complications ? (35)

Une relation significative a été établie entre schizophrénie et :

- Une rupture prématurée des membranes.
- Une naissance prématurée (avant 37 semaines d'aménorrhée).
- Une réanimation néonatale.
- Un séjour de l'enfant en incubateur.
- Une césarienne d'urgence.
- Une utilisation difficile des forceps.
- Une présentation par le siège.

Tous ces évènements, extrêmement traumatisants, représentent pour l'enfant à naître ou le nouveau-né une source non négligeable de stress, qui pourrait être précurseur de la maladie.

C - Ces hypothèses environnementales.

- L'usage du cannabis.

D'un point de vue épidémiologique, 6% des sujets dépendants au cannabis présentent un trouble schizophrénique et on estime à 40 % la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes. La relation entre consommation durable de cannabis et schizophrénie semble donc établie (36).

Cette relation s'explique par des arguments neurobiologiques et anatomiques. En effet, les sujets schizophrènes présentent un taux élevé d'anandamide, qui est un endocannabinoïde, dans le liquide cérébro-spinal. La densité des récepteurs aux cannabinoïdes préfrontaux est aussi supérieure à la normale chez ces sujets. Enfin, les cannabinoïdes exogènes pourraient altérer le développement normal de l'encéphale (37).

Le cannabis est donc un facteur d'aggravation de la maladie, de plus, son action proche des axes symptomatiques de la pathologie pourrait en accélérer l'évolution.

- Schizophrénie et migration.

Depuis le début du XXI^e siècle, de nombreuses études ont démontré une incidence accrue des troubles psychotiques chez les migrants. Un migrant se définit dans ces études, comme un sujet né à l'étranger ou dont l'un des deux parents au moins est né à l'étranger.

En 2009, Baubet et son équipe se penchent sur l'étude des états psychotiques chez les migrants. Ils reprennent les travaux d'Odegaard (datant des années 1930), qui fut l'un des premiers à constater que les norvégiens ayant émigré aux États-Unis étaient deux fois plus admis dans les services de psychiatrie que les américains ou que les norvégiens en Norvège. (38) L'hypothèse d'alors était que le patient schizophrène, moins bien intégré dans la société du fait de sa pathologie était plus enclin à migrer qu'une personne mariée et ayant des enfants. Cette hypothèse est désormais réfutée.

Une étude de Saha et al en 2005 montre une prévalence de la schizophrénie 18 fois supérieure chez les populations migrantes que chez les non migrants (39). Ce risque touche non seulement la première génération mais elle s'étend aussi aux générations 2 et 3, de plus le taux de schizophrénie chez les migrants âgés suggère que ce que risque ne décroît pas avec l'âge.

Face à ces chiffres la question s'est posée de savoir pourquoi les migrants sont plus affectés par la pathologie schizophrénique que le reste de la population. De nouveau, ce sur-risque ne peut être expliqué que par un seul facteur, mais il semble plutôt être la résultante de différents éléments.

La plupart des migrants ont un niveau social bas, ils sont fortement touchés par le chômage, l'échec social et l'échec à l'intégration, tout cela favorisant la survenue de pathologies psychiatriques. De plus, l'arrivée quasi systématique en secteur urbain, le traumatisme lié à un voyage souvent difficile et anxiogène et la confrontation régulière à la violence sont des événements qui peuvent expliquer ce taux de prévalence élevé.

Enfin, le problème de l'adaptation culturelle, l'absence de projet de vie et le manque d'accès aux soins contribuent aussi à augmenter le risque de développer la maladie.

D - Les hypothèses neurobiologiques et anatomiques (40).

i) La voie dopaminergique.

La dopamine est un neurotransmetteur de la famille des catécholamines. Elle est chargée de transmettre l'information entre les neurones. Ses implications sont nombreuses : rôle majeur dans le processus de l'addiction, inhibition de la libération de prolactine. Elle joue aussi un rôle de modulateur au niveau de l'activité psychique.

Les noyaux des neurones dopaminergiques se situent au niveau du mésencéphale (dans l'aire tegmentale ventrale) et du locus Niger (41).

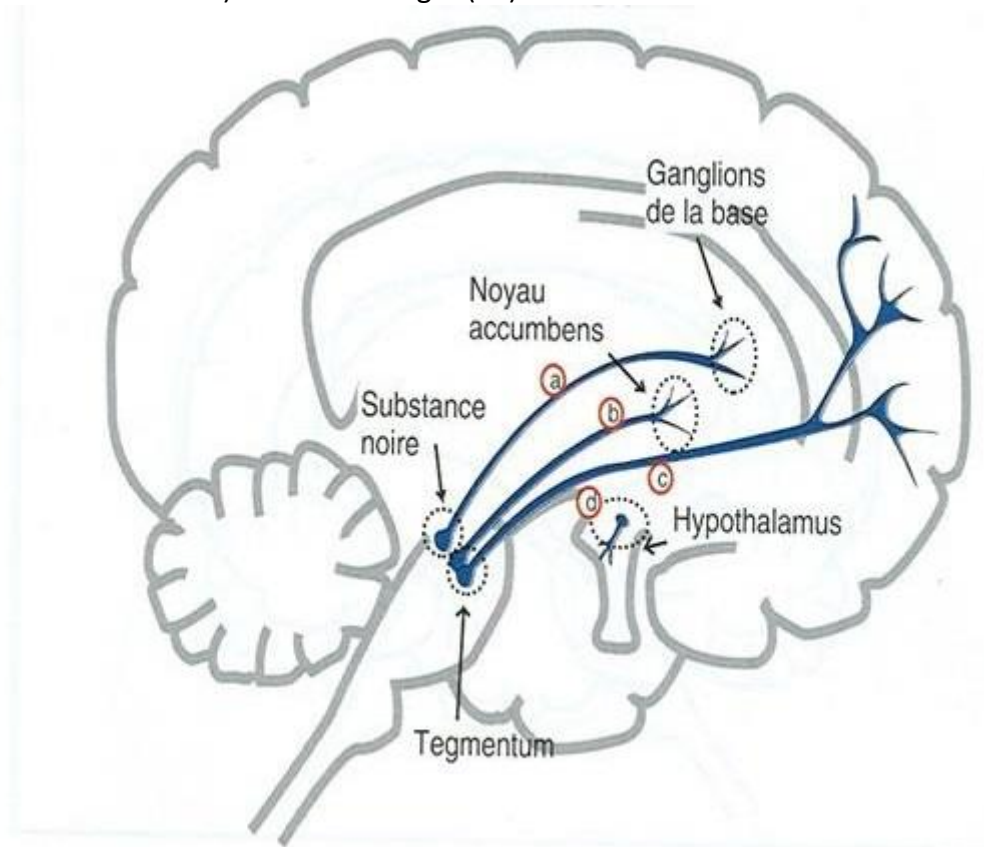


Fig. 10 : Schématisation des principales voies dopaminergiques (X).

Les principales voies dopaminergiques sont :

- la voie mésolimbique :

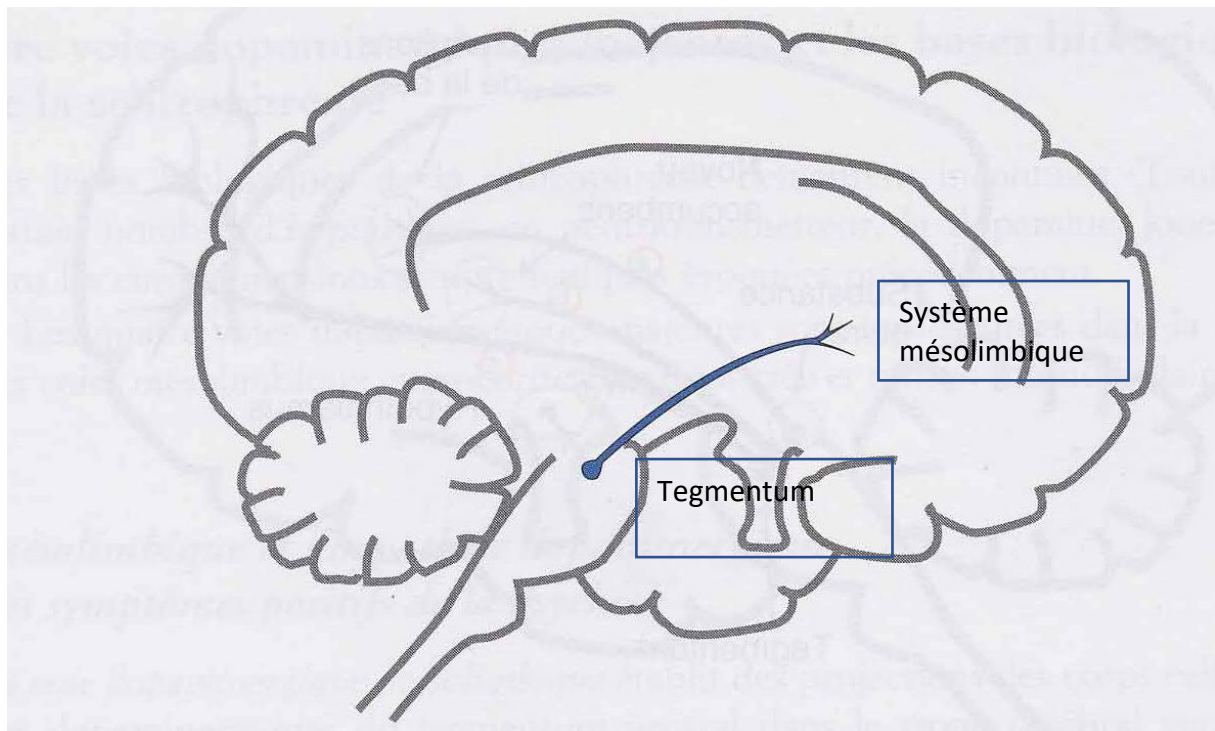


Fig. 11 : Schématisation de la voie dopaminergique mésolimbique (XI).

Les noyaux des neurones dopaminergiques relient l'aire tegmentale ventrale au système limbique. Cette voie est impliquée dans la régulation de la vie émotionnelle ainsi que dans le phénomène de motivation. Elle est également impliquée dans les activités hédoniques, c'est-à-dire les activités qui procurent du plaisir. Le fonctionnement excessif de cette voie chez l'être humain entraîne des réactions inadéquates du sujet face aux événements extérieurs. On observe chez le patient des pensées et des réactions inappropriées.

- La voie mésocorticale

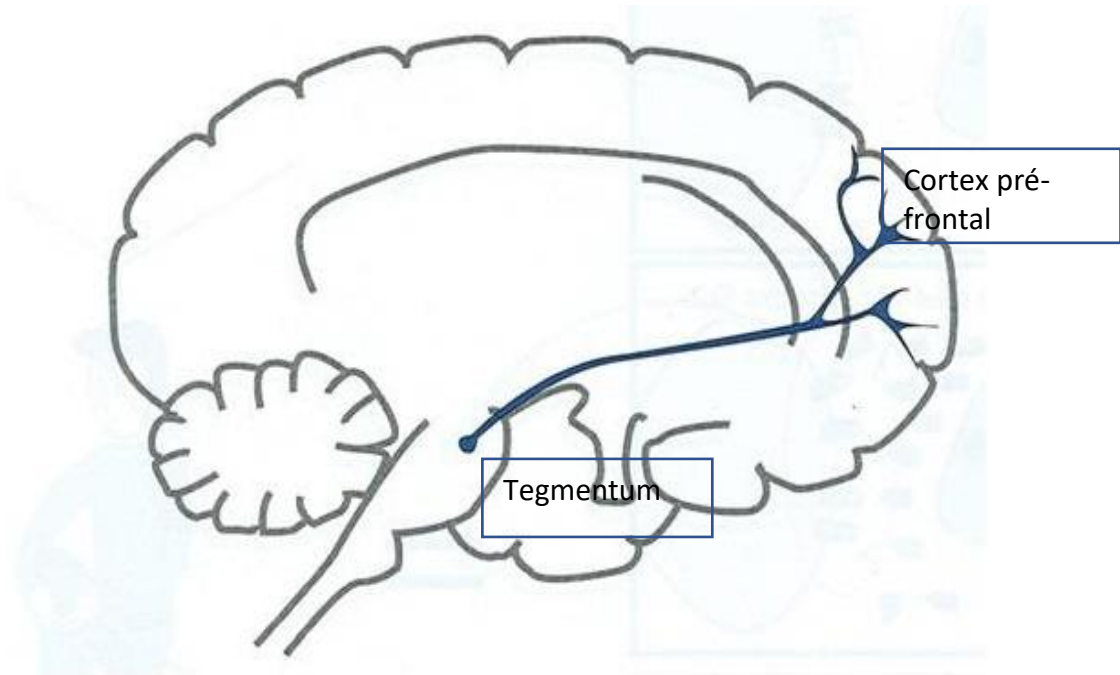


Fig 12 : Schématisation de la voie dopaminergique mésocorticale (XII).

Ici les noyaux dopaminergiques partent de l'aire tegmentale ventrale et se projettent au niveau du cortex préfrontal. Cette zone, particulièrement développée chez les primates et les hominidés est impliquée dans les fonctions cognitives supérieures : le raisonnement, le langage, la mémoire de travail, la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Elle joue aussi un rôle important dans le processus attentionnel. Une diminution de l'activité dopaminergique au niveau préfrontal serait à l'origine des symptômes négatifs chez le patient schizophrène ainsi que le déficit attentionnel et la diminution de la motivation.

- La voie nigro-striée :

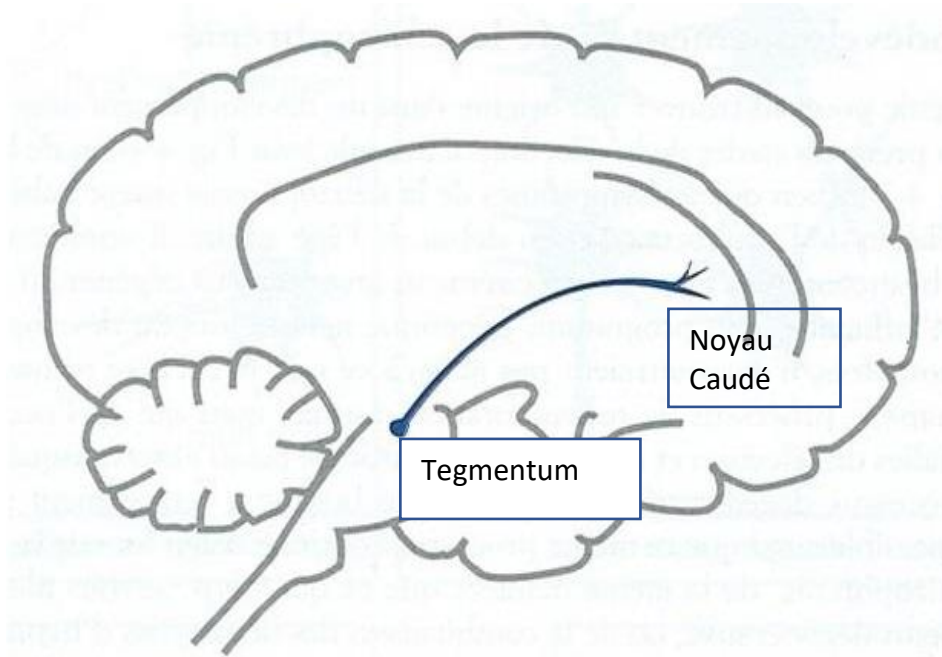


Fig 13 : Schématisation de la voie dopaminergique nigro-striée (XIII).

Les neurones dopaminergiques partent de la zone nigro-striée et se projettent vers le noyau caudé et le putamen. C'est la destruction de ces neurones qui est responsable de l'apparition d'une maladie de Parkinson. A contrario, l'hyperactivité dopaminergique dans cette zone provoque des dyskinésies, des mouvements hyperkinétiques, or, la dyskinésie tardive est un syndrome présent chez près de 25 % des patients schizophrènes, elle se traduit par des mouvements involontaires de la face, du tronc ou des extrémités. Des chercheurs ont comparé les IRM de 81 patients schizophrènes atteints ou non de dyskinésie tardive, leurs résultats ont mis en évidence que chez les patients schizophrènes présentant ce trouble, on pouvait observer une réduction du volume des zones sous-corticales, des noyaux gris centraux, du noyau caudé, ainsi que du putamen. Ces réductions sont significatives et tendent à démontrer que la pathologie affecte non seulement la transmission des neuromédiateurs mais aussi la structure même du cerveau (42).

- la voie tubéro-infundibulaire :

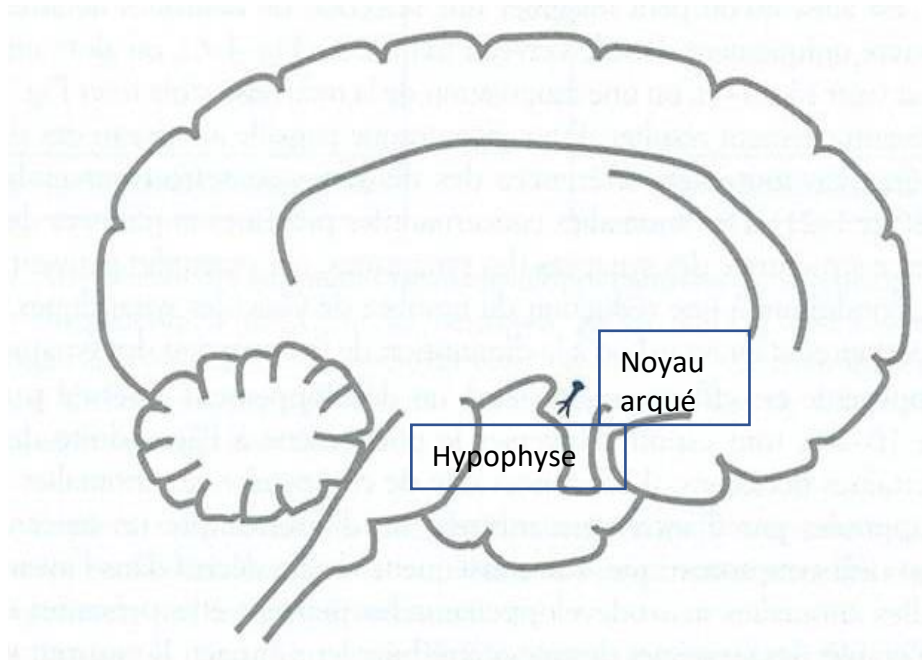


Fig 14 : Schématisation de la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire (XIV).

Ici les neurones dopaminergiques relient le noyau arqué de l'hypothalamus à l'hypophyse. Leur rôle principal est d'inhiber la sécrétion de prolactine. Lorsque le fonctionnement de ces neurones ne se fait plus, le taux de prolactine augmente, provoquant une galactorrhée, une aménorrhée et des troubles sexuels.

Si le fonctionnement de cette zone n'explique pas la symptomatologie de la maladie, elle explique cependant les effets indésirables liés à la prise d'un traitement à visée antipsychotique de type neuroleptique conventionnel.

ii) La voie sérotoninergique.

La sérotonine est un neurotransmetteur du système nerveux central, elle appartient à la famille des indolamines. Elle est impliquée dans de nombreux phénomènes telles que la régulation du cycle circadien, l'hémostase, l'anxiété et la dépression, la douleur... Elle est principalement produite dans l'intestin à partir du tryptophane.

La sérotonine possède de très nombreux récepteurs répartis en différents groupes. En ce qui concerne la schizophrénie, c'est le récepteur 5HT_{2A} qui présente le plus grand intérêt. En effet, la fixation d'agonistes aux récepteurs 5HT_{2A} tel que le LSD provoque, en fonction de la dose des hallucinations, une instabilité de l'humeur, des troubles de la pensée... symptômes évoquant une psychose schizophrénique.

Longtemps délaissée au profit de la théorie dopaminergique, cette hypothèse suscite aujourd'hui un regain d'intérêt notamment en ce qui concerne la recherche portant sur de nouveaux traitements antipsychotiques.

iii) L'hypothèse glutamatergique.

Le glutamate est un neuromédiateur du système nerveux central, il est le principal acide aminé excitateur. L'hypothèse d'une modification de la transmission du glutamate dans la schizophrénie est envisagée depuis que l'on a observé les effets de la fixation de la PCP (Phencyclidine) et de la kétamine sur les récepteurs au NMDA. Ces récepteurs participent à la libération de la dopamine et leur blocage reproduit les anomalies de la fonction

dopaminergique observées dans la schizophrénie, c'est-à-dire, une diminution de l'activité préfrontale et l'augmentation de l'activité mésolimbique.

La diminution de l'activité des récepteurs au NMDA expliquerait donc en partie la survenue de la pathologie schizophrénique.

7 - Pathologies et comorbidités associées.

De par leur mode de vie, les patients schizophrènes sont sujets à la survenue de nombreuses comorbidités. Plusieurs d'entre elles sont sous-jacentes et peuvent-être aggravées par la thérapeutique.

i - Le diabète.

On parle ici de diabète de type II, qui est retrouvé plus fréquemment chez les patients schizophrènes que dans la population générale. Les anomalies du métabolisme du glucose chez les malades ont été rapportées dès le début du XXe siècle soit plus de 50 ans avant l'apparition des premiers antipsychotiques. La survenue de ce trouble peut être expliqué par le mode de vie des patients : leur alimentation est souvent déséquilibrée, les repas ne sont pas pris à heures fixes, et ils sont souvent beaucoup plus sédentaires notamment à cause des hospitalisations.

ii - L'hypertriglycémie

Tout comme le diabète de type II, ce phénomène peut être expliqué par des habitudes de vie des malades. De plus, il est fréquent que diabète et hypertriglycémie soient corrélés à un problème d'obésité.

Le syndrome métabolique chez le patient schizophrène peut être aggravée par la mise en place d'un traitement antipsychotique.

iii - Les addictions.

On estime que 23 % de la population générale présente une addiction au tabac, ce taux atteint 85 % chez les patients schizophrènes. De plus, leur consommation de tabac est beaucoup plus importante, 40 % d'entre eux fument plus de 30 cigarettes par jour. Cette addiction s'explique par les effets du tabac sur le système dopaminergique. En effet, la nicotine contenue dans les cigarettes permet une libération accrue de la dopamine au niveau du cortex préfrontal ce qui entraîne une diminution significative des symptômes négatifs chez le patient.

La consommation d'alcool par les patients schizophrènes est fréquente mais a été peu étudiée, pourtant, l'alcool représente un véritable problème chez ces patients car il entraîne un retard à l'identification et au diagnostic de la schizophrénie.

Le cannabis est la drogue la plus consommée par les schizophrènes (suivent ensuite les amphétamines et la cocaïne). L'hypothèse la plus répandue est que les patients s'en servent comme moyen d'automédication afin d'améliorer leur humeur et leur sommeil, et de diminuer les angoisses. C'est aussi pour certains d'entre eux un moyen de pallier à l'ennui (43).

La question de la violence chez les schizophrènes est une préoccupation majeure de notre société. Chaque nouveau fait divers impliquant un malade est surmédiatisé et nombre « d'experts » se succèdent sur les plateaux télévisés des chaînes d'information en continu pour expliquer pourquoi il serait plus judicieux d'interner l'ensemble des patients schizophrènes. Cependant s'il existe réellement un lien entre schizophrénie et violence il faut savoir que les malades sont plus souvent victimes de violence qu'auteurs.

En ce qui concerne les patients schizophrènes violents plus de la moitié présenterait un autre diagnostic psychiatrique notamment une personnalité antisociale ce qui explique leur caractère violent. De plus l'usage et la dépendance aux substances illicites favorisent elles aussi la survenue d'accès de violence (44).

La schizophrénie à elle seule n'explique pas le caractère violent d'un patient.

II – Les neuroleptiques de première génération, première approche de la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie.

1 – Des premiers essais thérapeutiques à la découverte de la chlorpromazine.

Jusque dans les années 1950, le traitement des maladies mentales et notamment de la schizophrénie se limitait principalement à de la contention physique et de la contention chimique.

Le bromure fut utilisé par Locock dès 1851 et le paralaldéhyde trente ans plus tard. Ces substances, lorsqu'elles n'étaient pas nocives, voire létales pour le patient, agissaient comme de simples sédatifs mais n'avaient aucune efficacité sur la genèse des psychoses.

A – Les méthodes dites « de choc ».

A la même époque plusieurs équipes médicales ont tenté de traiter la schizophrénie avec des méthodes de chocs :

Le choc acétylcholinique :

On le doit au Docteur Adamo Maria Fiamberti, psychiatre italien. Le Docteur Fiamberti injectait à ses patients des doses de 0.40g de bromure d'acétylcholine par voie intraveineuse (puis directement sous l'os occipital pour s'affranchir du problème de nécrose veineuse induite par la substance elle-même). En quelques secondes les patients perdaient alors connaissance à la suite d'un arrêt cardiaque d'une dizaine de secondes. Le retour à la normale se faisait (dans la plupart des cas) en une trentaine de secondes. Cette méthode n'avait aucun résultat sur la maladie et certains patients mourraient durant l'expérience.

Le choc au Cardiazole® (Pentétrazol) :

En 1920, l'un des dogmes dominants est un antagonisme entre l'épilepsie et la psychose. De nombreuses observations cliniques montrent alors que schizophrénie et épilepsie sont deux pathologies exclusives l'une de l'autre. Certains psychiatres concluent alors qu'il existe un antagonisme biologique entre les deux maladies. À la suite de ces conclusions, le docteur Von Meduna décide d'injecter à l'un de ses patients schizophrènes dont l'état est désespéré, de l'huile de camphre : il provoque ainsi chez le patient des convulsions qui le sortent de son état de torpeur. Ce résultat incite le psychiatre hongrois à poursuivre dans cette voie, il remplace ensuite l'huile de camphre par le Cardiazole®, dont le délai d'action est beaucoup plus rapide. Cette tentative fut elle aussi un échec puisqu'en plus d'être inefficace, elle induisait des phénomènes d'épilepsie chez les patients traités.

La cure de Sakel :

Elle tient son nom du psychiatre Manfred Sakel, qui en 1933 met au point une nouvelle technique de prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes : l'insulinothérapie. Il administre à ses patients de fortes doses d'insuline afin de provoquer une hypoglycémie sévère et des convulsions. Les taux de réussite présentés par le docteur Sakel (de l'ordre de 80 %) n'ont jamais été démontrés et la méthode a été abandonnée au début des années 60 après avoir constaté que l'usage de l'insuline était non spécifique à la maladie et que les effets indésirables graves (obésité, lésions cérébrales, décès) survenaient très fréquemment.

B - Activité neuroleptique de la 4560RP.

En 1950, Paul Charpentier, chimiste des laboratoires Rhône-Poulenc travaille depuis 7 ans sur la famille des phénothiazines afin de mettre au point de nouvelles molécules antiallergiques. Avec Simone Courvoisier, l'une des pharmacologues de l'entreprise, ils constatent lors d'un screening qu'une des molécules (la 4560 RP) sort du lot. En effet, si elle se révèle être décevante quant à ses propriétés antihistaminiques, elle présente cependant un fort pouvoir sédatif.

Paul Charpentier propose alors la 4560 RP à Henri Laborit, chirurgien du Val-de-Grâce qui travaillait alors sur l'hibernation artificielle comme moyen de prévention des états de chocs. Henri Laborit associe la molécule à la prométhazine et à la péthidine. Ce "cocktail lytique" comme il le nomme, permet aux patients une récupération plus rapide après une anesthésie. Il constate aussi que la 4560 RP induit chez le patient un phénomène de désintéressement sans perte de conscience. Il suggère donc aux psychiatres du Val-de-Grâce de tester cette nouvelle molécule en association à la péthidine et au penthotal (45).

Le premier patient est traité le 19 janvier 1952 avec succès. Un des chirurgiens du Val-de-Grâce, gendre de Pierre Deniker psychiatre à l'hôpital Sainte Anne à Paris, parle de cette découverte à son beau-père. Le docteur Deniker et son professeur, le Docteur Jean Delay, décident d'utiliser la molécule en monothérapie sur les patients de leurs services. Les résultats furent au-delà de leurs espérances, de nombreux malades étant prêts à reprendre une existence "normale". Entre temps la 4560 RP avait été renommée Chlorpromazine. Elle fut commercialisée dès le mois de novembre 1952 sous le nom de LARGACTIL®. Le premier neuroleptique était né (46).

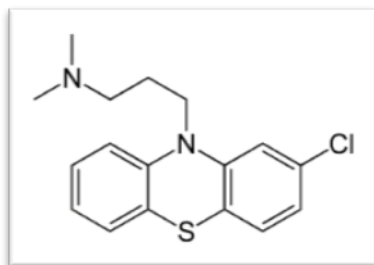
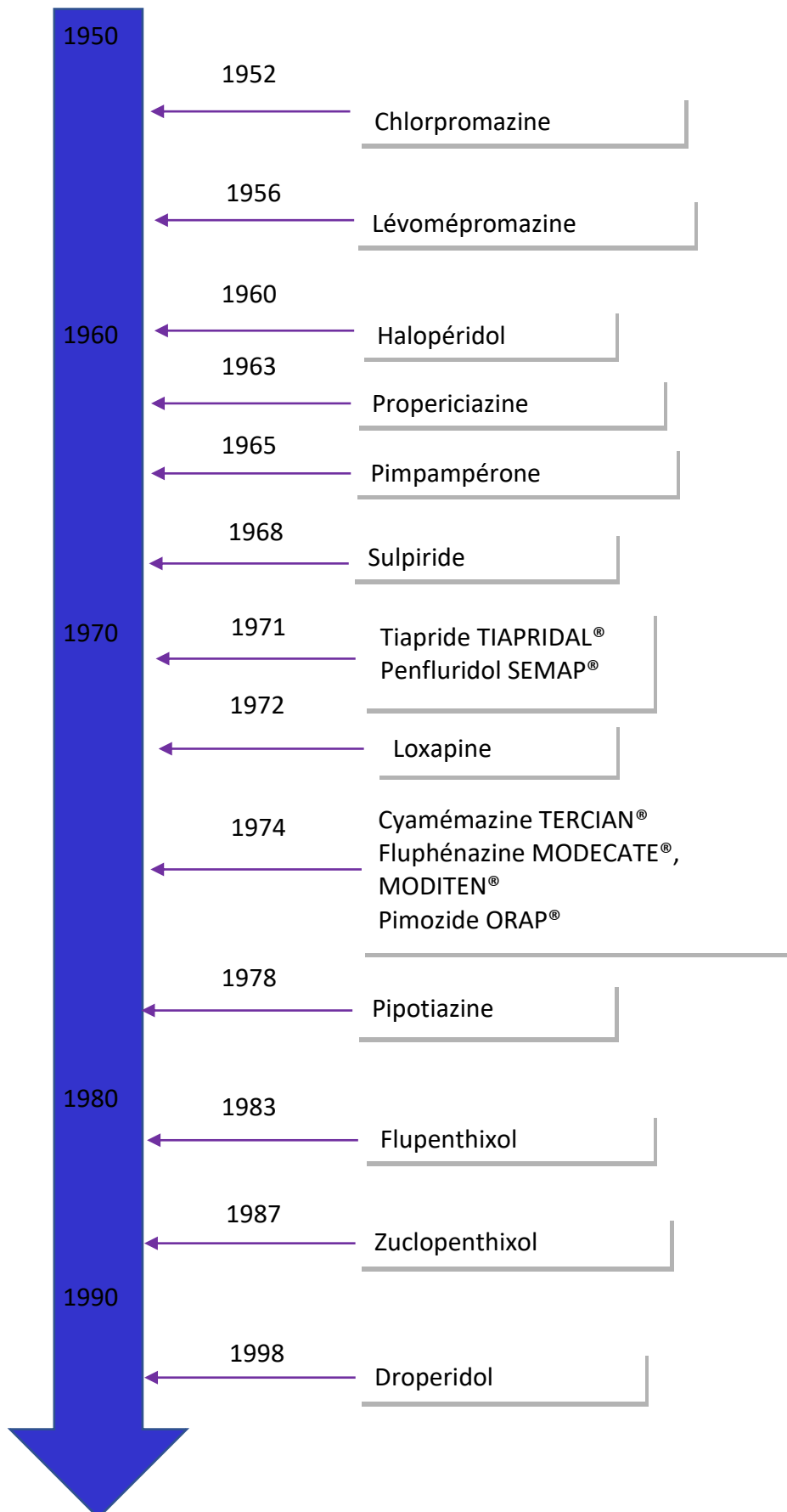


Fig. 15. Structure de la chlorpromazine (XV).

C - Chronologie de l'introduction des neuroleptiques.



2 – Bases pharmacologiques du mécanisme d'action des neuroleptiques classiques.

A - Rappels anatomiques.

Le neurone est la cellule qui constitue l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Elle se caractérise par son pouvoir d'excitabilité et sa capacité à transmettre l'influx nerveux.

Des estimations font état de 100 milliards de neurones présents dans le cerveau humain. D'un point de vue structurel le neurone se compose d'un corps cellulaire, d'un premier prolongement : l'axone et de prolongements courts et nombreux : les dendrites.

La zone de contact entre deux neurones est appelée la synapse. Il en existe deux types :

- La synapse électrique qui permet la transmission de l'influx électrique grâce à des jonctions communicantes...
- La synapse chimique qui transmet l'information via les neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline.

B - Rappels concernant la neurotransmission.

La communication entre deux neurones se fait grâce à des messagers chimiques ou neurotransmetteurs.

Ces neurotransmetteurs sont synthétisés dans le neurone et sont stockés dans des vésicules au niveau de l'extrémité présynaptique.

Suite à l'arrivée d'un potentiel d'action, on observe au niveau de la membrane présynaptique l'ouverture de canaux calcium. Cette ouverture entraîne l'augmentation de la concentration intracellulaire qui aura pour conséquence la fusion des membranes vésiculaires, libérant ainsi les neurotransmetteurs qu'elles contiennent.

Les neurotransmetteurs ainsi libérés dans la fente synaptique vont atteindre la membrane postsynaptique par un simple phénomène de diffusion.

Une fois arrivé au niveau de la zone postsynaptique, le neurotransmetteur se lie alors spécifiquement à un récepteur.

Une liaison ligand-récepteur déclenche ensuite une réponse physiologique de type excitatrice ou inhibitrice.

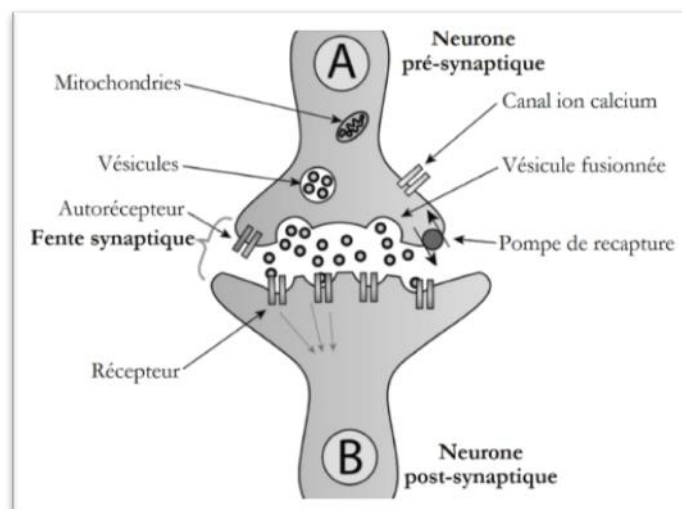


Fig 16. Schéma général d'une synapse (XVI).

Il existe différents types de neurotransmetteurs :

- Les acides aminés : acide glutamique, acide aspartique...
- Les endorphines.
- Les monoamines qui sont synthétisées à partir d'un acide aminé.

Elles sont divisées en 4 catégories :

- Les catécholamines qui dérivent de la tyrosine, (dopamine, adrénaline, noradrénaline).
- La sérotonine, dérivée du tryptophane.
- Le GABA, dérivé de l'acide glutamique.
- L'histamine, dérivée de l'histidine.

C - La dopamine comme point de départ (47).

La dopamine est un neurotransmetteur de type catécholamine. Elle est synthétisée à partir de la tyrosine, grâce à la tyrosine hydroxylase.

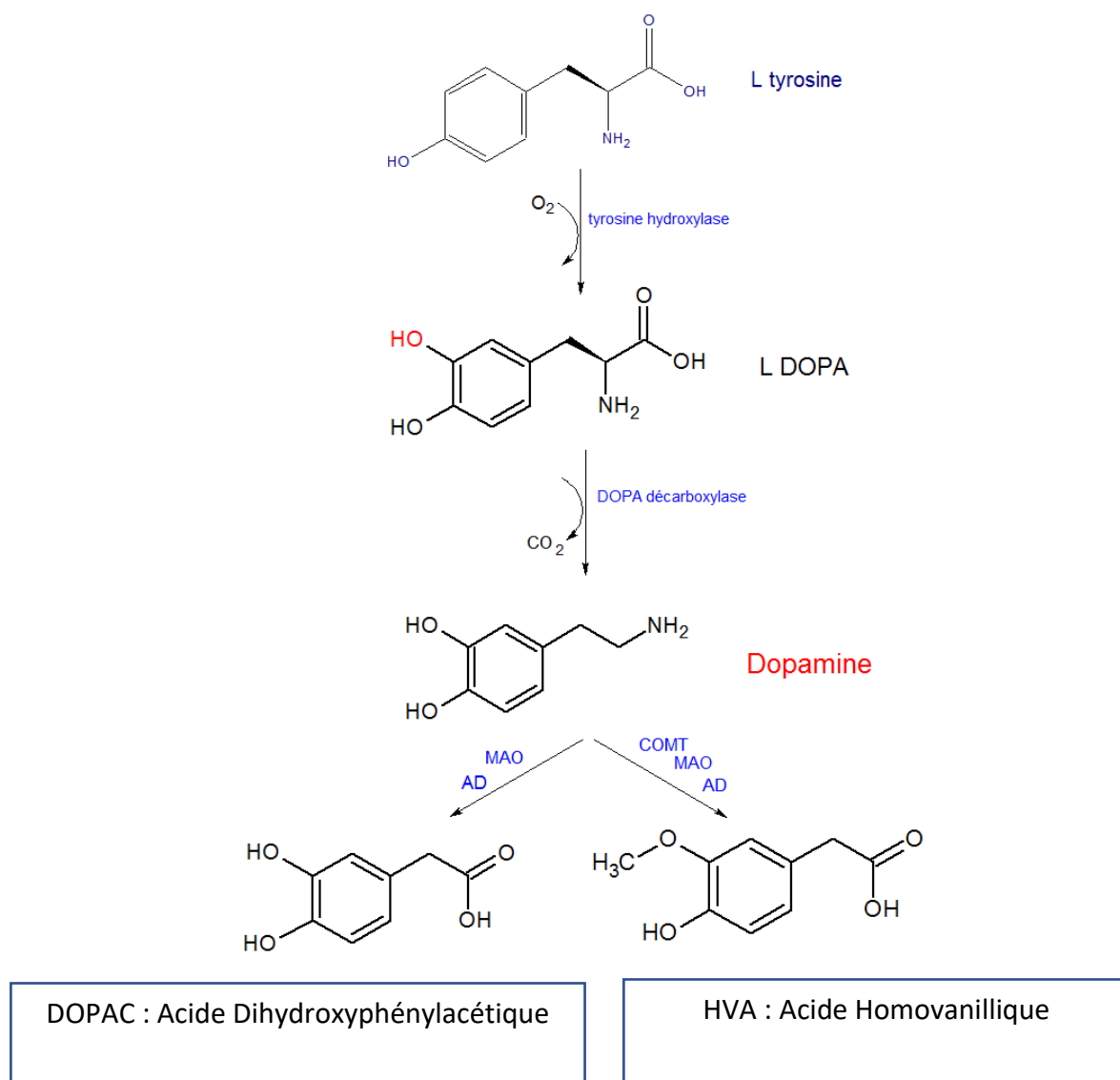


Fig 17. Synthèse et catabolisme de la dopamine (XVII).

C'est dans les années 1960 qu'un lien a été établi entre le déficit striatal en dopamine et la maladie de Parkinson. Depuis, les recherches ont démontré que la dopamine est impliquée dans plusieurs phénomènes physiologiques comme le contrôle de la motricité, des émotions ou de la cognition. Ainsi ce neurotransmetteur est directement mêlé à la survenue de différentes pathologies telles que la schizophrénie, les addictions, la maladie de Parkinson, la maladie de Gilles de la Tourette...

La plupart des neurones dopaminergiques se trouvent dans l'aire tegmentale et dans la substance grise. Ils se projettent vers les structures du système limbique pour former la voie mésolimbique, vers le cortex frontal pour la voie mésocorticale, vers le striatum pour la voie nigrostriée et enfin vers l'hypophyse pour la voie tubéro-infundibulaire.

Elles constituent à elles quatre la principale source de neurotransmission dopaminergique chez l'être humain.

La dopamine libérée dans la fente synaptique à la suite de la fusion des vésicules se fixe sur des récepteurs spécifiques : les récepteurs dopaminergiques.

Ils sont constitués de 7 domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G. Au nombre de 5, ils peuvent être répartis dans deux familles grâce à leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques.

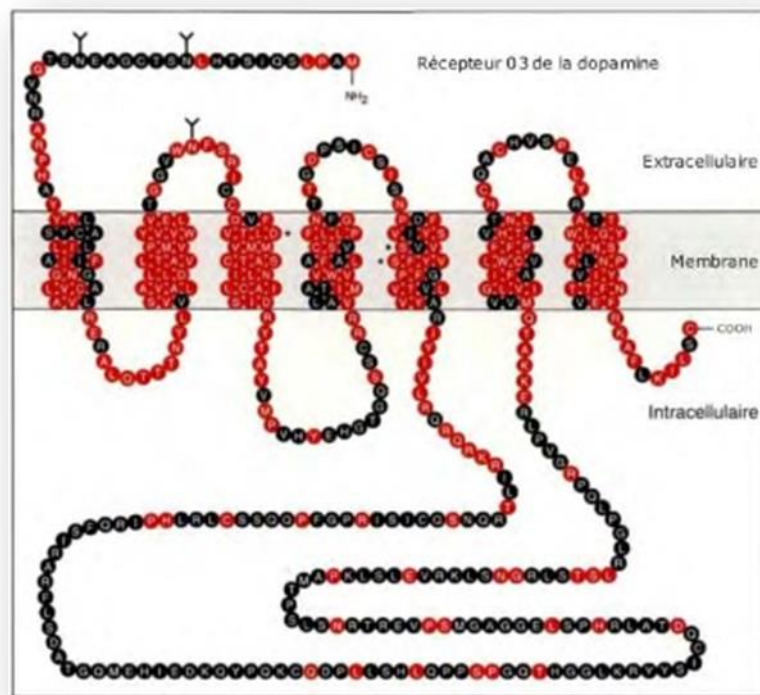


Fig 18. Exemple de récepteur dopaminergique D3 (XVIII).

La sous-famille D1 est constituée des récepteurs D1 et D5 quant à la sous-famille D2, elle comprend les récepteurs D2, D3 et D4. Ces récepteurs n'ont pas les mêmes fonctions, les mêmes localisations et n'activent pas les mêmes signaux de transduction. Par exemple, la fixation de la dopamine sur les récepteurs de type D1 entraîne une activation de l'adénylate cyclase alors qu'elle est responsable d'une inhibition de son activité lorsque la dopamine se couple au récepteur de type D2.

Les récepteurs dopaminergiques sont situés préférentiellement au niveau postsynaptique. Toutefois, on retrouve également le récepteur D2 sur la zone présynaptique du neurone dopaminergique. On parle alors d'autorécepteur à la dopamine, il exerce ainsi un

rétrocontrôle négatif de la libération de dopamine dans la fente synaptique. Cela permet un contrôle précis de la concentration du neurotransmetteur à cet endroit (48).






Récepteurs		Localisation	Couplage à l'adénylate cyclase	Rôle
Sous famille D1	D1	Striatum Substance noire Cortex frontal		Motricité (+) Performances cognitives (+) Antagonisme D1 : Pas d'activité antipsychotique.
	D5	Neurones pyramidaux Cortex prémoteur Hypothalamus Hippocampe		Contrôle des mouvements (+/-) Fonctions cognitives (+/-) Antagonisme D5 : Pas d'activité antipsychotique.
Sous famille D2	D2	Striatum Noyau accumbens Substance noire Aire tegmentale ventrale Pré et post synaptique = Rôle d'auto-régulation		Activité locomotrice (+++) Phénomène de récompense (+++) Inhibition de la sécrétion de prolactine Plasticité neuronale et neuroprotection Antagonisme D2 : Activité antipsychotique forte.
	D3	Région limbique Pré et post synaptique		Régulation présynaptique de libération de dopamine. Antagonisme D3 : Peu voire pas d'activité antipsychotique.
	D4	Cortex frontal Hippocampe		Impulsivité (+) Mémoire de travail Antagonisme D4 : Pas d'activité antipsychotique.

Fig 19. Répartition des récepteurs dopaminergiques (XIX).

La répartition des neurones dopaminergiques et la diversité des récepteurs à la dopamine permettent d'expliquer en majeure partie la clinique de la schizophrénie ainsi que les axes de recherche ayant permis la mise au point de différents traitements pharmacologiques.

C'est en 1964 que l'on découvre que le déficit dopaminergique est directement impliqué dans la survenue des symptômes extrapyramidaux observés dans la maladie de Parkinson, symptômes également retrouvés chez les patients sous neuroleptiques. Ces observations permettent de comprendre que les neuroleptiques agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques (ce qui était jusqu'alors encore ignoré).

En 1966, Van Rossum suggère que les délires hallucinatoires des patients sont la conséquence d'un hyper fonctionnement du système dopaminergique. Dix ans plus tard, les travaux de recherche de Seeman viennent confirmer ces deux hypothèses. Toutefois, si l'hyperdopaminergie au niveau de la voie mésolimbique explique les symptômes positifs, on n'explique toujours pas la survenue des symptômes négatifs à cette époque (49).

En 1977, Van Praag étudie le devenir de l'acide homovanillique dans le système nerveux central. L'acide homovanillique est un métabolite de la dopamine.

Chez les patients traités par neuroleptique (chlorpromazine ou halopéridol) on observe une augmentation du taux de l'acide homovanillique, cependant toutes les études ne s'accordent pas sur ce point.

La théorie de l'hyperdopaminergie atteint donc ici ses limites car elle ne peut expliquer la résistance de certains patients aux neuroleptiques ni même le manque d'amélioration des symptômes négatifs chez les schizophrènes traités par voie neuroleptique.

C'est en 1991 que Davis et son équipe reprennent l'ensemble des travaux précédents et formulent l'hypothèse suivante : la schizophrénie résulte de deux dysfonctionnement dopaminergiques centraux :

- Une hyperdopaminergie de la voie mésolimbique et de la voie nigrostriée, responsable des symptômes positifs de la maladie.
- Une hypodopaminergie de la voie mésocorticale, responsable quant à elle des symptômes négatifs de la pathologie.

Enfin, en 2006 l'équipe de Guillain s'est penché sur différents travaux antérieurs notamment l'un d'eux portant sur la libération de dopamine suite à l'administration d'amphétamines (les amphétamines permettent la libération de dopamine au niveau du système nerveux central et on a ainsi pu, grâce à un radio-ligand, étudier l'occupation des récepteurs D2 par la dopamine) (50).

L'étude a permis de conclure :

- Qu'il existe une hyperactivité dopaminergique chez les schizophrènes par rapport au sujet de contrôle (sans pathologie schizophrénique).
- Cette hyperactivité est présente lors de la phase aiguë de la maladie.
- On observe une augmentation de la libération de dopamine au niveau du système nerveux central dès le premier épisode psychotique.
- L'intensité des symptômes est proportionnelle à la quantité de dopamine libérée.
- L'intensité de l'activation du neurone dopaminergique durant la crise prédit l'intensité de la réponse au traitement.

D - Activation et inhibition des récepteurs dopaminergiques (47).

Bien que la dopamine soit le ligand préférentiel des récepteurs de type dopaminergique, celle-ci n'a pas la même affinité pour tous les sous types de récepteurs.

L'affinité d'un ligand pour son récepteur peut être mesurée par la constante d'inhibition, aussi notée K_i . Plus l'affinité de la molécule pour son récepteur est forte plus le K_i diminue.

En ce qui concerne la dopamine, c'est pour les récepteurs de type D3 qu'elle a la plus forte affinité (K_i nM/l), viennent ensuite les récepteurs des D4 et D5 et enfin les récepteurs D1 et D2 pour lesquels l'affinité est identique (K_i Mm/l).

Il en va de même pour les médicaments qui agissent sur ces récepteurs, qu'ils soient de type "agoniste dopaminergique" ou "antagoniste dopaminergique". Ainsi l'halopéridol et le pimozide qui sont des neuroleptiques classiques ont une forte affinité antagoniste pour le récepteur D2. La clozapine, neuroleptique qui présente un profil particulier, développé par la suite, possède une affinité plus marquée pour les récepteurs de type D4.

Les études réalisées en post mortem par Seeman *et al* ont mis en évidence une augmentation de l'expression des récepteurs de type D2 chez les patients schizophrènes ainsi que des anomalies interactionnelles entre les récepteurs de type D1 et D2.

Les neuroleptiques dits "classiques" ou de première génération, sont des antagonistes dopaminergiques et agissent particulièrement sur les récepteurs de type D2 (51).

En se fixant aux récepteurs, ils entraînent :

- Une action antipsychotique avec une diminution de la survenue des épisodes délirants et des hallucinations par blocage des récepteurs D2 au niveau mésolimbique.
- Une diminution des symptômes négatifs, et une augmentation de la motivation (par antagonisme sur les récepteurs D3 au niveau mésocortical).
- Une diminution des symptômes positifs (dans une plus faible mesure et par antagonisme sur les récepteurs D4).
- Des effets extrapyramidaux par antagonisme sur les récepteurs D2 au niveau du striatum (pour un taux d'occupation supérieur à 80 %).

Une hyperprolactinémie par fixation de l'antagoniste sur les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires.

- On peut également noter que le récepteur D1, fortement représenté dans la voie mésocorticale, joue un rôle protecteur chez le patient schizophrène car son activité est alors diminuée. L'ajout d'un antagoniste D1 peut donc parfois entraîner une aggravation de certains symptômes psychotiques.

3 - Classification des neuroleptiques :

A - Définition des neuroleptiques selon Delay et Deniker, pertinence à l'heure actuelle.

En 1957, Jean Delay et son assistant Pierre Deniker définissent pour la première fois la classe des médicaments neuroleptiques et déterminent 5 critères qui permettent d'y inclure une molécule.

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice (rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, neutralité émotionnelle).
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- Réduction des psychoses aiguës et chroniques.
- Effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs.
- Action sous-corticale dominante.

Le terme neuroleptique : "qui prend le nerf" désignait principalement les effets indésirables neurologiques provoqués par cette classe de médicaments. Aujourd'hui cette appellation tombe en désuétude et revêt surtout un intérêt historique. On lui préfère désormais le terme d'"antipsychotique" qui décrit bien plus fidèlement les effets thérapeutiques des molécules qui constituent cette classe pharmacologique (52).

B - Classification selon Lambert et Revol.

La première classification des neuroleptiques fut réalisée par Lambert et Revol en 1960. Ils proposaient de répartir les neuroleptiques sur un axe allant des molécules les plus sédatives (à gauche), aux molécules les plus incisives (à droite), le terme "incisif" désignant ici les molécules à forte activité antipsychotique. Les molécules situées à gauche de l'axe sont donc plus actives sur les phénomènes d'angoisse et d'anxiété, tandis que celles de droite ont une action plus marquée sur les délires et les hallucinations.



Fig 20. Classification des neuroleptiques selon Lambert et Revol (XX).

C - Classification selon Delay et Deniker.

En 1961, Delay et Deniker partent du modèle biaxial de Lambert et Revol et mettent au point un histogramme qui classe les neuroleptiques en fonction de l'action menée sur les signes cliniques suivants : excitation, psychose (délires et hallucinations) et inertie.

D - Modèle de Bobon *et al.* (53).

Dans cette représentation les molécules sont évaluées indépendamment les unes des autres. Chaque molécule est représentée par une étoile à 6 branches, chaque branche quantifiant un effet différent :

- 1) Anti-délirant : AD
- 2) Anti-autistique : AA
- 3) Anti-maniaque : AM
- 4) Ataraxique ou sédatif : AT
- 5) Adrénolytique : AL
- 6) Extrapiramidal : EP

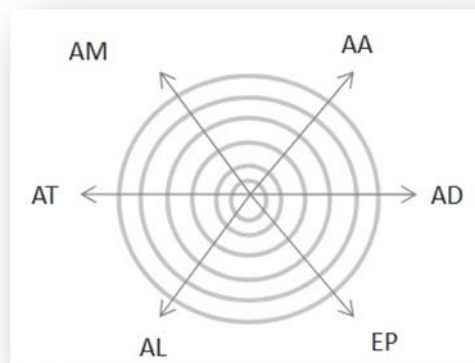


Fig 21. Etoile de Bobon. (XXI).

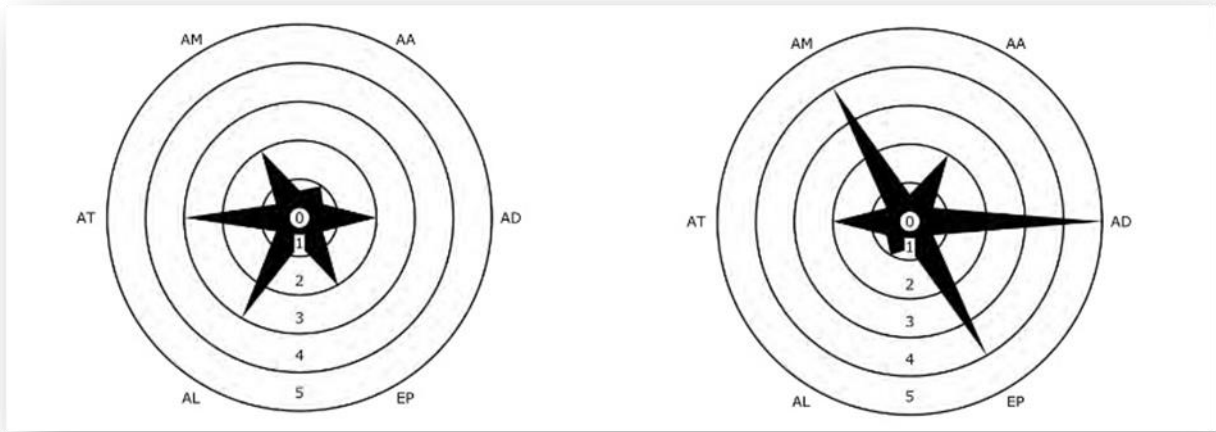


Fig 22. Représentation de la chlorpromazine (à gauche) et de l'halopéridol (à droite) selon Bobon (XXII).

E - Classification de Deniker et Ginestet.

Elle se divise en quatre catégories et oppose les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs.

- Les neuroleptiques sédatifs qui ont une forte action sédatif, pas d'action désinhibitrice et génèrent beaucoup d'effets végétatifs.
- Les neuroleptiques moyens qui présentent des effets secondaires modérés.
- Les neuroleptiques polyvalents qui exercent à la fois une action sédatif et une action désinhibitrice.
- Les neuroleptiques désinhibiteurs pour lesquels les effets indésirables, très puissants sont de type neurologique.

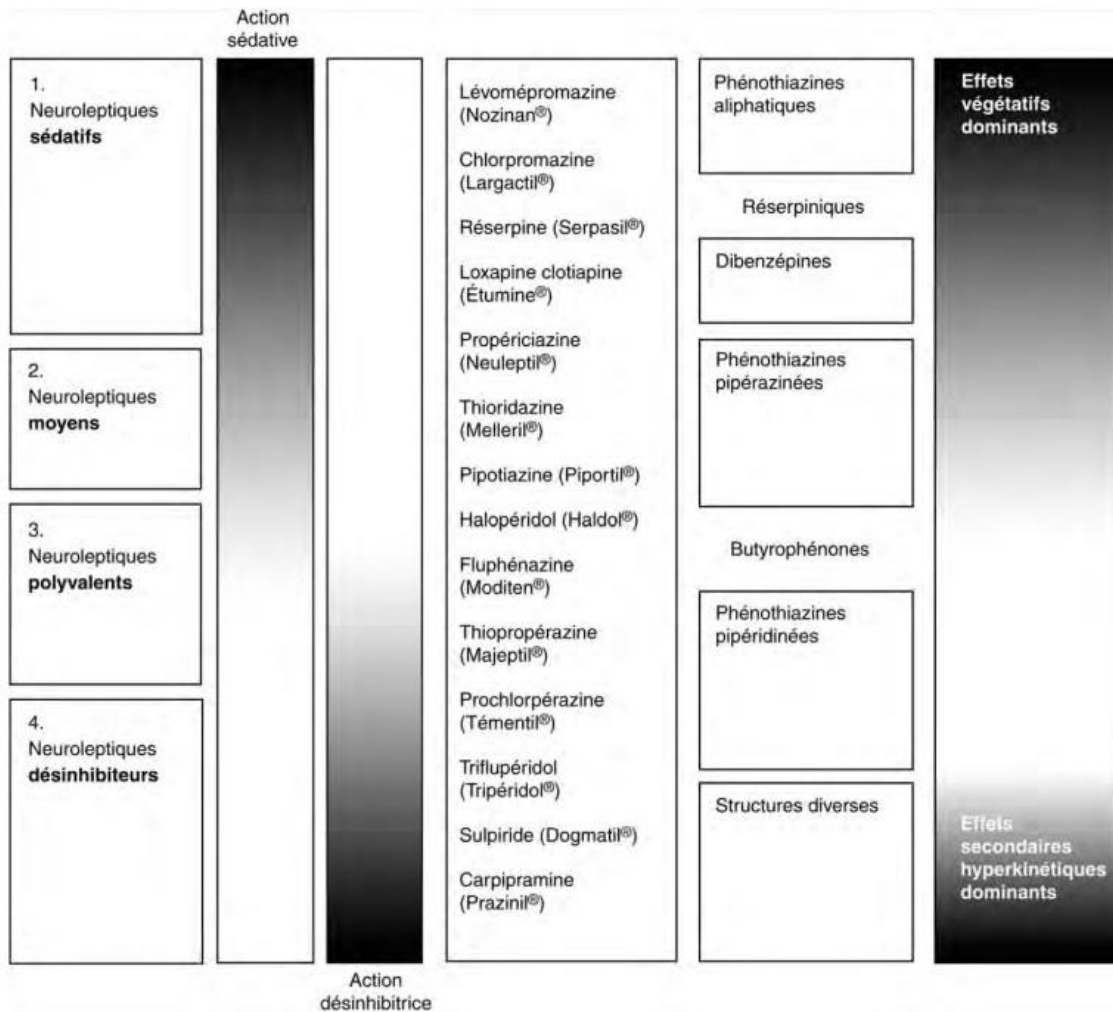


Fig 23. Classification des neuroleptiques classiques selon Deniker et Ginestet d'après Franck et al. (XXIII)

4 - Présentation des neuroleptiques classiques.

Dans cette section les traitements seront abordés par famille chimique.

Il existe quatre classes d'antipsychotiques de première génération : les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes qui dérivent des phénothiazines et les benzamides (54) (55).

A - Les phénothiazines.

Elles possèdent un noyau tricyclique et pour certain un halogène qui facilite le passage de la barrière hémato-encéphalique de la molécule. On trouve sur l'atome d'azote (situé sur le cycle central) une chaîne latérale qui détermine la sous-classe de la molécule. Cette chaîne est aussi à l'origine de la fixation de la molécule à d'autres récepteurs tels que ceux à l'histamine, à l'acétylcholine ou à la noradrénaline. Plus l'affinité de cette chaîne est grande pour d'autres récepteurs plus le risque de survenue d'effets indésirables augmente.

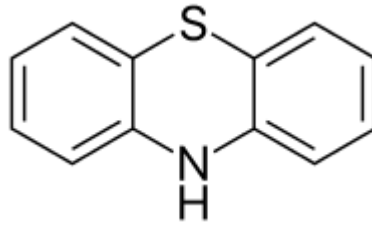


Fig 24. Structure générale d'une phénothiazine (XXIV).

i - phénothiazines à chaîne aliphatique.

- Chlorpromazine : LARGACTIL®

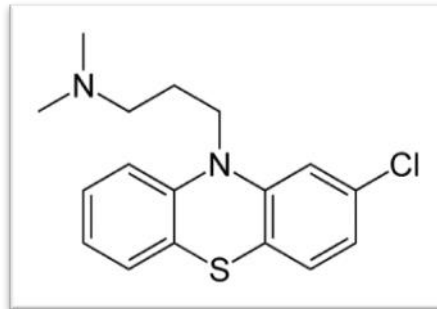


Fig 25. Structure du LARGACTIL® (XXV).

La chlorpromazine est la première molécule neuroleptique découverte. On considère que c'est un neuroleptique de faible puissance.

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable à 25mg.
- Comprimé pelliculé sécable à 100mg.
- Solution buvable à 4%, flacon compte-goutte de 30mL.
- Solution injectable en ampoule de 5mL à 25mg/5mL.

Les formes orales sont destinées à la prise en charge de la pathologie sous forme chronique tandis que la forme injectable est réservée au traitement de courte durée lors d'épisodes psychotiques aigus.

Posologie :

La posologie est de 25 à 300mg/jour mais celle-ci pourra être augmentée jusqu'à 600mg/jour au maximum et dans certains cas.

La dose journalière doit être répartie en deux voire trois prises.

Pour la forme injectable la posologie est de 25 à 50mg par injection et ne doit pas dépasser 150mg par jour.

Pharmacocinétique :

La chlorpromazine est rapidement absorbée mais per os sa biodisponibilité est faible en raison d'un effet de premier passage hépatique.

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques. On la retrouve dans le lait maternel.

Elle est métabolisée par le foie puis, est éliminée par voie urinaire et biliaire.

- Lévomépromazine : NOZINAN®

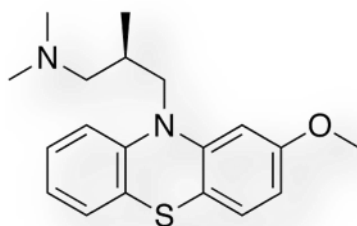


Fig 26. Structure du NOZINAN® (XXVI).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable à 25mg.
- Comprimé pelliculé sécable à 100mg.
- Solution buvable à 40mg/mL.
- Solution injectable en ampoule à 25mg/mL.

Les formes orales sont destinées à la prise en charge chronique de la maladie tandis que la forme injectable est destinée à la prise en charge des états d'agressivité et d'agitation lors des épisodes psychotiques.

Posologie :

Le traitement doit être instauré à faible dose puis augmenté progressivement. La posologie est de 25 à 200mg/jour et peut-être exceptionnellement augmentée à 400mg/jour.

Pour la forme injectable la dose maximale est de 200mg/jour.

Pharmacocinétique :

La concentration maximale sérique est atteinte en une à trois heures par voie orale et en trente minutes par voie intramusculaire.

Sa biodisponibilité est faible (de l'ordre de 50 %) et sa demi-vie est extrêmement variable d'un sujet à l'autre (de 15 à 80 heures).

- Cyamémazine : TERCIAN®

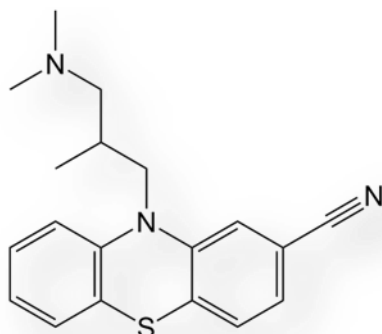


Fig 27. Structure du TERCIAN® (XXVII).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable 25mg.
- Comprimé pelliculé sécable 100mg.
- Solution buvable en gouttes 40mg/mL.
- Solution injectable en ampoule 50mg/5mL.

Posologie :

Le traitement doit être instauré à dose minimale puis augmenté progressivement. La dose journalière doit être répartie en 2 à 3 prises.

Per os : La posologie journalière est de 50 à 300mg, dans certains cas exceptionnels elle peut atteindre 600mg/jour. Cependant elle ne peut dépasser 100mg/jour chez le sujet âgé.

Pour la voie injectable, la dose journalière est de 25 à 200mg (jusqu'à 4 ampoules). Cependant au bout de trois à quatre jours de traitement, il est recommandé de basculer sur une forme per os.

Pharmacocinétique :

Son temps de demi-vie étant court (10heures), il est recommandé d'échelonner la dose journalière en 3 prises.

ii - Les phénothiazines à chaîne piperazinée.

- Fluphénazine : MODECATE[®], MODITEN[®].

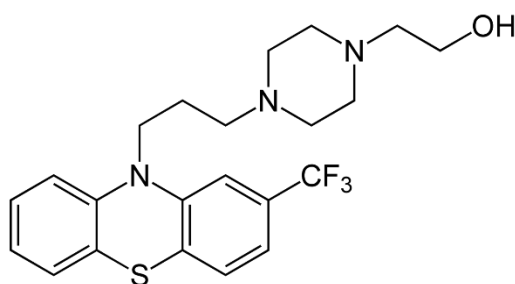


Fig 28. Structure du MODECATE[®] (XXVIII).

Formes disponibles :

MODECATE[®] :

- Solution injectable en ampoule 25mg/mL.
- Solution injectable en ampoule 125mg/mL.

MODITEN[®] :

- Comprimé pelliculé sécable 100mg.
- ARRET DE COMMERCIALISATION AU 01/05/2012

Posologie :

Le MODECATE[®] est une forme injectable retard, il est destiné aux patients stabilisés par fluphénazine per os et peut-être administré par voie intramusculaire toutes les 3 à 4 semaines.

La posologie est variable, de 25 à 150mg par injection.

iii - Les phénothiazines à chaîne piperidinée.

- Propériciazine : NEULEPTIL®.

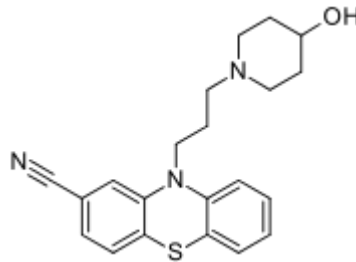


Fig 29. Structure du NEULEPTIL® (XXIX).

Formes disponibles :

- Gélule à 10mg.
- Comprimé pelliculé sécable à 25mg.
- Solution buvable à 1%, flacon de 30mL (1200 gouttes).
- Solution buvable à 4%, flacon de 30mL (1200 gouttes).

Posologie :

De 30 à 100mg/jour soit 120 à 400 gouttes par jour pour la solution à 1%.

La posologie peut être, dans de rares cas, être augmentée à 200mg/jour.

Le NEULEPTIL® peut aussi être administré chez l'enfant de plus de 3 ans à la dose de 0,1 à 0,5mg/kg/jour pour traiter les troubles graves du comportement, accompagnés d'agitation et d'agressivité.

- Pipotiazine : PIPORTIL®

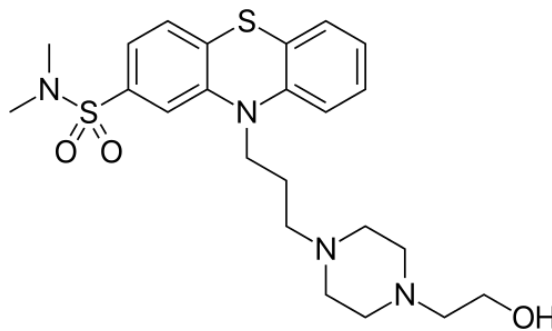


Fig 30. Structure du PIPORTIL® (XXX).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable à 100 mg.
- Solution buvable à 4%.
- Solution injectable en ampoule, 100mg/4mL. (Forme L4)
- Solution injectable en ampoule, 25 mg/1mL. (Forme L4)

Posologie :

Pour les formes orales, la posologie est de 5 à 20 mg/jour et peut exceptionnellement être augmentée à 30 mg/jour.

Pour la forme goutte : 1mL contient 40 gouttes et une goutte contient 1 mg de pipotiazine.

En injection intramusculaire, la posologie varie de 25 à 200 mg par jour, toutes les 2 à 4 semaines.

Pharmacocinétique :

Per os, l'absorption est rapide et la demi-vie est courte (en général 7h). C'est pourquoi il est recommandé de répartir la dose journalière en 3 prises.

L'état d'équilibre n'est atteint qu'en 3 jours.

Pour les formes L4 : ici, la pipotiazine est présente sous forme d'ester palmitique ce qui permet une libération lente, durant 28 jours. La concentration plasmatique en pipotiazine est nulle les trois premiers jours, puis elle augmente pour atteindre son maximum entre les jours 5 et 11 avant de décroître lentement jusqu'au 28e jour.

Il faut attendre la seconde injection pour atteindre l'état d'équilibre.

A l'heure actuelle il n'existe aucun générique pour les formes citées dans cette section.

B - Les butyrophénones.

i - Les butyrophénones piperidinées.

- Halopéridol : HALDOL®

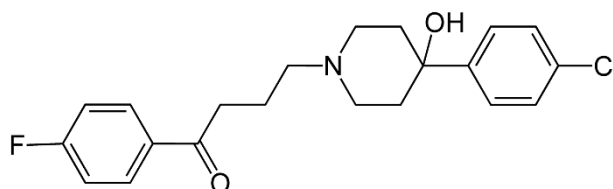


Fig 31. Structure de l'HALDOL® (XXXI).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé, 1mg.
- Comprimé pelliculé, 2mg.
- Solution buvable, 2mg/mL.
- Solution injectable en ampoule, 5mg/mL.

Posologie :

Elle est de 2 à 10 mg/jour en une à deux prises, elle peut atteindre 20mg/jour mais le rapport bénéfice risque doit être évalué car chez la majorité des patients des doses supérieures à 10 mg ne se sont pas montrées plus efficaces mais ont déclenché de lourds effets extrapyramidaux.

Par voie intramusculaire, l'HALDOL® est indiqué lors d'un épisode d'agitation sévère associé à des troubles psychotiques.

La posologie est alors de 5 mg renouvelable toutes les heures jusqu'à l'obtention du contrôle des symptômes. La dose maximale est de 20 mg/jour.

Pharmacocinétique :

Per os, la biodisponibilité de l'halopéridol est moyenne. Il existe une forte variabilité interindividuelle en ce qui concerne les concentrations plasmatiques.

L'état d'équilibre est atteint en l'espace d'une semaine.

L'halopéridol est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 et 2D6 c'est pourquoi il est important d'éviter la co-prescription d'inducteurs et d'inhibiteurs enzymatiques.

- HALDOL DECANOAS®

C'est une forme injectable indiquée dans le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la forme orale de l'halopéridol.

La posologie est de 10 à 15 fois la dose quotidienne antérieure de l'halopéridol orale ce qui correspond à une dose de 25 à 150 mg chez la majorité des patients. Elle doit être ajustée par palier de 50 mg toutes les 4 semaines.

L'injection doit être effectuée toutes les 4 semaines en alternance, dans le muscle grand fessier gauche puis dans le droit.

D'un point de vue cinétique, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 4 mois.

- Droperidol : DROLEPTAN®

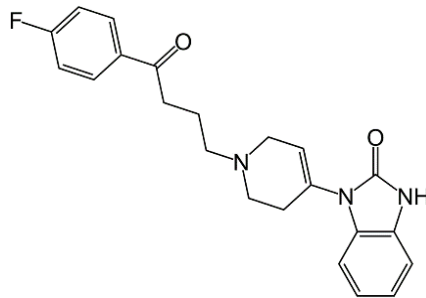


Fig 32. Structure du DROLEPTAN® (XXXII).

Les spécialités à base de droperidol ne sont pas disponibles en ville.

Formes disponibles :

- Solution injectable, 1.25mg/2.5mL.
- Solution injectable, 2.5mg/1mL, IV.
- Solution injectable, 5mg/2mL, IM.

Posologie :

0.625mg à 1.25mg.

Le droperidol est désormais principalement utilisé en chirurgie pour la prise en charge des nausées et vomissements post-opératoires.

ii - Les diphenyl-butyl-piperidines.

- Pimozide : ORAP®

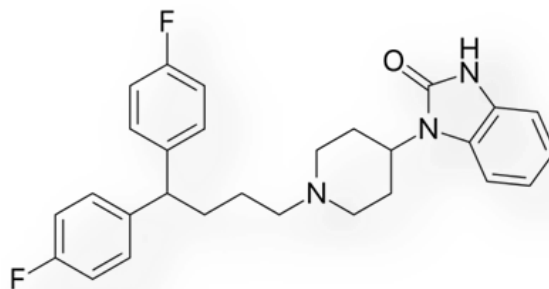


Fig 33. Structure de l'ORAP® (XXXIII).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé, 1mg.
- Comprimé pelliculé, 4mg.

Posologie :

De 6 à 10mg/jour, après une restauration à 2 mg, progressivement augmentée par paliers hebdomadaires de 2 mg.

L'administration se fait en une seule prise le soir au coucher.

Pharmacocinétique :

La prise unique quotidienne s'explique par la demi-vie très longue du pimozide (55 heures). Métabolisée par le cytochrome P450 3A4, son utilisation est contre-indiquée en association avec les antifongiques azolés, les antiprotéases, la delavirdine, la fluoxétine, les macrolides, la quinidine et l'hydroquinidine.

- Penfluridol : SEMAP®

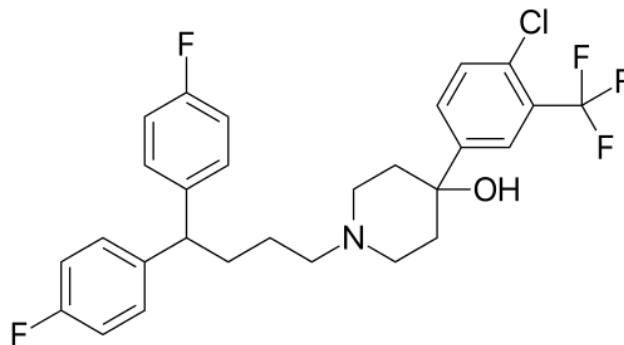


Fig 34. Structure du SEMAP® (XXXIV).

Forme disponible :

- Comprimé pelliculé 20mg.

Posologie :

L'initiation du traitement débute à 20 mg par semaine puis l'augmentation des doses se fait progressivement à raison d'un comprimé par semaine jusqu'à 60 mg par semaine.

Pharmacocinétique :

La demi-vie d'élimination du penfluridol est de 4 à 10 jours, justifiant ainsi l'administration hebdomadaire du médicament.

iii - Les butyrophénones sédatives.

- Pipampérone : DIPIPERON®

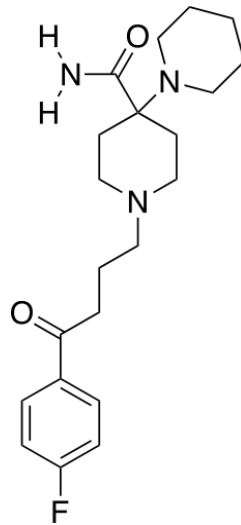


Fig 35. Structure du DIPIPERON® (XXXV).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable, 40mg.
- Solution buvable en gouttes, 40mg/mL.

Posologie :

40 à 120mg/jour. Après une prise initiale de 20 mg (½ comprimé), le traitement sera augmenté, si besoin, par paliers de 20 mg/jour jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace.

Chez le sujet âgé seule la forme en goutte est adaptée.

Du fait de sa forte action sédative, la prescription se fait en une à deux prises vespérales, soit au coucher en mono-prise ou au dîner et au coucher en cas de double prise.

À l'heure actuelle il n'existe aucun générique pour les spécialités citées dans cette section.

C - Les benzamides

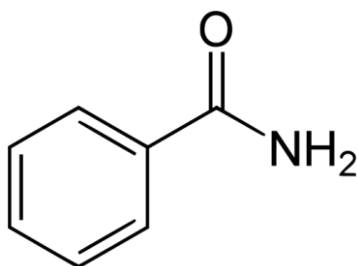


Fig 36. Structure générale du benzamide. (XXXVI).

Dans cette classe on retrouve trois molécules : le sulpiride, l'amisulpride et le tiapride. Seuls le sulpiride et le tiapride, considérés comme molécules de première génération seront traités dans cette section.

Les benzamides dérivent du métoclopramide : PRIMPERAN®, antiémétique apparenté aux neuroleptiques.

Le sultopride a été retiré du marché en 2003. Les benzamides se caractérisent par leurs propriétés désinhibitrices et anti déficitaires à faible dose.

- Sulpiride : DOGMATIL®, SYNEDIL®

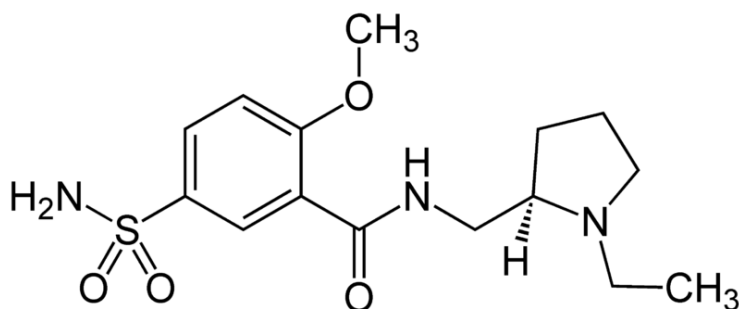


Fig 37. Structure du DOGMATIL® (XXXVII).

Formes disponibles :

- Comprimé sécable 200mg.
- Gélule, 50mg.
- Solution buvable en gouttes, 0.5g/100mL.
- Solution injectable 100mg/2mL -> arrêt de commercialisation.

Posologie :

200 à 600 mg/jour en cas de schizophrénie déficitaire.

800 à 1600 mg/jour en cas de schizophrénie paranoïde.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité du sulpiride est très médiocre (+/- 25%) avec une forte variabilité interindividuelle. Sa demi-vie d'élimination rapide (7 heures) impose une dose journalière répartie en 3 prises.

Les trois formes du DOGMATIL® sont génériques.

- Tiapride : TIAPRIDAL®

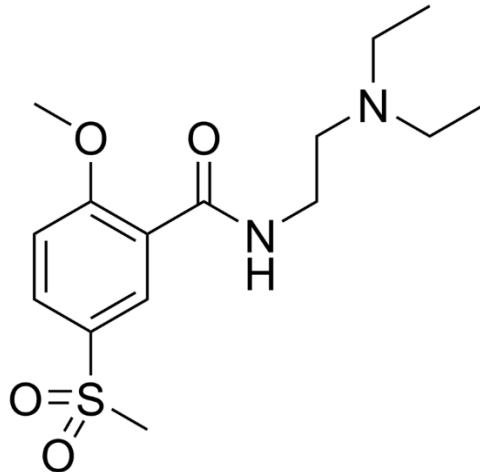


Fig 38. Structure du TIAPRIDAL® (XXXVIII).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable, 100mg.
- Solution en gouttes buvable, 5mg/goutte.
- Solution injectable, 100mg/2mL.

Posologie :

Ce traitement est destiné à une prise en charge thérapeutique de courte durée (maximum 4 semaines) à raison de 200 à 300 mg/jour avec une dose journalière maximale de 800 mg per os et de 1600 mg (en 3 prises) par voie intramusculaire.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité per os du tiapride est de 75 %, et le pic plasmatique est atteint en une heure après la prise. En cas de prise immédiate avant le repas, la biodisponibilité augmente de 20 %.

Son temps de demi-vie très court (2,9 heures chez la femme, et 3,6 heures chez l'homme) oblige la répétition des prises tout au long de la journée et rend le traitement contraignant.

D - Les thioxanthènes.

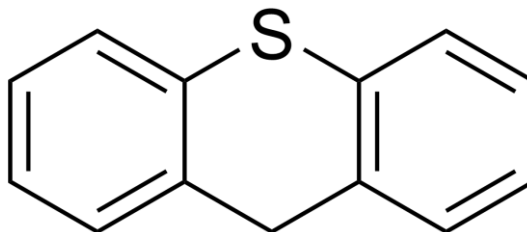


Fig 39. Structure des thioxanthènes (XXXIX).

Ce sont des structures tricycliques qui dérivent des phénothiazines, après avoir remplacé l'atome d'azote par un atome de carbone.

- Flupenthixol : FLUANXOL®.

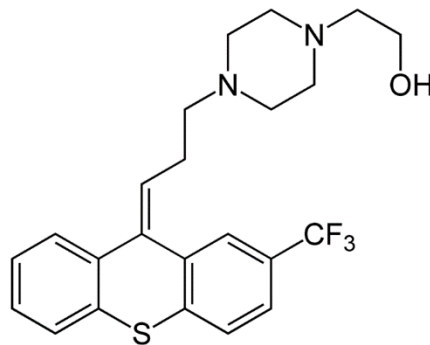


Fig 40. Structure du FLUANXOL® (XL).

Formes disponibles :

- Solution buvable à 4%, flacon 10mL.
- Solution injectable en ampoule, à libération prolongée, 100mg/1mL.
- Solution injectable en ampoule, à libération prolongée, 20mg/1mL -> retirée du marché.

Posologie :

En solution buvable, la dose journalière peut aller de 80 à 200 mg, et peut éventuellement et temporairement être augmentée à 400 mg mais exclusivement en milieu hospitalier.

L'instauration du traitement se fait progressivement avec une dose de départ à 20 mg par jour et l'augmentation se fait par paliers de 20 à 40 mg tous les 3 à 4 jours. La forme LP est destinée à un relais du traitement par voie orale dont les signes cliniques sont stabilisés. L'injection se fait par voie intramusculaire à raison d'une injection de 20 à 300 mg toutes les deux à trois semaines.

Pharmacocinétique :

Per os, le temps de demi-vie est de 24 heures, impliquant une prise biquotidienne.

En intramusculaire, la forme décanoate subit une hydrolyse lente, qui permet une libération progressive du flupenthixol. La concentration sérique maximale est atteinte entre le 11e et le 17e jour c'est pourquoi la forme injectable ne peut servir pour une initiation de traitement et doit être prescrite en relais de la forme orale.

- Zuclopenthixol : CLOPIXOL®

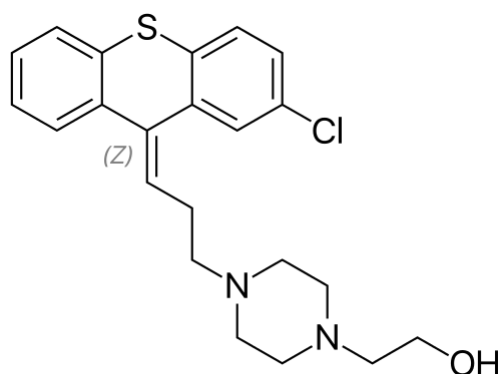


Fig 41. Structure du CLOPIXOL® (XLI).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable, 10mg.
- Comprimé pelliculé sécable, 25mg.
- Solution en buvable en gouttes à 2%.
- Solution injectable à action prolongée, 200mg/mL.
- Solution injectable à action semi prolongée, 50mg/mL. (Cette forme est non disponible en ville, elle est réservée à l'usage hospitalier).

Posologie :

Per os, en période de crise hallucinatoire ou en cas de délire paranoïaque, la posologie se situe entre 50 et 100 mg/jour et peut atteindre exceptionnellement 200 mg/jour. Le traitement doit être, dans la mesure du possible, augmenté progressivement par paliers de 10 à 50 mg.

La forme goutte est la seule recommandée pour le sujet âgé.

Le CLOPIXOL® d'action prolongée doit être injecté en intramusculaire profonde dans le muscle grand fessier toutes les deux à 4 semaines.

La posologie peut aller jusque 400 mg par injection.

La forme d'action semi prolongée peut quant à elle être utilisée en instauration de traitement. La posologie varie de 50 à 150 mg en une injection qui peut être répétée tous les deux à trois jours sur une durée maximale de 6 jours.

Pharmacocinétique :

Par voie orale, la demi-vie plasmatique de 20h du Zuclophenthixol impose une dose journalière répartie en deux prises.

La forme décanoate permet une libération prolongée au point d'injection permettant un espacement des injections jusqu'à 4 semaines.

Le Zuclophenthixol acétate subit une hydrolyse enzymatique qui entraîne une libération lente du principe actif, la concentration sérique maximale est atteinte en 36 heures (beaucoup plus rapidement) permettant ainsi l'utilisation de cette forme pour le traitement des crises.

Dans cette section il n'existe aucun médicament générique.

E – Dibenzoxazepines.

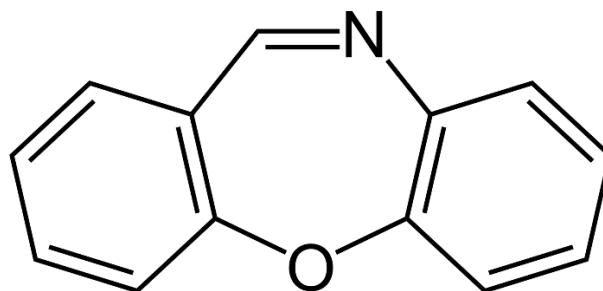


Fig 42. Structure des Dibenzoxazepines (XLII).

À l'origine la dibenzoxazépine est un gaz incapacitant mis au point en Grande-Bretagne par le ministre de la Défense en vue d'une utilisation anti-émeute. La loxapine est un de ses dérivés.

- Loxapine : LOXAPAC®

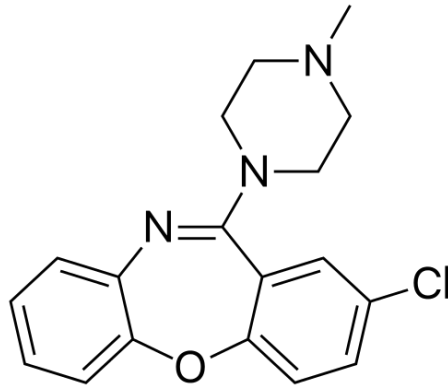


Fig 43. Structure du LOXAPAC® (XLIII).

Formes disponibles :

- Comprimé pelliculé, 25mg.
- Comprimé pelliculé, 50mg.
- Comprimé pelliculé, 100mg.
- Solution buvable, 25mg/mL.
- Solution injectable en ampoule, 50mg/2mL (cette forme n'est pas disponible en ville elle est réservée à l'usage hospitalier).

Posologie :

Per os, la dose journalière est de 75 à 200 mg, la dose maximale est de 600 mg par jour.

En intramusculaire, la dose est de 50 à 300 mg/jour répartie en deux à trois injections.

Pharmacocinétique :

La loxapine est absorbée très rapidement avec un pic plasmatique au bout d'une heure trente ce qui en fait une thérapeutique de choix dans la prise en charge de l'accès psychotique ou la crise de délire paranoïaque.

D'une manière générale, il est important de comprendre que la mise en place d'un traitement antipsychotique nécessite un certain délai d'action. Le neuroleptique possède trois effets :

- L'effet sédatif : il est à l'origine d'un état d'indifférence psychomotrice et touche les activités motrices, intellectuelles et thymiques. Cet effet est particulièrement recherché lors des périodes de crises.
- L'effet anti-productif : il traduit de l'efficacité réel du neuroleptique sur les signes cliniques de la pathologie en diminuant l'activité délirante et/ou les hallucinations.
- L'effet désinhibiteur ou anti-déficitaire : c'est le pouvoir qu'a le neuroleptique d'agir sur les symptômes déficitaires de la psychose comme le repli sur soi, syndrome autistique, l'émoussement affectif et l'état d'indifférence.

L'effet sédatif des neuroleptiques peut-être vite apprécié, mais l'effet antipsychotique n'apparaît qu'au bout de quelques semaines et c'est l'observance stricte du traitement qui permet le maintien de cet effet. L'activité désinhibitrice ne peut quant à elle être observée qu'au bout de quelques mois. Il faut donc laisser au traitement le temps d'agir et ne pas changer les molécules trop rapidement.

5 - Effets indésirables des neuroleptiques classiques.

A - Bases pharmacologiques des effets indésirables (56).

L'activité des neuroleptiques classiques ou antipsychotiques de première génération est due à l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique mésolimbique. Cependant, non seulement cet antagonisme n'est pas spécifique à la voie mésolimbique mais en plus les neuroleptiques possèdent trois autres propriétés pharmacologiques : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1, et un antagonisme adrénergique α_1 . Ce sont ces autres propriétés pharmacologiques qui sont à l'origine des effets indésirables lors d'un traitement neuroleptique.

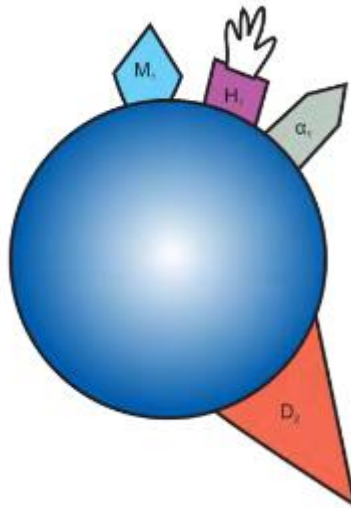


Fig 44. Profil pharmacologique d'un neuroleptique (XLIV).

i - Antagonisme D2

Les neuroleptiques passent la barrière hémato-encéphalique et sont distribués à l'ensemble du cerveau. Ils se fixent donc sur les récepteurs dopaminergiques de la voie mésocorticale, de la voie nigrostriée ainsi qu'au niveau de la voie tubéro-infundibulaire.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques de la région mésocorticale déjà déficitaire en dopamine dans la schizophrénie entraîne une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs du patient. On appelle ce symptôme « syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques ».

Dans la voie nigrostriée, l'antagonisme au niveau des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques est à l'origine de troubles moteurs de type parkinsonien aussi appelés symptômes extrapyramidaux.

La majorité des neuroleptiques induisent un taux d'occupation des récepteurs striataux de 65 à 80 %. Plus les récepteurs sont saturés plus les symptômes seront importants.

Le blocage des récepteurs D2 postsynaptiques au niveau de la voie tubéro-infundibulaire entraîne une augmentation des taux plasmatiques de la prolactine.

La prolactine exerce une action sur la lactation, avec une activité lactotrope, un effet trophique sur le sein, elle permet aussi la maturation des ovocytes ainsi que la synthèse des hormones stéroïdes chez l'homme.

Sur le métabolisme phosphocalcique, son action favorise l'absorption du calcium. Enfin elle aurait un impact sur la glycorégulation même si pour le moment rien n'a encore été prouvé.

ii - Antagonisme histaminique, muscarinique et adrénergique.

En plus du blocage sur les récepteurs dopaminergiques, les neuroleptiques classiques sont à l'origine d'un antagonisme sur d'autres récepteurs :

- Antagonisme muscarinique.

Les neuroleptiques classiques ont une affinité valable pour les récepteurs muscariniques M1. La liaison au récepteur de type M1 est de nature inhibitrice. Cette liaison s'effectue à la fois sur les récepteurs périphériques provoquant ainsi l'apparition d'effets atropiniques, mais aussi sur les récepteurs centraux impliquant un phénomène de sédation.

Les neuroleptiques sédatifs comme les phénothiazines aliphatiques sont utilisés pour leur action sédatif. L'avantage de cette sous-classe de neuroleptique est qu'elle génère peu d'effets extrapyramidaux. Cela s'explique par le fait que les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée.

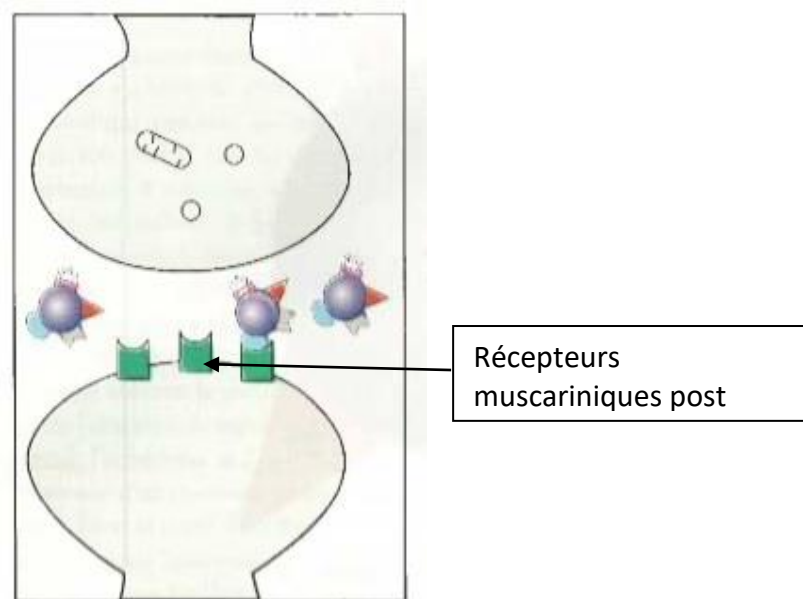


Fig 45. Modélisation de l'antagonisme muscarinique (XLV).

- Antagonisme adrénérique.

La liaison des neuroleptiques aux récepteurs α_1 adrénériques est également de nature inhibitrice. Cette liaison s'effectue sur les récepteurs périphériques et centraux. On retrouve ces récepteurs α_1 adrénériques au niveau de l'œil, du tractus gastro-intestinal mais surtout au niveau des cellules musculaires lisses, au niveau des artères, excepté au niveau des coronaires. Une action antagoniste sur les récepteurs entraîne alors un myosis, une diminution de la motilité intestinale et la vasodilatation des artères à l'origine des chutes de tension artérielle.

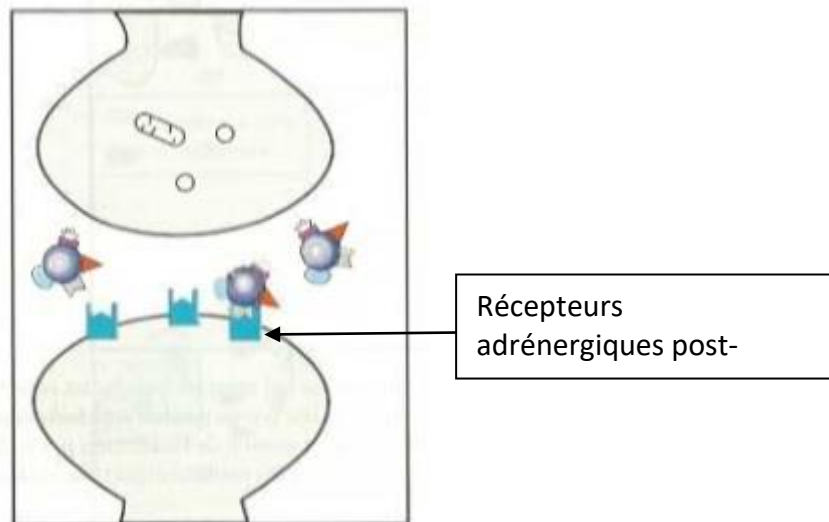


Fig 46. Modélisation de l'antagonisme adrénérique (XLVI).

- Antagonisme histaminergique.

La liaison des neuroleptiques aux récepteurs H1 histaminiques est de type inhibitrice. Ces récepteurs sont localisés au niveau des muscles lisses, de l'endothélium et du système nerveux central. L'inactivation de la protéine G à laquelle ils sont couplés va être responsable d'un relâchement des fibres musculaires lisses ainsi qu'un état de somnolence. Ces récepteurs agissent aussi sur la sensation de satiété qui est alors inhibée entraînant une prise de poids.

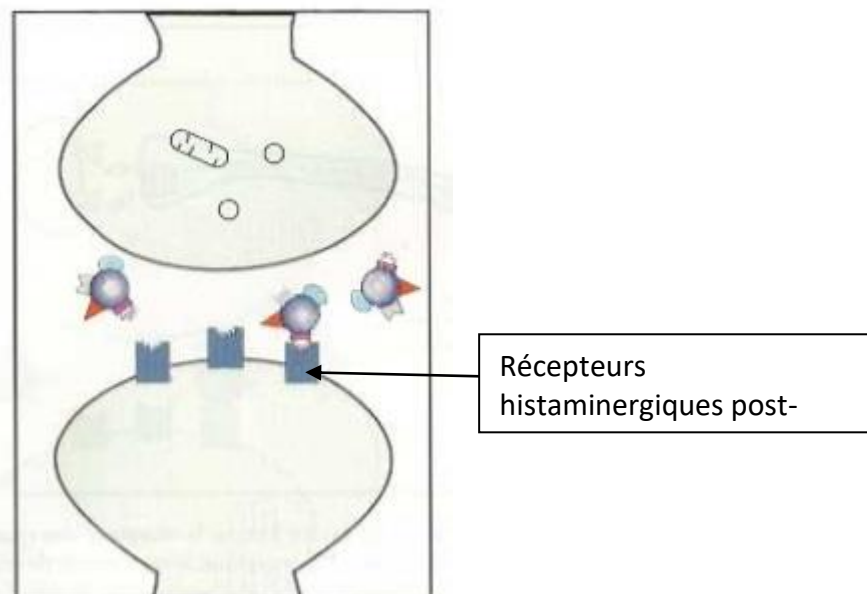


Fig 47. Modélisation de l'antagonisme histaminergique H1 (XLVII).

Tous les neuroleptiques classiques n'ont pas la même affinité pour chacun des récepteurs, ainsi, la chlorpromazine présente une grande affinité pour les récepteurs M1, α 1, H1 et entraîne beaucoup d'effets indésirables tandis que l'halopéridol est dépourvu d'activité antagoniste pour les récepteurs M1 et H1, impliquant ainsi moins d'effets indésirables.

iii – affinité des différents neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques, muscariniques, histaminergiques, adrénergiques.

	D1	D2	α 1A	α 1B	M1	H1
Chlorpromazine	76	3	0.28	0.81	32	3.09
Fluphénazine	17.33	0.54	6.4	13	1095	14.15
Pipotiazine		0.2				
Loxapine	54	[11-28]	31	53	119.45	4.9
Halopéridol	121.8	[0.7 – 3]	12	8	[1600>10000]	1697
Pimozide	>10 000	[0.4–5.1]	197			692
Pipampérone		110				2400
Sulpiride	>10 000	[4.2-9.8]				

Fig 48. Valeur du K_i (en nM/l) des neuroleptiques conventionnels pour les récepteurs D1 D2 α 1 M1 et H1 (XLVIII).

B -Détail des principaux effets indésirables des neuroleptiques conventionnels

i - Les effets indésirables neurologiques :

Si ces effets sont fréquents et en grande partie imputables à la prise d'antipsychotiques, il faut cependant savoir qu'une étude a démontré que plus de la moitié d'un groupe de patients schizophrènes non traités par des moyens pharmacologiques présentait un dysfonctionnement spontané du système nerveux extrapyramidal, et ayant ainsi l'hypothèse d'une fragilité du contrôle moteur associé à la pathologie schizophrénique.

Il est important de noter que chaque antipsychotique a un profil d'effets indésirables neurologiques qui lui est propre (57).

- Effets extrapyramidaux précoces

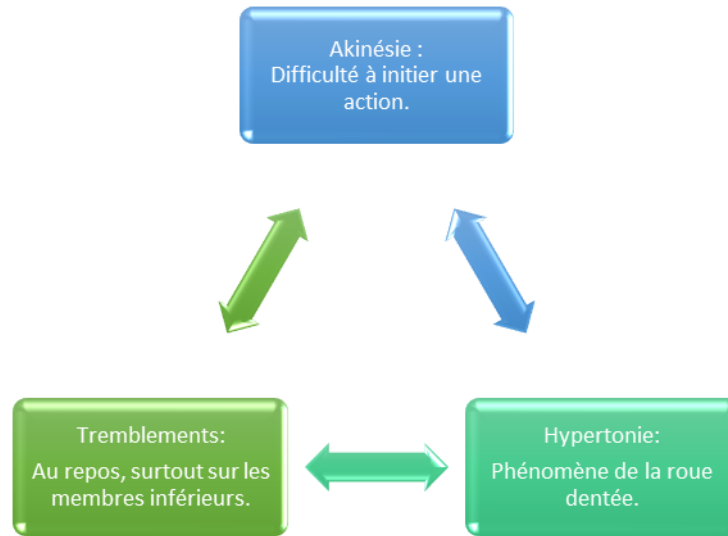
Ils surviennent en début de traitement, pour un taux d'occupation des récepteurs D2 de la voie nigrostriée supérieur à 80%. Ces effets extrapyramidaux sont dose dépendants.

On peut alors observer chez le patient :

- Des dyskinésies aiguës : qui se traduisent par des spasmes musculaires intermittents et le patient se retrouve dans des positions anormales. Ces contractures affectent

souvent l'extrémité céphalique. Elles sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone. Les symptômes sont d'autant plus fréquents que les sujets sont traités jeunes.

- Un syndrome parkinsonien : il se caractérise par une triade de symptômes.



Ce syndrome survient chez 10% des patients traités avec une phénothiazine aliphatique et chez 30% des patients traités par halopéridol, contre indiquant ainsi l'utilisation de ce dernier chez les patients parkinsoniens.

- L'akathisie : c'est l'incapacité de garder une position. Cela peut se traduire par une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs jusqu'à un piétinement forcé ou une impossibilité à rester assis. Sa prévalence peut atteindre 50% des patients traités. Ce phénomène, particulièrement déplaisant et déroutant, est à l'origine d'une mauvaise observance des traitements.

- Les effets extrapyramidaux tardifs

Ils surviennent généralement suite à une prise au long cours et à posologie élevée d'un traitement par neuroleptique conventionnel :

- Les dyskinésies tardives : ce sont des mouvements involontaires observés au niveau du visage mais aussi de la bouche et la langue. Ces mouvements peuvent générer des troubles de la déglutition et de la respiration. Ils régressent pendant les périodes de sommeil. Leur survenue s'expliquerait par un phénomène d'"up-regulation" : le blocage de la voie nigrostriée entraînerait une surexpression des récepteurs D2 et ceux-ci seraient beaucoup plus sensibles. La sévérité des symptômes et une mauvaise réponse au traitement sont des facteurs prédictifs de l'apparition ultérieure des dyskinésies tardives.
- Autres troubles moteurs : telles que des dystonies tardives

- L'épilepsie

Parmi les neuroleptiques conventionnels, la chlorpromazine est la molécule la plus susceptible d'abaisser le seuil épiléptogène.

ii - Effets indésirables métaboliques et endocriniens

- La prise de poids

Pour rappel, l'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30. Les mécanismes de prise de poids sous neuroleptiques sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés. Ils impliquent plusieurs hormones, peptides, neurotransmetteurs et récepteurs. Ainsi, l'hyperphagie pourrait être médiée par le blocage des récepteurs D2 au niveau de l'hypothalamus. Les récepteurs histaminergiques de type H1 seraient impliqués dans la sensation de satiété et la leptine, hormone anorexigène, pourrait voir sa sécrétion être modifiée par une prise de neuroleptiques. Tous ces facteurs favorisent donc la prise de poids chez les patients schizophrènes sous traitement antipsychotique. (58)

- Le diabète

Cette section sera traitée en partie III.

- Les dyslipidémies

On doit cet effet aux phénothiazines, notamment la chlorpromazine et la lévomépromazine. Elles sont responsables de la dérégulation du métabolisme lipidique et entraînent des hypertriglycémies et des hypercholestérolémies.

- L'hyperprolactinémie

La libération de prolactine est physiologiquement inhibée par la dopamine. Les antipsychotiques génèrent donc une hyperprolactinémie responsable d'une aménorrhée et d'une galactorrhée chez la femme mais aussi d'une gynécomastie chez l'homme (59).



Fig 49. Gynécomastie chez l'homme (XLIX).

Ce phénomène est dépendant de la molécule utilisée, de la posologie ainsi que de la durée du traitement.

L'association d'une contraception orale chez les femmes augmenterait le risque d'une galactorrhée.

L'hyperprolactinémie peut aussi être à l'origine d'une baisse de la libido et d'une augmentation de l'infertilité. Ces effets, très gênants pour les patients, sont à l'origine d'une mauvaise observance des traitements antipsychotiques incriminés.

iii - Effets indésirables neurovégétatifs

Ces effets sont généralement provoqués par les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques et sont dus aux effets anticholinergiques. Ils peuvent compromettre la bonne observance du traitement. Les principaux signes sont : une sécheresse buccale, de la constipation, des troubles de la miction, des troubles de l'accommodation accompagnés d'une mydriase avec un risque de fermeture de l'angle irido-cornéen.

Les neuroleptiques conventionnels sont donc contre indiqués chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie bénigne de la prostate.

L'action des neuroleptiques conventionnels sur les récepteurs α peut aussi être à l'origine de sédation et d'hypotension orthostatique.

iv - Effets indésirables psychiques et cognitifs

Le traitement antipsychotique peut être à l'origine de l'apparition d'un tableau dépressif ainsi que d'une forme d'apathie, d'asthénie et de découragement. L'anxiété peut aussi faire partie du tableau.

Au niveau de la cognition, on constate des effets néfastes sur la mémoire, l'attention et l'apprentissage sans que l'on puisse savoir exactement si seul le neuroleptique conventionnel en est la cause ou si la maladie peut elle-même agir sur ces fonctions malgré le traitement.

v - Allongement du Q.T.

La majorité des neuroleptiques sont à l'origine de l'allongement de l'espace Q.T.

L'espace Q.T. correspond à la dépolarisation et à la repolarisation ventriculaire. Les neuroleptiques en bloquant le canal potassique de type hERG, entraînent un allongement du temps de repolarisation favorisant ainsi la survenue de torsades de pointe qui peuvent entraîner des accidents cardiaques telles que des fibrillations ventriculaires, des syncopes ou la mort subite.

Ce risque peut être aggravé par l'âge, le sexe du patient, un allongement congénital du Q.T., l'hypokaliémie, la bradycardie et l'association avec d'autres médicaments allongeant eux-mêmes le Q.T. comme : les antidépresseurs imipraminiques, les antiarythmiques, les macrolides...

Les molécules les plus susceptibles de provoquer des torsades de pointe sont : la cyamémazine, la lévomépromazine, le sulpiride.

Des allongements du Q.T. peuvent survenir à la suite d'un traitement par Pimpampérone, Fluphénazine, loxapine et pipotiazine (57).

vi - Syndrome malin des neuroleptiques

Il a été décrit pour la première fois en 1960 par le Docteur Jean DELAY. C'est un phénomène rare (de 0,07% à 0,15%) mais extrêmement grave puisqu'il est létal dans 10 à 20% des cas. Il apparaît rapidement, dans les premières heures suivant l'instauration du traitement.

Ce syndrome se caractérise par :

- Une hyperthermie maligne
- Augmentation des CPK
- Rigidité musculaire

- Délires et troubles de la conscience
- Tachycardie, tachypnée
- Augmentation de la tension artérielle
- Acidose métabolique
- Insuffisance rénale
- Hyperleucocytose

Les facteurs aggravants sont : le sexe (les hommes sont plus touchés), l'âge (le syndrome est plus grave chez les patients de moins de 40 ans), le mode d'administration du neuroleptique (voie parentérale), la précocité du traitement. Il est alors impératif d'arrêter le traitement antipsychotique, cette mesure peut s'accompagner de l'injection d'un agoniste dopaminergique : la bromocriptine (60 mg/jour) ou d'un myorelaxant, le Dantrolène (2,5 mg/kg).

La cause de ce syndrome serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux.

La réintroduction du traitement est très problématique et nécessite une surveillance étroite (60).

C - Réponse thérapeutique apportée aux effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.

Les neuroleptiques entraînant de nombreux effets indésirables, il est important de les corriger au plus vite afin d'améliorer l'observance du traitement (61).

Ainsi, les prescriptions d'antipsychotiques sont souvent accompagnées de :

- Les anticholinergiques

On les utilise pour soulager les dyskinésies aiguës, le syndrome parkinsonien, les dyskinésies tardives quand ces phénomènes surviennent et qu'il est impossible ni de diminuer les posologies ni de switcher la molécule. Les anticholinergiques ne doivent pas être utilisés de manière préventive, il faut attendre que les symptômes surviennent pour mettre en place le traitement.

On retrouve en autres :

- ARTANE® : trihexyphenidyle (4 à 8 mg/j)
- AKINETON® : bipéridène (4 à 15 mg/j)
- PARKINANE® : trihexyphenidyle (2 à 10mg/j)
- LEPTICUR® : tropatepine (5 à 30 mg/j)

Leur instauration doit être progressive et le traitement ne doit pas être arrêté brutalement. Les spécialités ARTANE® et LEPTICUR® sont disponibles sous forme injectable et peuvent être utilisées lors de crises. Le relais sera ensuite fait par voie orale. La mise en place de ces traitements doit être évaluée avec rigueur car ils génèrent eux-mêmes de nombreux effets indésirables de type atropinique : bouche sèche, constipation, mydriase, élévation de la pression intra oculaire. Ces effets peuvent eux-mêmes être traités par la co-prescription de correcteurs de l'hyposialie comme l'ARTISIAL® qui est un substitut salivaire ou encore le SULFARLEM® : anétholtrithione ainsi que l'ajout d'un laxatif doux comme le macrogol.

- Bétabloquants

Ils sont prescrits en cas d'akathisie notamment le propranolol (de 40 à 120 mg/j).

- Benzodiazépines

Elles sont généralement retrouvées dans les prescriptions médicales destinées aux patients schizophrènes pour prendre en charge les angoisses liées à la pathologie mais aussi l'anxiété liée à certains neuroleptiques. Enfin, elles ont aussi un intérêt dans le traitement de l'akinésie tardive. Les plus utilisées sont le lorazépam, l'alprazolam et le clonazépam.

La prescription de benzodiazépines doit être faite sous étroite surveillance à cause du risque de dépendance qu'elles entraînent.

- Antispastiques

Le Lioresal : BACLOFENE® trouve un intérêt dans le traitement des dystonies quant au Dantrolène : DANTRIUM®, il est indiqué dans le traitement des hyperthermies malignes dues aux neuroleptiques (cette utilisation pourtant courante ne possède pas d'AMM).

Le Diazépam : VALIUM® est une benzodiazépine qui peut aussi être utilisée pour son action antispastique (62).

- Mesures hygiéno-diététiques

Le syndrome métabolique affectant particulièrement les patients schizophrènes traités - ou non - par antipsychotiques, il est capital de surveiller régulièrement l'IMC du patient. D'abord avant la mise en place du traitement puis de réévaluer l'indice tous les trois mois. Une augmentation de 5% de la masse corporelle doit faire envisager au praticien un changement de molécule. Les bilans lipidiques et glucidiques doivent être effectués avant l'instauration du traitement puis après trois mois de traitement et une fois par an. Le patient peut aussi se voir proposer une consultation avec une diététicienne. Il conviendra également de prendre en charge les comorbidités fréquentes telles que le tabagisme, la consommation de cannabis et d'alcool... (63)

Enfin on peut ajouter à ces mesures la pratique d'une activité physique, non seulement pour limiter le risque de survenue d'un syndrome métabolique mais aussi pour favoriser le lien social mis à mal par la maladie.

Ces activités peuvent être proposées dans le cadre d'associations de patients et doivent toujours être adaptées à l'état de santé du patient.

6 - Réponse et tolérance aux neuroleptiques conventionnels.

A - Echelle d'évaluation de l'efficacité d'un traitement antipsychotique.

i - score PANSS.

Le « positive and negative syndrome scale » ou score PANSS est une échelle de diagnostic qui évalue les symptômes psychopathologiques chez un patient schizophrène. Il est rédigé sous la forme d'un questionnaire de trente items : sept pour la composante positive, sept pour la composante négative et seize d'ordre général. Les trente items sont cotés de 1 à 7 soit un score de 7 à 49 pour les symptômes positifs et négatifs et un score de 16 à 112 pour la psychopathologie générale (plus le score est haut plus les symptômes sont extrêmes). Le test est effectué en 45 minutes et il est analysé par le psychiatre.

ii - score BPRS (« brief psychiatric rating scale » ou échelle de notation psychiatrique brève) (64) (65).

L'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique est destinée à évaluer la mesure des changements symptomatiques des patients suivis en psychiatrie. Elle présente un fort intérêt dans la recherche pharmacologique et psychosociale notamment pour évaluer l'efficacité d'un traitement. La BPRS-E est spécifiquement destinée aux patients schizophrènes. Le test est divisé en dix-huit items, chacun noté par un score de 1 à 6 (de « absent » à « extrêmement important »). Les thèmes abordés vont de l'anxiété au comportement hallucinatoire.

iii - Critères d'amélioration.

Ces deux échelles ont pour vocation de déterminer le pourcentage de patients améliorés et de patients aggravés suite à la mise en place du traitement. On estime que la réponse au traitement est favorable lorsque l'on mesure une diminution de 50% du score BPRS ou du score PANSS. L'efficacité d'un traitement antipsychotique ne doit pas être la seule préoccupation du psychiatre, en effet il est important d'ajouter à l'efficacité, la notion d'efficience permettant ainsi de voir la prise en charge globale du patient. (66) (67)

L'efficience vise donc à :

- La réduction des symptômes, c'est-à-dire la réduction de l'intensité de la pathologie,
- La disparition des critères diagnostiques ou la rémission symptomatique,
- L'amélioration du fonctionnement psychosocial,
- L'amélioration de la qualité de vie.

Ainsi donc le traitement pharmacologique n'est plus le seul à être évalué, il est estimé au même titre que la prise en charge psychosociale, la thérapie cognitivo-comportementale...

B - Efficacité des neuroleptiques conventionnels.

On ne peut réduire les neuroleptiques à une seule fonction, tous les neuroleptiques n'ont pas la même action et cela y compris pour deux molécules appartenant à la même famille. De plus, un même médicament peut avoir des effets différents selon la posologie à laquelle il est administré.

L'effet sédatif est la capacité du médicament à réduire l'angoisse, l'agressivité ou la suractivité mentale. C'est cet effet que l'on recherche en période de crise. On peut parler ici d'effet curatif.

L'effet incisif est la diminution de la qualité et de la quantité des productions délirantes. Il se manifeste en second lieu (après plusieurs semaines de traitement) et est intimement lié à l'observance du traitement. Ici, c'est plutôt l'effet préventif qui est recherché.

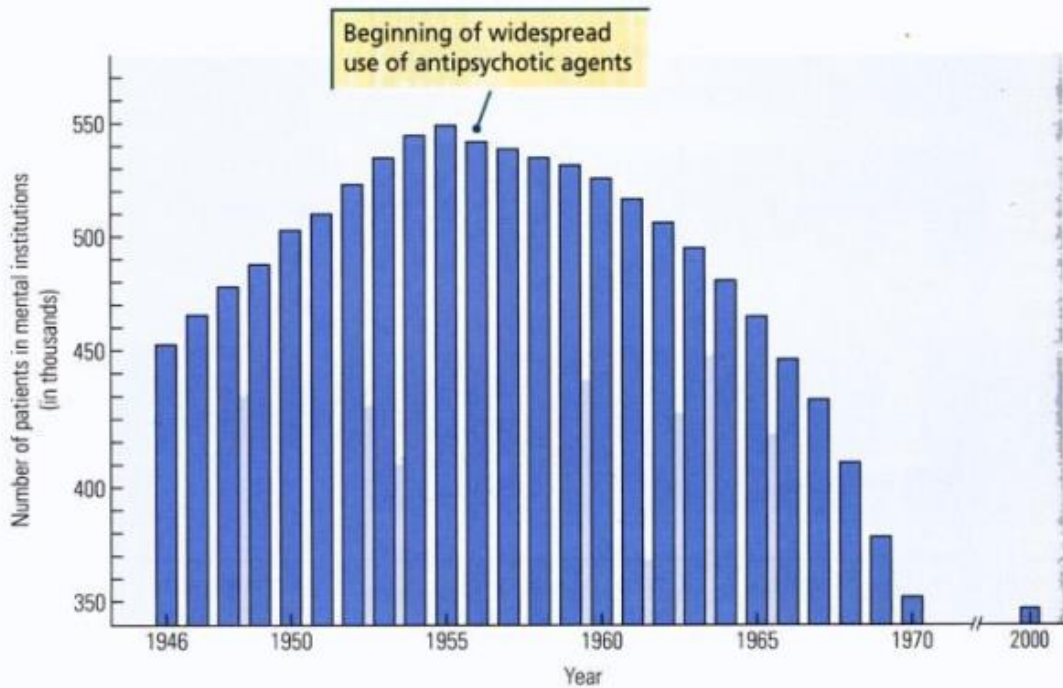


Fig 50. Hospitalisation des patients schizophrènes aux Etats-Unis depuis 1946 (L).

L'utilisation des neuroleptiques, et particulièrement de la chlorpromazine, a permis une diminution constante du nombre d'hospitalisations des patients schizophrènes depuis 1956. Les premiers essais réalisés ont démontré la supériorité d'action de la chlorpromazine par rapport au placebo pour un traitement à court et long terme. L'arrêt du traitement n'était pas imputable à sa non efficacité mais à la mauvaise tolérance de la molécule. Dans ces études, 75% des patients sous Largactil® montraient une rémission complète de la maladie contre 23% des patients sous placebo. Seuls 8% des patients sous chlorpromazine ont vu leur état s'aggraver contre 50% des patients sous placebo. Enfin, six mois plus tard, le taux de rechute s'élevait à 18% pour le premier groupe contre 52% pour le second.

Des études récentes ont aussi démontré que l'utilisation des neuroleptiques de première génération dans la prise en charge des crises aiguës pouvait se faire à dose modérée plutôt qu'à haute dose et sans perte d'efficacité. Cette nouvelle perspective permet de s'affranchir d'une majeure partie des effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.

Pour terminer, ces études ont permis de comprendre l'intérêt de la poursuite du traitement (par l'effet incisif des molécules). En effet, 60 à 70% des patients rechutent dans l'année et ce taux monte à 90% au bout de 2 ans alors qu'il est réduit à 30% en cas de poursuite du traitement (68).

C - Grossesse et neuroleptiques.

En 2005, à la maternité de Port Royal, une étude (69) s'est penchée sur la prescription des neuroleptiques pendant la grossesse. Vingt-neuf femmes sous neuroleptiques ont été incluses. L'âge moyen de la grossesse chez ces femmes était de 33,8 ans, treize patientes sont tabagiques, cinq sont toxicomanes et cinq alcoolodépendantes. Quatorze patientes ont dû être hospitalisées durant leur grossesse pour motif psychiatrique et dix patientes ont vu leur état s'aggraver ce qui porte à croire que la période gestationnelle est plutôt défavorable à la santé mentale.

Concernant la prise médicamenteuse, il a été constaté que ces patientes prennent plus de médicaments que les autres futures mères (au minimum un par jour et pour seulement six

d'entre elles). Le traitement antipsychotique repose sur la prescription de neuroleptiques de première génération dans la quasi-totalité des cas.

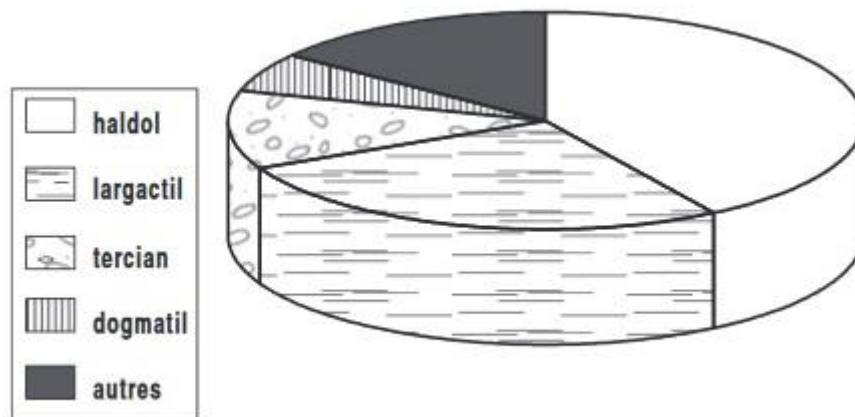


Fig 51. Prescription des neuroleptiques pendant la grossesse (LI).

Le LARGACTIL[®] et le HALDOL[®] représentent 67% des prescriptions. Ce sont les plus recommandés, car plus anciens ils représentent une plus grande sécurité d'utilisation. Par ailleurs, les recommandations américaines sont en faveur de l'utilisation de l'Haldol[®] car il constitue un faible risque pour l'enfant à naître. Les antipsychotiques de seconde génération ne sont pas recommandés car il n'y a pas assez de recul. De plus, les recommandations françaises conseillent une monothérapie afin de réduire le nombre de médicaments durant la grossesse. Cependant, dans la plupart des cas, le neuroleptique est associé à d'autres psychotropes : des benzodiazépines (TRANXENE[®], LEXOMIL[®], XANAX[®]...), des antidépresseurs (ANAFRANIL[®], ZOLOFT[®]...), des hypnotiques (THERALENE[®], IMOVANE[®]...) avec de nouveau une préférence pour les molécules anciennes.

Dans la plupart des cas, il est recommandé d'éviter les formes injectables qui en provoquant des modifications tensionnelles maternelles, pourraient induire une hypoxie fœtale. L'utilisation des formes retard n'est donc pas conseillée.

Pour cinq des patientes, le traitement a dû être augmenté durant la grossesse ce qui tend à démontrer l'aggravation de la maladie durant cette période.

En conclusion, le traitement de la future mère schizophrène doit être basé sur des neuroleptiques de première génération administrés par voie orale. En cas d'échec, il sera préférable de rester sur la même molécule en augmentant les doses plutôt que de switcher le traitement. La prise en charge thérapeutique doit toujours avoir pour objectif une diminution du nombre de spécialités prescrites. Enfin, la bromocriptine s'opposant à l'action pharmacologique des neuroleptiques, son utilisation est contre-indiquée chez les mères souhaitant un allaitement artificiel (69).

D - Utilisation des neuroleptiques à doses élevées.

Ces dernières années, la pratique a permis de constater que de très fortes doses d'antipsychotiques pouvaient se montrer efficaces sur une sous-population de patients, cependant cela ne représente pas la majorité des cas. L'idée était que de fortes doses d'anti-dopaminergiques permettaient d'augmenter le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques et donc d'accroître l'effet pharmacologique de la molécule. L'imagerie fonctionnelle en PET-Scan n'a pas permis de confirmer cette hypothèse. Il suffit de 4mg

d'haloperidol pour saturer 80% des récepteurs dopaminergiques chez les patients répondeurs or, chez les patients qui ne répondaient pas au traitement, ce taux d'occupation était aussi de l'ordre de 80%. Ce n'est donc pas la proportion de récepteurs occupés qui détermine si un patient sera ou non résistant au traitement. Dans le cas d'une résistance il est alors inutile voire même dangereux d'augmenter le dosage car alors on exposerait le patient à des effets indésirables plus lourds, particulièrement au niveau neurologique.

L'allongement de l'espace QT après un traitement neuroleptique à haut dosage est également une préoccupation des services de pharmacovigilance. Le pimozide a été rendu responsable d'une vingtaine de décès par fibrillation ventriculaire. Cependant si ces patients recevaient bien une forte dose il faut aussi prendre en compte le fait que la plupart d'entre eux présentaient déjà des antécédents cardio-vasculaires.

Ainsi donc l'utilisation des neuroleptiques de première génération à fortes doses ne semble pas avoir d'impact sur la sécurité clinique du produit, mais il n'en reste pas moins qu'elle ne permet pas non plus une meilleure réponse thérapeutique.

Dans certains cas, une augmentation de posologie peut être envisagée, par exemple lors d'urgences psychiatriques, lorsqu'un épisode psychopathologique aigu survient et qu'il est accompagné de troubles du comportement, d'angoisses ou des violences et si l'utilisation des benzodiazépines est contre-indiquée, il est possible d'administrer au patient une forte dose de neuroleptiques de première génération en intra-musculaire au patient, afin de le séder, mais toujours sous surveillance médicale (70).

E - Intérêt des formes retard.

C'est aux Etats-Unis qu'est né, dans les années 60 l'intérêt pour les formes dites « retard ». La fluphénazine a été la première molécule retenue en vue d'un développement d'un traitement à action prolongée. A l'époque, le souhait était d'avoir un traitement plus efficace que par voie orale. Le choix s'est porté sur la fluphénazine car elle avait l'avantage de présenter une fonction alcool (-OH) facilement estérifiable. L'estérification permet la transformation de la molécule en formulation retard.

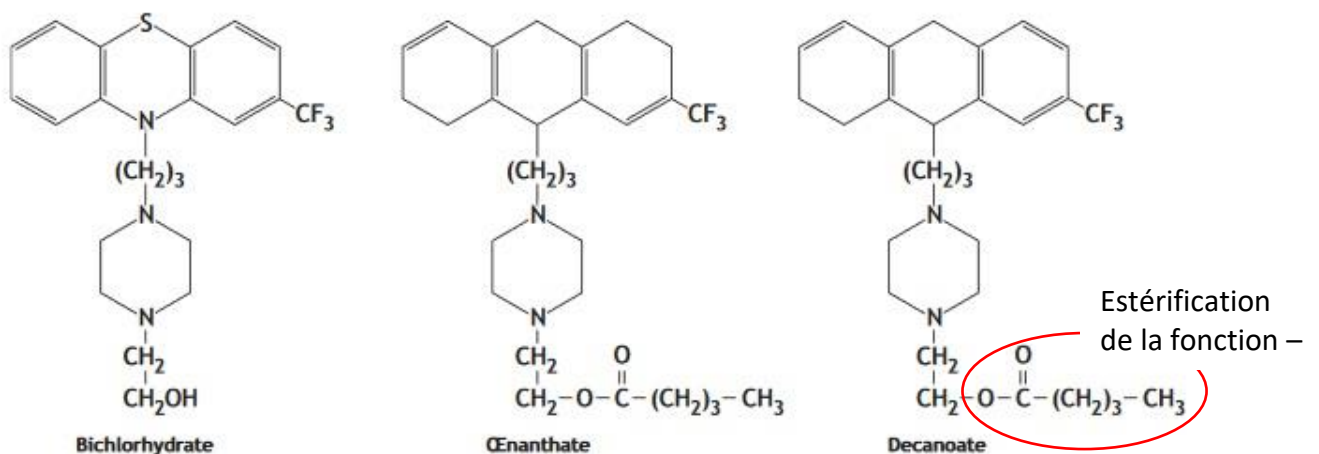


Fig 52. Estérification de la fluphénazine (LII).

C'est d'abord la forme cénanthate de la fluphénazine qui a été testée sur 147 patients avec une durée de traitement allant de 2 semaines à 6 mois. Sur ces 147 patients, 40 ont montré une amélioration sur quelques symptômes majeurs, 68 ont été améliorés sur plusieurs symptômes majeurs mais leur état a continué de nécessiter une hospitalisation, 22 sont entrés en rémission totale et 17 n'ont pas présenté d'amélioration.

Si cette forme ne permettait donc pas d'obtenir plus de réponse positive au traitement, elle présentait cependant l'avantage d'améliorer l'observance et donc d'entretenir une rémission plus longue de la pathologie.

Aujourd'hui ces formes retard sont utilisées pour leur simplicité (une injection effectuée à fréquence régulière, par un professionnel de santé) et pour la durée de leur effet.

Ils sont particulièrement recommandés chez les patients présentant un fort taux de rechute suite à une mauvaise observance (71).

III- Les antipsychotiques atypiques

1 - La Clozapine, chef de file des antipsychotiques atypiques

A - Histoire de la molécule

En 1957, on découvre les propriétés antidépresseuses de l'imipramine, c'est le premier antidépresseur tricyclique. Son action porte principalement sur l'inhibition de la recapture présynaptique de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine. À la suite de cette découverte, les laboratoires Wander lancent un programme de recherche sur les propriétés antidépresseuses des dérivés tricycliques. En 1959, une nouvelle molécule tricyclique est synthétisée : la Clozapine. Les premiers essais sur la molécule montrent que celle-ci ne présente pas d'effets antidépresseurs cependant elle présente une nature antipsychotique indéniable. Contrairement aux autres antipsychotiques déjà sur le marché (LARGACTIL®, HALDOL®), elle ne génère pas d'effets extrapyramidaux. La molécule tombe alors quelques années dans l'oubli (72).

C'est dans les années 70 qu'elle est de nouveau expérimentée. Si son mode d'action est toujours inconnu, on constate cependant que son activité antipsychotique est forte et permet donc la prise en charge des patients résistants aux traitements « classiques ». Cette particularité couplée à l'absence d'effets extrapyramidaux en fait donc un antipsychotique singulier et pour le distinguer, il sera classé comme « antipsychotique atypique » en opposition aux « neuroleptiques classiques » ou « antipsychotiques conventionnels ».

A cette époque, la molécule est particulièrement utilisée dans les pays scandinaves et c'est d'ailleurs en Finlande que seize cas d'agranulocytose sous Clozapine ont été répertoriés. À la suite du décès de huit patients, l'utilisation de la Clozapine n'est plus recommandée en première intention. Les prescriptions s'effondrent en Europe jusqu'à la publication de Kane en 1988 (73) qui a permis un regain d'intérêt pour la Clozapine. L'étude qu'il mène démontre que 30% des patients traités par Clozapine pour une schizophrénie résistante sont améliorés contre 4% pour les patients sous Chlorpromazine (LARGACTIL®). Suite à ces résultats, la Clozapine obtient une autorisation de mise sur le marché par la FDA en 1990 et la France lui accorde l'AMM en 1991. Cependant, afin d'éviter tout risque d'agranulocytose, cette autorisation est soumise à de nombreuses conditions.

B - Structure de la molécule :

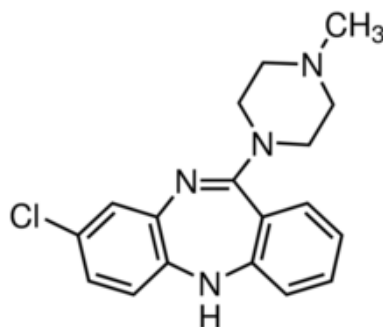


Fig 53 : structure de la clozapine (LIII).

La Clozapine appartient à la famille des dibenzodiazépines et possède une structure tricyclique. Cette famille est proche de celle des phénothiazines. On retrouve également dans ce groupe l'Olanzapine, la Quétiapine ainsi qu'un antipsychotique de première génération : la Loxapine. Les dibenzodiazépines ont l'avantage de présenter en plus des effets incisifs très marqués, une forte efficacité sur la symptomatologie négative de la maladie. Elles génèrent également de forts effets sédatifs ce qui explique leur utilisation en cas d'urgence (Loxapine injectable).

C - Particularité du mécanisme d'action de la Clozapine : LEPONEX®

Le mécanisme d'action de la Clozapine est singulier, en effet, comme les antipsychotiques de première génération elle présente une affinité pour les récepteurs dopaminergiques centraux auprès desquels elle agit comme un antagoniste. Sa première spécificité réside dans le fait qu'elle n'agit pas de la même façon sur les récepteurs d'une même famille. La seconde particularité est que la Clozapine est également capable d'interagir avec le système sérotoninergique, lui conférant ainsi des propriétés mixtes.

Contrairement aux neuroleptiques de première génération (voir partie II) la Clozapine possède une affinité moins marquée pour les récepteurs de type D2 (le taux d'occupation est de l'ordre de 40% contre 80% pour le LARGACTIL®).

De même, l'affinité de la molécule pour les récepteurs D3 est moins nette. L'antagonisme D2-D3 est donc moins important avec la Clozapine. Cependant elle se montre efficace dans le traitement des formes résistantes de la maladie. Si l'on s'intéresse maintenant aux récepteurs D1 et D4, on constate que la Clozapine présente une forte affinité pour eux. En étudiant les valeurs de la constante d'affinité on observe que l'antagonisme pour les récepteurs D4 est dix fois supérieur à l'antagonisme D2.

Récepteurs	D1	D2	D3	D4	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3
Ki	266	[53-343]	269	26,3	123,7	[5 35 – 10,63]	9,44	241

Fig 54 : Valeurs des Ki de la Clozapine (en nM/l) (LIV).

Les récepteurs D4 sont principalement situés au niveau limbique et au niveau cortical, or ces zones sont impliquées dans la survenue des symptômes positifs. L'hypothèse a donc été faite que ce sont les récepteurs qui seraient responsables des formes résistantes de schizophrénie.

Les récepteurs D1 sont retrouvés eux aussi au niveau mésocortical et au niveau mésolimbique. De plus, les récepteurs D1 ont une affinité beaucoup plus forte pour la dopamine que les récepteurs D2 ce qui tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle la Clozapine est efficace sur les schizophrénies résistantes grâce, entre autre, à sa forte affinité pour les récepteurs D1-D4.

La Clozapine possède également une affinité prononcée pour les récepteurs sérotoninergiques notamment le 5HT2A (Ki compris entre 5,35 et 10,63 nM/l). Le taux d'occupation des récepteurs 5HT2A par la Clozapine oscille entre 84 et 94% entraînant ainsi un blocage important de l'activité sérotoninergique au niveau cérébral. La valeur du Ki est également faible pour les récepteurs 5HT1A, 5HT3, 5HT6.

Il est également important de savoir que les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques sont intimement liés au niveau cérébral et qu'ils interagissent l'un avec l'autre.

Lorsque de la Clozapine est libérée dans la zone nigrostriée, elle vient se fixer sur les récepteurs de type 5HT2 mais épargne les récepteurs D2 permettant ainsi un fonctionnement normal du système dopaminergique dans cette zone. C'est cette absence d'antagonisme qui permet de ne pas avoir de syndrome extrapyramidal avec le LEPONEX®.

Dans la zone tubéro-infundibulaire on constate le même antagonisme fonctionnel entre la dopamine et la sérotonine et de nouveau la Clozapine épargne les récepteurs D2, la libération de la dopamine dans l'infundibulum permet une maîtrise de la sécrétion de prolactine. C'est pourquoi on ne retrouve pas le phénomène d'hyperprolactinémie chez les schizophrènes traités par LEPONEX®.

Dans la voie mésocorticale, on retrouve une grande quantité de récepteurs 5HT2 et une faible quantité de D2. De plus, la libération de dopamine chez le patient schizophrène est diminuée dans cette zone, la Clozapine en se fixant préférentiellement sur les récepteurs sérotoninergiques et en épargnant les récepteurs D2 permet de ne pas aggraver les symptômes déficitaires de la maladie contrairement à d'autres neuroleptiques de première génération.

Enfin, au niveau mésolimbique, on retrouve une majorité de récepteurs de type 5HT3. Leur activation stimule la transmission dopaminergique. La Clozapine entraîne donc un blocage des 5HT3 ce qui permet une diminution de la transmission dopaminergique dans cette zone aboutissant à une diminution des symptômes positifs de la maladie.

Enfin, la Clozapine interagit avec le système noradrénergique par un antagonisme sur les récepteurs de type α_1 , c'est ce qui explique les effets cardiovasculaires du LEPONEX® (hypotension, vertige, tachycardie réflexe...) et avec le système muscarinique (action antagoniste des récepteurs M4) entraînant ainsi l'hypersalivation des patients.

D - Pharmacocinétique de la Clozapine :

La Clozapine est administrée par voie orale et elle est absorbée par le tractus gastro-intestinal. Il est possible d'écraser les comprimés et de les ajouter à une faible quantité d'eau afin d'obtenir une suspension buvable (74). La molécule subit un premier passage hépatique important et la biodisponibilité de la molécule est d'environ 50 à 60%. La Clozapine se lie fortement aux protéines plasmatiques.

L'absorption intestinale se fait rapidement et le pic plasmatique est atteint en deux heures en moyenne. Le temps de demi vie est d'environ douze heures. L'état d'équilibre est atteint en 7 à 10 jours. Cependant, l'effet antipsychotique ne sera observé qu'au bout de quelques semaines voire plusieurs mois. La Clozapine est métabolisée par le cytochrome P450, CYP1A2. Son élimination se fait à part égale entre la voie biliaire et la voie urinaire.

E - Efficacité de la Clozapine par Serdar et al (75) :

En 2000, l'équipe de Serdar a mené une étude afin de comparer l'efficacité de la clozapine en comparaison aux neuroleptiques conventionnels. L'objectif était également d'évaluer les taux de sérotonine et de ses métabolites dans le plasma afin d'apprécier l'impact de la Clozapine sur le métabolisme de la sérotonine.

Groupe	Age moyen	Dose/j moyenne	Score d'impulsivité moyen	[5HT] Plasmatique moyenne	[5-HIAA] Plasmatique moyenne	Turnover 5HT moyen
Contrôle	36	∅	∅	5,8	9,5	1,7
Clozapine	36	360mg	3,8	5,8	12,5	2,9
NLC	40	600mg	7,1	3,9	8,9	2,3

Fig 55 : Résultats de l'étude de Serdar (LV).

L'étude incluait 46 patients répondant aux critères du DSM IV, 20 traités par Clozapine, 26 par NeuroLeptiques Conventionnels (NLC) et 24 personnes dans le groupe contrôle (les personnes de ce groupe sont saines et ont été choisies au sein de l'équipe soignante). Ont été mesurés :

- La concentration plasmatique de sérotonine.
- La concentration plasmatique de 5-HIAA (métabolite de la sérotonine).
- Le renouvellement de la sérotonine.
- L'impulsivité des patients grâce au score COCCARO (allant de 0 à 10, 0 pour l'absence d'impulsivité, 10 pour des impulsions criminelles et des actes violents).

Les taux de sérotonine et de 5-HIAA ont été mesurés sur un échantillon de sang total par chromatographie liquide haute performance et le renouvellement calculé selon la formule suivante :

$$\frac{[5 - HIAA]}{[5 - HT]}$$

Les résultats démontrent que les patients schizophrènes traités par clozapine ou neuroleptiques conventionnels présentent un score d'impulsivité plus important que les patients du groupe contrôle. Cependant, ce score est moins important chez les patients sous Clozapine.

Les taux de sérotonine et de 5HIAA sont plus importants chez les patients traités par Clozapine. Le renouvellement en sérotonine est aussi plus important. Ces résultats

démontrent une plus grande efficacité de la Clozapine dans la prise en charge thérapeutique du patient schizophrène, mais aussi l'implication du système sérotoninergique dans la survenue et le traitement de la maladie.

F - Formes disponibles et conditions de prescription (76).

- Formes disponibles :

- LEPONEX® 100 mg, comprimés sécables.
- LEPONEX® 25 mg, comprimés sécables.

Pour ces deux spécialités il existe un générique.

- Conditions de prescription :

En raison du risque grave d'agranulocytose l'utilisation de LEPONEX® et de ses génériques est limitée aux patients :

-Atteints de schizophrénie ne répondant pas ou intolérants aux antipsychotiques de première intention

-Atteints d'une maladie de Parkinson et présentant des troubles psychotiques après échec d'un traitement de première intention

-Présentant avant initiation du traitement une formule leucocytaire normale, c'est-à-dire $> 3.5 \times 10^9$ leucocytes par litre de sang et un taux de polynucléaires neutrophiles $\geq 2 \times 10^9$ /l de sang

-Chez lesquels des numérations de la formule sanguine peuvent être régulièrement effectuées (une fois par semaine les 18 premières semaines puis toutes les quatre semaines durant toute la durée du traitement et une dernière numération doit être effectuée quatre semaines après l'arrêt du traitement).

Le LEPONEX® et ses génériques sont soumis à une prescription médicale restreinte, avec une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie et en gériatrie. Le renouvellement est effectué par les spécialistes en neurologie, psychiatrie et gériatrie. Le médecin doit inscrire sur l'ordonnance la date à laquelle la formule leucocytaire a été réalisée et que celle-ci est normale. Enfin il tient à jour un carnet de suivi mis à la disposition du pharmacien. Il convient de rappeler au patient les risques liés à un traitement par Clozapine. Toute fièvre, angine, état pseudo-grippal doivent amener le patient à consulter le médecin dans l'immédiat.

- Posologie :

Elle est individuelle et il faudra toujours rechercher la dose minimale efficace. L'instauration du traitement se fait à 12,5mg le premier jour puis 25mg une à deux fois le second jour. Si la tolérance est bonne, la dose peut être augmentée par palier de 25 à 50mg pour atteindre un maximum de 300mg/jour sur deux à trois semaines. En fonction de la réponse au traitement, la dose journalière pourra de nouveau être augmentée par palier de 100mg une fois par semaine. La posologie moyenne se situe aux alentours de 450mg/jour et ne doit jamais dépasser 900mg/jour. L'arrêt du traitement se fait progressivement sur deux semaines. Cependant, si cet arrêt doit être effectué en urgence (agranulocytose) celui-ci devra être réalisé sous contrôle médical stricte afin d'éviter tout risque de sevrage.

2 - Bases pharmacologiques du mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques.

A - La sérotonine : structure, métabolisme et fonctions biologiques.

La sérotonine ou 5-Hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine de la famille des indolamines. Elle possède une double fonction : hormonale au niveau périphérique et un rôle de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central.

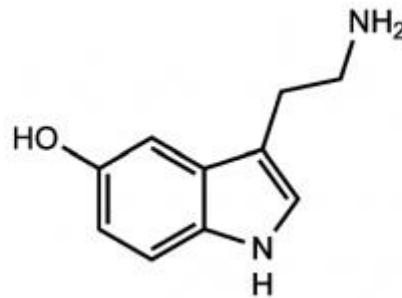


Fig 56 : Structure de la sérotonine (LVI).

Métabolisme et catabolisme :

Elle est produite en majeure partie par les cellules entérochromaffines de l'intestin et dans une plus faible mesure par les neurones, à partir du tryptophane.

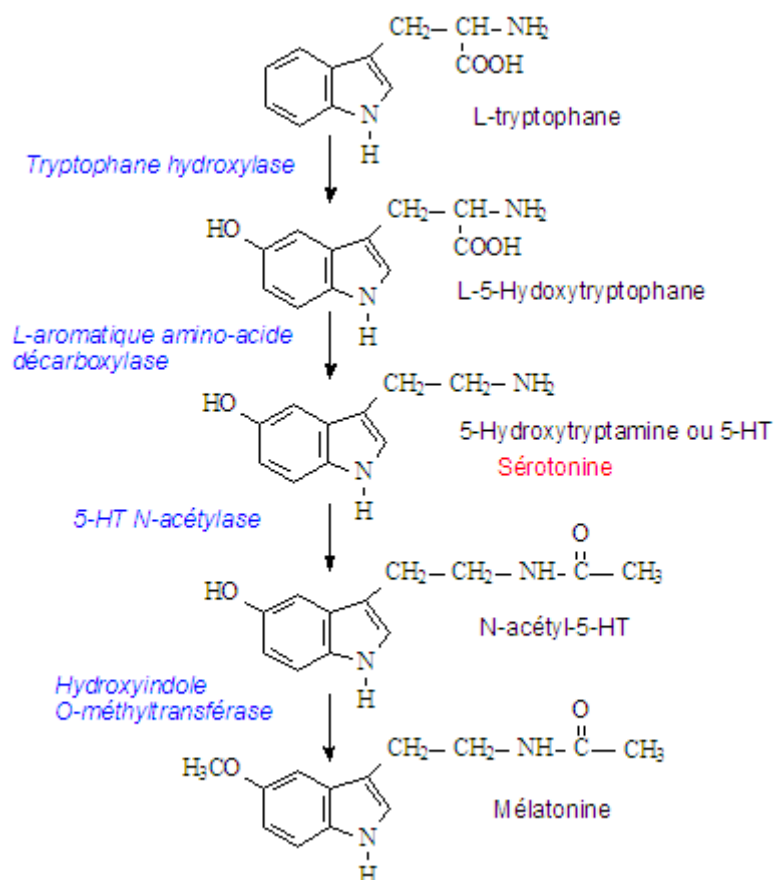


Fig 57 : synthèse et catabolisme de la sérotonine (LVII).

Une fois synthétisée, la sérotonine est stockée dans des vésicules au niveau de l'extrémité synaptique du neurone. Lorsqu'un potentiel d'action est émis, les vésicules fusionnent et la sérotonine est libérée par exocytose au niveau de la fente synaptique. Elle pourra alors suivre quatre voies :

Fixation aux récepteurs sérotoninergiques post synaptiques.

Fixation aux récepteurs sérotoninergiques pré-synaptiques.

Recapture par les neurones via le transporteur membranaire de type SERT.

Dégradation par la monoamine oxydase.

Fonctions biologiques :

Les rôles physiologiques de la sérotonine sont multiples. On la retrouve impliquée dans :

La régulation du cycle veille/sommeil.

La transmission et le contrôle de la douleur.

La thermorégulation.

Le contrôle de l'activité motrice.

Le développement embryonnaire.

Le contrôle de l'agressivité

Le contrôle de l'humeur

B - Récepteurs et voies sérotoninergiques (77) (78).

C'est dans les années 90 que l'on suspecte la Clozapine d'interagir avec les récepteurs sérotoninergiques lui conférant ainsi une activité dite « atypique ».

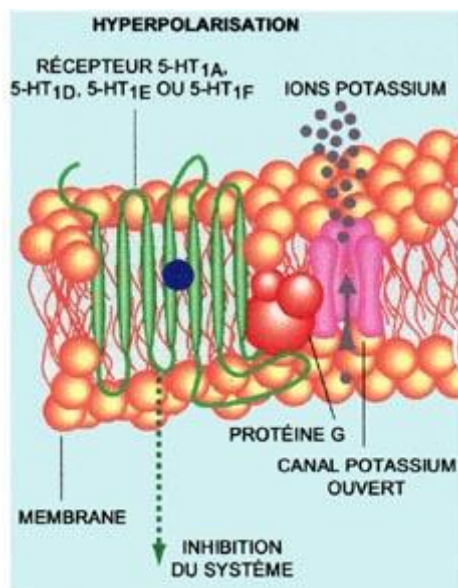


Fig 58 : structure des récepteurs à la sérotonine, de type 5HT1 a,d,e,f (LVIII).

Il existe 7 types de récepteurs sérotoninergiques de 5HT1 à 5HT7, ils sont divisés en différents sous-types pour aboutir à un nombre final de 14 récepteurs. Les différentes variantes sont notées de A à F pour le sous-type 1 et de A à C pour le sous-type 2. La majorité des récepteurs sont situés au niveau post-synaptique, à la surface des cellules cibles sauf pour les récepteurs 5HT1_a et 5HT2_b qui sont très présents au niveau pré-synaptique. Les récepteurs les plus impliqués dans la pathologie schizophrénique sont les 5HT1_a 5HT2_a et 5HT2_c.

Une étude de 1999 de Soares et Innis a permis de comparer la densité des récepteurs sérotoninergiques dans les différentes parties du cerveau. Il en est ressorti que l'on observe chez les patients schizophrènes une diminution du nombre de récepteurs 5HT_{2a} et 5HT_{2c} au niveau du cortex frontal comparativement au groupe témoin et une augmentation de la densité des récepteurs 5HT_{1a} au niveau du cortex préfrontal et temporal.

- Les récepteurs 5HT_{1a} :

On les retrouve au niveau des noyaux du raphé, dans le cortex préfrontal et dans le noyau accumbens. Ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions telles que l'agressivité, la mémoire, l'impulsivité, l'anxiété...

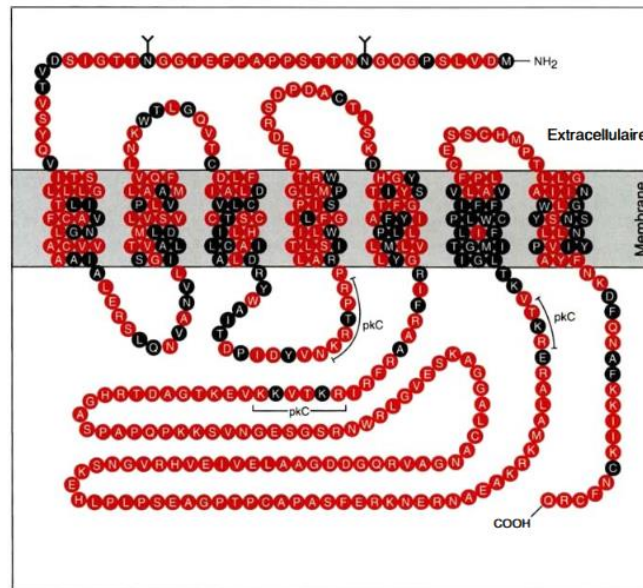


Fig 59 : Structure du récepteur de type 5HT_{1a} (LIX).

- Les récepteurs 5HT_{2a} :

C'est en observant l'action de la Clozapine que l'on a appris beaucoup sur ces récepteurs. Ils se situent dans le cortex préfrontal sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux. Ils sont couplés à un canal potassique et leur affinité pour la sérotonine est inférieure à celle des récepteurs de type 5HT₁. Ils sont impliqués dans les phénomènes d'addiction, d'anxiété, d'imagination, de mémoire... Il existe un polymorphisme au niveau de ces récepteurs et celui-ci expliquerait la différence de réponse au traitement d'un individu à l'autre face à la même molécule. (79)

- Les récepteurs 5HT_{2c} :

On les retrouve dans l'aire tegmentale ventrale, dans la voie mésolimbique et dans la voie nigrostriée. Ils se situent à proximité des voies dopaminergiques et sont impliqués dans la survenue des symptômes de la maladie.

- Les voies sérotoninergiques (80) :

On retrouve les terminaisons des neurones sérotoninergiques au niveau des noyaux du raphé, dans la substance grise. Ils innervent le bulbe rachidien, la moelle épinière, le cervelet, le locus niger, le striatum... La transmission sérotoninergique intervient donc dans les fonctions motrices, cognitives et affectives.

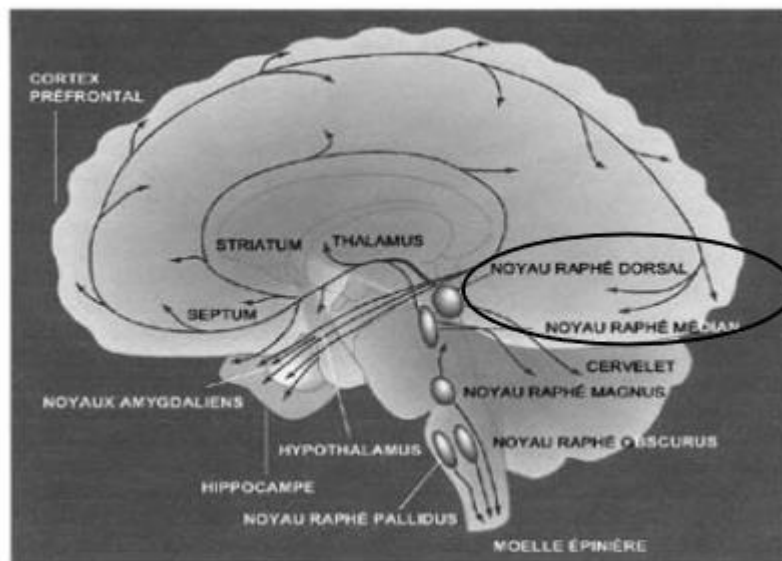


Fig 60 : Les différentes voies sérotoninergiques (LX).

C - Récepteurs sérotoninergiques et activité antipsychotique.

En 1989, Meltzer suggère une nouvelle classification des antipsychotiques. Il propose de les diviser en deux groupes : les antipsychotiques typiques ou neuroleptiques de première génération et les antipsychotiques atypiques ou neuroleptiques de seconde génération. Pour déterminer à quel groupe appartient la molécule, il faut évaluer son taux d'occupation des récepteurs 5HT2 par rapport à celui des récepteurs D2. Les antipsychotiques de première génération sont ceux dont le rapport est inférieur à 1 (car ils occupent plus les récepteurs D2 que les récepteurs 5HT2). Les antipsychotiques de seconde génération présentent un rapport supérieur à 1 (car ils occupent plus les récepteurs 5HT2 que les récepteurs D2). De plus, ils ont la particularité de bloquer simultanément les récepteurs sérotoninergiques et les récepteurs dopaminergiques.

Il faut d'abord comprendre que l'action d'un Antipsychotique de Seconde Génération (ASG) n'est pas l'action d'un antipsychotique de première génération (APG) additionné à celle d'un antagoniste sérotoninergique. Le blocage simultané des récepteurs D2 et 5HT2 offre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de la schizophrénie. Il faut savoir que la libération de dopamine est médiée par la libération de sérotonine et que cette libération est variable d'une zone du cerveau à l'autre. Elle dépend de la densité et de la répartition des récepteurs au sein de ces zones. Le côté atypique de ces molécules présente un double avantage : non seulement le blocage des récepteurs D2 permet une diminution des symptômes positifs de la maladie et le blocage des récepteurs 5HT2 entraîne une diminution des symptômes négatifs mais en plus, la synergie d'action permet de s'affranchir d'une majeure partie des effets indésirables de type neurologique.

- Contrôle de la libération de dopamine par la sérotonine au niveau nigrostrié.

Dans cette zone, les neurones sérotoninergiques du raphé se projettent sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques de la substance noire. La sérotonine libérée se fixe sur les récepteurs 5HT_{2a} post-synaptique des neurones dopaminergiques inhibant ainsi la libération de dopamine. La libération de sérotonine agit donc comme un frein sur la production de dopamine dans cette zone. Lorsque l'on introduit un antagoniste de type antipsychotique atypique, le blocage des récepteurs 5HT_{2a} augmente la sécrétion de dopamine. Cette dopamine ainsi libérée entre en compétition avec le neuroleptique atypique et inverse le blocage des récepteurs D2 dans la voie nigrostriée ce qui conduit à l'absence de syndrome extrapyramidal et de dyskinésie tardive.

- Contrôle de la libération de dopamine par la sérotonine au niveau mésocortical.

Dans cette voie ce sont les récepteurs D2 qui prédominent. Ils sont beaucoup plus nombreux que les récepteurs 5HT₂. On observe donc ici une forte activité anti 5HT₂ couplée à une libération de dopamine. L'antagonisme D2 est alors peu marqué. La libération de dopamine dans cette partie du cerveau va permettre une diminution des symptômes négatifs de la maladie ce qui n'était pas permis avec les neuroleptiques de première génération.

- Contrôle de la libération de dopamine par la sérotonine dans la voie tubéro-infundibulaire.

Physiologiquement, la dopamine inhibe la sécrétion de prolactine et la sérotonine la stimule. En bloquant les récepteurs D2, les neuroleptiques conventionnels stimulent la sécrétion de prolactine et induisent une hyperprolactinémie. Lorsque l'on introduit un neuroleptique atypique on observe une inhibition des récepteurs 5HT₂ et D2 de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la production de prolactine. Ce phénomène atténue donc l'hyperprolactinémie due au blocage D2.

- Contrôle de la libération de dopamine par la sérotonine au niveau de la voie mésolimbique.

Comme dans les autres zones du cerveau, la sérotonine inhibe la libération de dopamine, cependant l'antagonisme 5HT_{2a} des neuroleptiques atypiques n'est pas suffisamment puissant pour influencer sur le blocage des récepteurs D2 de cette voie. Le neuroleptique conserve donc toute son action sur les symptômes positifs de la maladie.

En résumé, les antipsychotiques atypiques permettent de ne garder que les avantages des neuroleptiques classiques et d'en éviter la majorité des inconvénients.

Blocage des récepteurs D2 au niveau mésolimbique et diminution des symptômes positifs

Libération de dopamine au niveau mésocortical et amélioration des symptômes négatifs

Libération de dopamine au niveau tubéro-infundibulaire et diminution de la sécrétion de prolactine

Libération de dopamine au niveau de la voie nigrostriée et diminution du syndrome extrapyramidal et des dyskinésies (81).

- Affinité des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs D2, D4 et 5HT (82).

	5HT1a	5HT2a	5HT2c	D2	D4
Clozapine	123,7	5,35-10,63	9,44	53-343	26,3
Amisulpride	>10.000	8.304	>10.000	1,3	2369
Olanzapine	2282	2,40-3,73	10,02-17,7	34-53	14-31
Quétiapine	394	265	1184	429,7	1771
Risperdone	422	0,17-0,59	12-49,5	0,45-5,7	4,66-18
Palipéridone	616	0,71-1,9	48	0,7-9,4	54,3
Aripiprazole	5,59	8,7-35	22,4	1,64-4,4	514->10.000

Fig 61 : valeur des Ki (en nM/l) des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques (LXI).

Lorsque l'on se penche sur le Ki des molécules, on constate que la Clozapine et l'Olanzapine présentent une forte affinité pour les récepteurs 5HT2 et D2 mais aussi pour les récepteurs de type D4 (voir figure 57). Ces récepteurs prédominent au niveau limbique et au niveau mésocortical. L'antagonisme de type D4 pourrait expliquer la supériorité de l'efficacité de ces deux molécules dans la prise en charge de la schizophrénie résistante. La supériorité d'action des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels pourrait donc être expliquée par le blocage des récepteurs 5HT2 et D2 mais aussi par une action antagoniste sur les récepteurs D4.

- Taux d'occupation des récepteurs D2 en présence d'antipsychotiques atypiques.

Dans la seconde partie, il avait été développé que les neuroleptiques de première génération étaient efficaces à partir de 80% d'occupation des récepteurs D2 et qu'à ces taux, on voyait également apparaître des symptômes extrapyramidaux ainsi que des dyskinésies. Si l'on s'intéresse au taux d'occupation des récepteurs D2 sous antipsychotiques atypiques, on constate que l'on ne dépasse jamais 80% de récepteurs occupés ce qui explique l'absence de ces effets indésirables (sauf pour les patients sous Risperidone et Amisulpride qui peuvent dans de rares cas développer ces effets indésirables).

	Taux d'occupation des récepteurs D2 (%)
Clozapine	20-67 %
Amisulpride	14-85 %
Olanzapine	60-80 %
Quétiapine	< 30 %
Risperidone	60-80 %
Aripiprazole	NC

Fig 62 : Taux d'occupation des récepteurs D2 (LXII).

3 - Les différents antipsychotiques atypiques

A - La famille des tricycliques

Les dibenzodiazépines (Olanzapine et Clozapine) et les dibenzo-oxazépines (Loxapine) ont une structure tricyclique proche de celles des phénothiazines. Le noyau heptagonal est accolé à deux cycles benzéniques et il possède une chaîne latérale plus ou moins longue. Elles ont pour caractéristiques communes de présenter des effets incisifs très marqués, de forts effets sédatifs et une action intéressante sur les symptômes négatifs.

La Clozapine : voir III/1/a

Olanzapine : ZYPREXA®

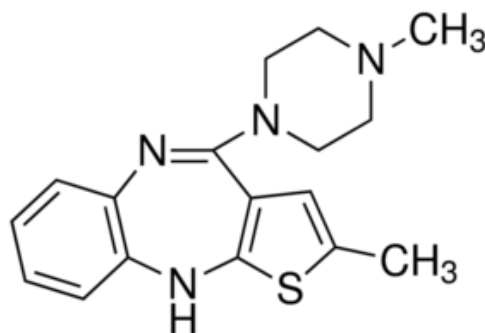


Fig 63 : Structure chimique de l'Olanzapine (LXIII).

Formes disponibles :

Comprimés pelliculés : 5mg, 7,5mg, 10mg.

Comprimés orodispersibles : 5mg, 10mg, 15mg, 20mg.

Poudre pour solution injectable : 10mg.

Posologie :

La dose initiale recommandée est de 10mg/jour en une seule prise. Au bout de 24 heures, la posologie peut être augmentée à 15mg puis 20mg quotidiennement.

La forme orodispersible doit être placée dans la bouche immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée en raison du caractère très friable du comprimé.

Par voie injectable, la dose recommandée est de 10mg/jour en une seule prise et ne peut excéder 20mg. Cette voie n'est pas adaptée pour un traitement au long cours et ne doit jamais dépasser trois jours consécutifs.

Pharmacocinétique :

Il existe une bioéquivalence parfaite entre la forme « comprimé enrobé » et la forme « VELOTAB » (orodispersible). L'Olanzapine est bien absorbée par voie orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 5 à 8 heures.

La demi-vie d'élimination est sensiblement augmentée chez les sujets non-fumeurs (environ 8 heures).

ZYPADHERA® : c'est la forme retard de l'Olanzapine, disponible à 210mg, 300mg et 405mg. Il se présente sous forme de poudre pour solution injectable à libération prolongée. Il ne peut servir d'initiation de traitement et est indiqué dans le maintien de traitement de la schizophrénie chez les adultes préalablement stabilisés par un traitement à base d'Olanzapine par voie orale.

En terme d'équivalence, un patient stabilisé avec 10mg d'Olanzapine per os par jour se verra injecter une dose de 405mg toutes les quatre semaines, un patient stabilisé avec 20mg par jour recevra quant à lui une injection de 300mg de ZYPADHERA® toutes les deux semaines.

L'injection se fait en intramusculaire stricte dans un établissement de santé afin de surveiller le patient durant les trois heures qui suivent l'administration pour s'assurer qu'il n'y a pas de signe de surdosage.

Quétiapine : XEROQUEL®

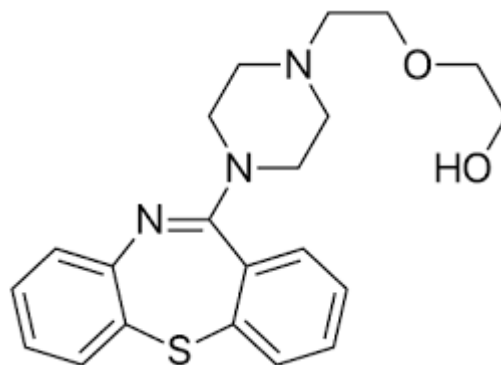


Fig 64 : Structure chimique de la Quétiapine (LXIV).

Forme disponible :

Comprimés pelliculés à libération prolongée : 50mg, 300mg, 400mg.

Indications :

Le XEROQUEL® est une molécule à large spectre qui peut être indiquée dans le traitement de la schizophrénie mais également dans la prise en charge des épisodes maniaques chez le patient bipolaire et aussi comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs.

Posologie :

Pour la prise en charge des patients schizophrènes le schéma d'instauration est de 300mg au jour 1 puis de 600mg à partir du jour 2. La dose quotidienne recommandée est de 600mg/jour et elle peut être augmentée à 800mg. L'administration se fait en deux prises quotidiennes et doit être effectuée au plus tard une heure avant les repas.

Pharmacocinétique :

Le taux sérique maximal est atteint deux heures après l'administration, la biodisponibilité est bonne (de l'ordre de 70%), l'état d'équilibre sous Quétiapine est rapidement atteint (en 2 à 3 jours).

B - La famille des benzisoxazoles

Risperidone : RISPERDAL®

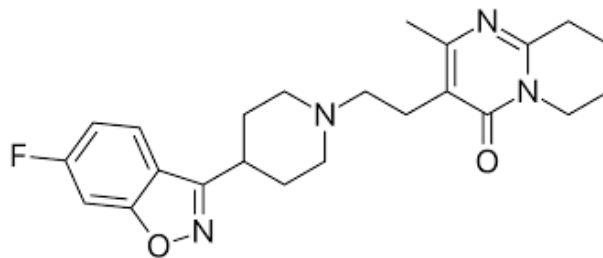


Fig 65 : Structure chimique de la Risperidone (LXV).

Formes disponibles :

Comprimés pelliculés : 1mg, 2mg, 4mg.

Comprimés orodispersibles : 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg.

Solution buvable à 1mg/ml

Posologie :

Le traitement doit débuter par une prise de 2mg le premier jour, elle peut être augmentée à 4mg le second jour. Ce dosage reste inchangé si le patient se montre répondeur au traitement. Cependant il peut être augmenté à 6mg voire 10mg/jour en vue d'obtenir l'état d'équilibre.

Pharmacocinétique :

Il existe une bioéquivalence entre les trois formes présentées ci-dessus. La biodisponibilité de la molécule est bonne (de l'ordre de 70%) et l'absorption n'est pas influencée par l'alimentation ce qui permet de prendre le traitement pendant ou en dehors des repas.

La Risperidone est également disponible sous forme retard :

RISPERDAL CONSTA® LP : 25mg/2ml, 37,5mg/2ml, 50mg/2ml.

Il est indiqué dans le traitement d'entretien des patients schizophrènes préalablement stabilisés par RISPERDAL® per os.

Posologie :

Le traitement doit être initié à 25mg en intramusculaire stricte tous les 14 jours. En entretien, cette dose pourra être augmentée à 37,5 mg puis 50mg tous les 14 jours avec des paliers de 28 jours.

Palipéridone : XEPLION®, TREVICTA®

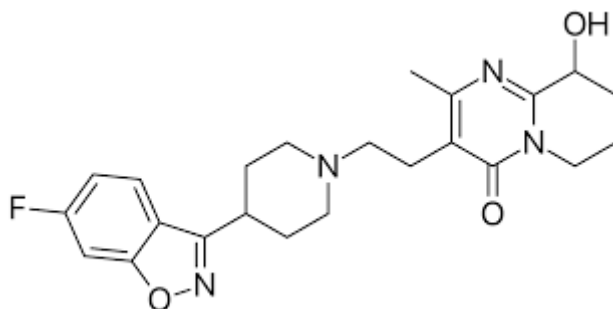


Fig 66 : Structure chimique de la Palipéridone (LXVI).

Formes disponibles :

- XEPLION®, suspension injectable à libération prolongée à 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg.
- TREVICTA®, suspension injectable à libération prolongée à 175mg, 263mg, 350mg, 525mg.

Posologie :

L'instauration du traitement par XEPLION® se fait avec une injection de 150mg au premier jour puis une injection de 100mg au huitième jour. La troisième dose doit être administrée un mois après la seconde. La posologie d'entretien est généralement de 75mg mais peut aller jusqu'à 150mg en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance du patient. Le traitement par XEPLION® fait suite à un traitement par RISPERDAL CONSTA®.

Le TREVICTA® peut être instauré chez les patients traités par XEPLION® depuis au moins quatre mois et répondant de manière positive au traitement. Il est administré par voie intramusculaire une fois par trimestre.

Les équivalences sont les suivantes :

Dose de Risperidone injectable permettant la stabilisation du patient	Dose de XEPLION® à administrer	Dose de TREVICTA à administrer en initiation
25mg toutes les 2 semaines	5 mg par mois	175mg
37,5mg toutes les 2 semaines	75mg par mois	263mg
50mg toutes les 2 semaines	100mg par mois	350mg

Fig 67 : Equivalence des doses entre Risperidone et Palipéridone (LXVII).

C – La famille des benzamides substitués

Amisulpride : SOLIAN®

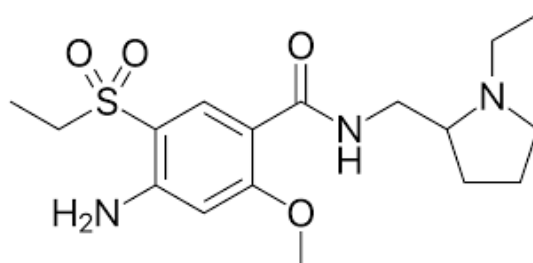


Fig 68 : Structure chimique de l'Amisulpride (LXVIII).

Formes disponibles :

Comprimés pelliculés sécables : 100mg, 200mg, 400mg.

Solution buvable : 100mg/ml.

Solution injectable : 200mg/4ml.

Posologie :

Per os, le traitement doit être initié à 400mg/jour et peut ensuite être augmenté par palier de 200mg jusqu'à 800mg quotidiennement. La dose maximale ne devra pas dépasser 1200mg/jour. Au-delà de 400mg l'administration doit se faire en deux prises quotidiennes.

En cas d'épisode psychotique aigu il est possible d'utiliser la voie intramusculaire. La dose maximale sera alors de 400mg et l'injection se fait sous surveillance médicale. Le traitement doit être le plus court possible et le relais se fera ensuite avec une forme orale.

4 - L'Aripiprazole, vers un antipsychotique de troisième génération ?

Aripiprazole : ABILIFY®

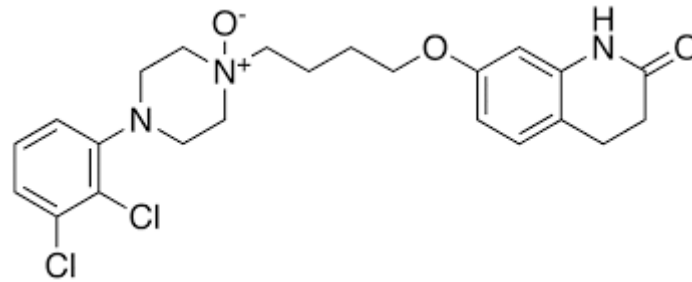


Fig 69 : Structure chimique de l'Aripiprazole (LXIX).

Formes disponibles :

Comprimés pelliculés : 5mg, 10mg, 15mg.

Comprimés orodispersibles : 10mg, 15mg.

Solution buvable 1mg/ml.

Solution injectable 7,5mg/ml (non disponible en ville).

ABILIFY MAINTENA® solution injectable à libération prolongée : 300mg, 400mg.

Posologie :

Per os, l'initiation du traitement se fait à 10mg et la posologie d'entretien recommandée est de 15mg/jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30mg.

Chez l'adolescent (schizophrénie à début précoce) le traitement est initié avec la solution buvable à la dose de 2mg/jour. La posologie maximale recommandée est de 10mg/jour.

La forme injectable (à 7,5mg/ml) est indiquée pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes. C'est un traitement de courte durée qui se fait à l'hôpital et qui doit être arrêté et remplacé par une forme orale de l'ABILIFY® dès que possible.

Pharmacocinétique :

L'Aripiprazole possède une très bonne biodisponibilité (87%) et son absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments. Le pic plasmatique est atteint en 3 à 5 heures par voie orale. Sa demi-vie d'élimination est longue (75 heures) et la posologie doit être adaptée chez les personnes âgées.

A - Principe des agonistes partiels.

Quand un ligand s'associe à son récepteur, la réponse qui émane de cette association dépend de l'activité intrinsèque (notée α) du ligand. Généralement les concentrations de ligand qui permettent l'obtention d'une réponse sont inférieures à la microMole (Mm/l) et s'approchent de la nanoMole (nM/l).

Dans certains cas, la fixation du ligand au récepteur peut ne générer aucune réponse décelable (dans l'état actuel de science). Le ligand est alors un antagoniste neutre au récepteur et l'activité intrinsèque est nulle ($\alpha = 0$). Par exemple, la molécule UH232 est un agoniste neutre aux récepteurs dopaminergiques D2.

A contrario, un agoniste complet est une molécule qui permet d'obtenir la réponse maximale que le système biologique peut exprimer.

Certains récepteurs à sept domaines transmembranaires et couplés à une protéine G sont dotés d'une activité intrinsèque. C'est-à-dire que même en l'absence d'une molécule agoniste, ils miment l'activité qu'ils auraient en présence de cet agoniste, en ayant les mêmes effets mais avec une intensité moindre. Par conséquent, les antagonistes de ces récepteurs induisent des réponses opposées à celles qui seraient observées en présence d'un agoniste. Ces agents ne peuvent donc plus être considérés comme « antagonistes » puisqu'ils n'entraînent pas d'activité neutre. Ils sont donc en réalité des agonistes inverses. Trois types d'activités ont été décrites ci-dessus mais il existe également des agonistes partiels. Ce sont des ligands dont l'action sur les récepteurs sera non neutre, non complète et non inverse. La force d'activité de ces molécules peut varier de « presque agoniste » (on parle alors d'agoniste partiel, très peu partiel) à « presque antagoniste » (on parle ici d'agoniste partiel, très partiel).

B - Mode d'action de l'Aripiprazole.

L'Aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs de type D2. Les symptômes positifs de la schizophrénie sont liés à une stimulation excessive des récepteurs D2 par la dopamine, au niveau mésolimbique. L'Aripiprazole en tant qu'agoniste partiel va réduire les conséquences de cette sur-stimulation dopaminergique sans pour autant l'annihiler ni l'inverser.

On ne passe donc plus d'un extrême à l'autre, on « calme le jeu », on « baisse le feu sans installer un froid cruel ». Pour évaluer l'action de l'Aripiprazole, on peut étudier les taux d'AMP cyclique. L'AMP cyclique est un messenger cellulaire formé à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase. Cette adénylate cyclase peut être inhibée ou activée par la protéine G qui est couplée au récepteur (de type D2 dans ce cas) (voir II-2-C).

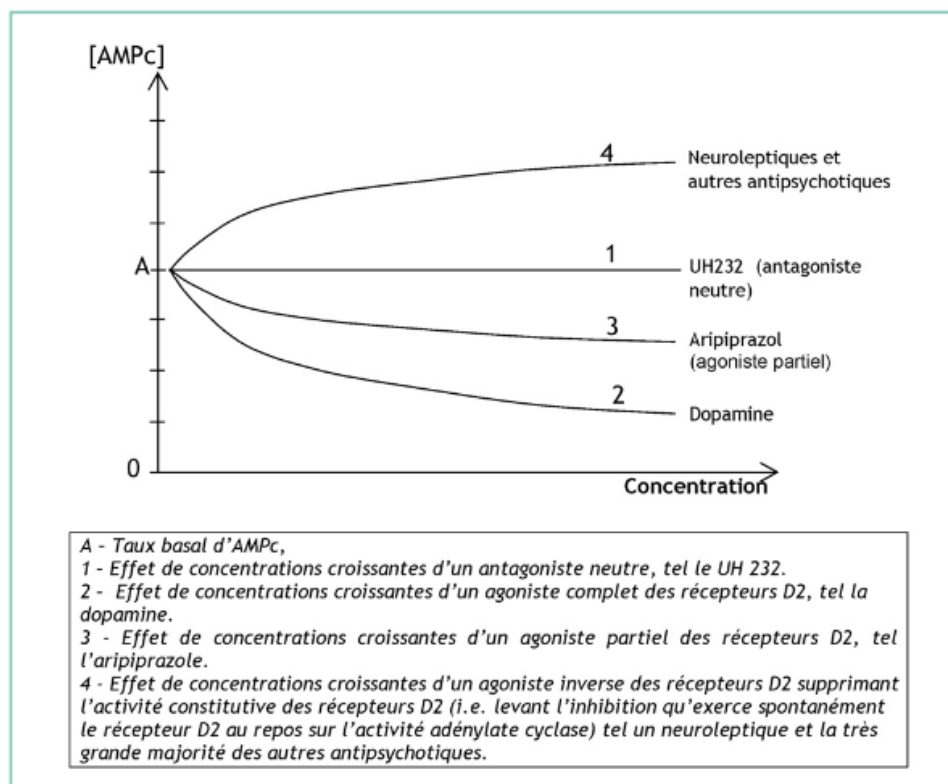


Fig 70 : Effet de concentrations croissantes de différents ligands des récepteurs D2 sur les taux d'AMPc (LXX).

On pourrait croire en toute logique que les effets anti-productifs des agonistes partiels sont moins importants que lorsque l'on utilise un agoniste inverse des récepteurs D2. Cependant, il ne faut pas oublier que les neurones dopaminergiques possèdent également des auto-récepteurs de type D2 et D3 au niveau pré-synaptique. Ces auto-récepteurs sont stimulés par la dopamine libérée dans la fente synaptique. Lorsque l'activité électrique du neurone est intense, la stimulation des auto-récepteurs engendre une hyperpolarisation de la membrane neuronale empêchant la naissance d'un potentiel d'action. Cela permet la réduction de l'activité électrique neuronale.

Les agonistes inverses des récepteurs D2 et D3 vont eux faire flamber cette réaction électrique, tandis que les agonistes complets vont l'éteindre.

L'avantage des agonistes partiels est qu'ils vont pouvoir atténuer cette réaction sans pour autant l'inhiber. On observera donc *in fine* une diminution de la synthèse et de la libération de dopamine.

Les agonistes partiels vont donc :

- Réduire l'activité électrique des neurones dopaminergiques (par action sur les récepteurs pré-synaptiques).
- Diminuer la synthèse et la libération de dopamine (par action sur les récepteurs pré-synaptiques).
- Limiter la survenue des symptômes positifs en empêchant la sur-stimulation dopaminergique (par action sur les récepteurs post-synaptiques) (83) (84).

C - Efficacité de la molécule et choix du dosage (85).

En 2013, l'équipe du Professeur Llorca s'est penchée sur l'efficacité de l'Aripiprazole en fonction de la dose administrée. Dans les recommandations il est conseillé d'utiliser des doses moyennes quotidiennes de 15 à 20mg pour stabiliser le patient.

Pour mener leur étude, ils ont préalablement recensé tous les essais cliniques publiés sur PUBMED et EMBASE et ont sélectionné les études randomisées, contrôlées et réalisées en double aveugle. Ils ont distingué les études en fonction de leur durée :

Les études à très court terme (inférieures à une semaine).

Les études à court terme (de 1 à 12 semaines).

Les études à moyen et long terme (supérieures à 12 semaines).

L'Aripiprazole était comparée à l'Olanzapine, l'Halopéridol ou un placebo et l'efficacité du traitement était évaluée grâce à l'échelle PANSS.

Pour les traitements à très court terme, la dose d'Aripiprazole associée à un effet significatif est de 9,75mg. Pour le traitement de l'agitation, une dose comprise entre 1 et 15mg se montre toujours plus efficace que le placebo.

Pour les traitements à court terme, l'Aripiprazole est plus efficace que le placebo pour des doses quotidiennes allant de 10 à 30mg. L'emploi de doses faibles (2 à 5mg) ne permet pas de voir de différence du score PANSS chez un patient sous placebo ou sous Aripiprazole.

Pour les traitements à moyen et long terme, l'étude a mis en évidence que le délai de rechute était plus long sous Aripiprazole que sous placebo pour des doses de 15mg/jour. De plus, l'Aripiprazole (à 19,3mg/jour) versus Olanzapine (à 16,7mg/jour) se montrent aussi efficace l'un que l'autre mais une fois la semaine 26 passée, les patients traités par Olanzapine montrent une prise de poids significativement supérieure.

L'Aripiprazole est donc efficace dès 10mg/jour pour la prise en charge de l'agitation lors des phénomènes de décompensation et dès 15mg/jour pour la stabilisation du patient schizophrène. La tolérance de la molécule est bonne pour des doses allant jusqu'à 30mg/jour.

Aujourd'hui l'Aripiprazole est le seul agoniste partiel D2 sur le marché, d'autres molécules sont en développement comme le Brexpiprazole ou la Cariprazine. Le développement du Bifeprunox à quant à lui était interrompu.

5 - Effets indésirables des antipsychotiques atypiques (82).

A - Les troubles métaboliques.

On parle de syndrome métabolique lorsque l'on observe la survenue de trois des cinq critères suivants chez un patient :

- Périmètre abdominal ≥ 102 cm chez l'homme et 88cm chez la femme.
- Triglycéridémie à jeun ≥ 150 mg/dl
- HDL – cholestérol < 40 mg/dl chez l'homme et 50mg/dl chez la femme.
- Pression artérielle $\geq 130/\geq 85$ mm Hg ou patient sous anti-hypertenseur.
- Glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl.

- La prise de poids :

Tout comme avec les neuroleptiques de première génération on observe une prise de poids chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. Elle résulte d'une augmentation des apports caloriques. Cela peut s'expliquer par l'action antagoniste H1 qu'ils présentent. Les antagonistes histaminergiques de type 1 ont une influence sur la régulation du poids ainsi que sur la sensation de satiété.

La sérotonine est elle aussi impliquée dans ces phénomènes. Le blocage des récepteurs 5HT2a perturbe la régulation centrale de l'appétit, conduit à une diminution de la recapture du glucose au niveau des muscles squelettiques et à une stimulation de la production de glucose et de cortisol par le foie.

L'utilisation de la Clozapine induit une prise de poids moyenne comprise entre 4 et 11kg. L'Olanzapine entraîne une prise de poids pouvant aller jusqu'à 12kg. La Risperidone est la molécule qui pose le moins de problème avec une augmentation pondérale comprise entre 2 et 3kg en moyenne.

De manière générale, on estime que plus des trois quarts des patients subissent une augmentation de poids supérieure à 10% de leur poids corporel total initial et pour un tiers d'entre eux cette augmentation monte à 20%.

- Le diabète :

La Clozapine et l'Olanzapine sont les molécules qui induisent le plus de troubles glucidiques. On constate que 71% des patients sous Olanzapine présentent un hyperinsulinisme contre 4,5% dans la population générale.

Ce risque diabétogène s'explique de différentes façons :

L'antagonisme de type H1 réduit la sensation de satiété, ce qui conduit à l'hyperphagie et donc une augmentation du risque de survenue de la maladie.

Les antipsychotiques atypiques induisent une résistance périphérique à l'insuline associée à une sécrétion accrue d'insuline.

L'antagonisme des récepteurs M3 altérerait elle aussi la sécrétion d'insuline et diminuerait la capacité des cellules β du pancréas à répondre à une hyperglycémie.

L'antagonisme 5HT_{2a} inhibe la recapture du glucose par les muscles squelettiques.

L'augmentation des taux de leptine (induite par la prise de poids suite à la prise d'APA) favoriserait elle aussi l'insulino-résistance.

Ce risque étant élevé, la prévention doit être importante. Il convient de rechercher systématiquement des troubles du métabolisme glucidique avant d'instaurer un traitement par Clozapine, Olanzapine et Quétiapine. Cela se fait généralement grâce à une épreuve de type hyperglycémie provoquée orale. Une fois le traitement mis en place, il est important de continuer cette surveillance glycémique.

- Les dyslipidémies :

Les dibenzodiazépines sont associées à des risques de troubles lipidiques. La prise de Clozapine augmente le risque d'hypertriglycéridémie mais pas d'hypercholestérolémie. Il en est de même pour l'Olanzapine. Les mécanismes de survenue de dyslipidémie sont mal connus mais l'hyperphagie pourrait en être l'une des causes.

De même que pour le diabète, il convient de rechercher au préalable les troubles du métabolisme lipidique avant d'initier le traitement.

B - Les troubles cardiaques

L'Olanzapine, la Risperidone et la Clozapine sont responsables d'un allongement de l'intervalle QT. L'allongement de cet intervalle expose à un risque de torsade de pointe qui peut aboutir à une fibrillation ventriculaire exposant le patient à un risque de mort subite. On définit l'intervalle QT comme étant l'intervalle qui sépare le début de la dépolarisation à la fin de la repolarisation. Il est estimé en millisecondes (ms). Il est plus long chez la femme que chez l'homme et peut varier au cours de la journée. Le seuil pathologique est franchi lorsque l'on observe un allongement ≥ 450 ms chez l'homme et 460ms chez la femme.

Dans le tableau ci-dessous on retrouve les prolongations de l'espace QT en fonction des différents antipsychotiques atypiques utilisés.

	Prolongation du QT	Prolongation du QT en ms	Cas déclarés de torsades de pointe
Quétiapine	+++	-2 à +19,7ms	++
Risperidone	++	+2 à +11,6ms	+
Clozapine	++	+10ms	+
Palipéridone	0	+1,7 à +3,7ms	NR
Amisulpride	+	-5,9ms	++
Olanzapine	+	-4,5 à +8,4ms	NR
Aripiprazole	0	-4 à -3,5ms	NR

Fig 71 : Allongement de l'espace QT en fonction des différents ASG (LXXI).

Ce risque est également accru par l'existence d'une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente : le syndrome du QT long congénital. C'est pourquoi il conviendra de réaliser un électrocardiogramme avant la mise en place d'un traitement par antipsychotique. La Kaliémie devra également être surveillée étroitement et les antipsychotiques atypiques ne pourront être prescrits avec d'autres molécules allongeant l'espace QT.

C – Récapitulatif des effets indésirables des antipsychotiques atypiques et fréquence de survenue.

	Clozapine	Olanzapine	Paliperidone	Quétiapine	Risperidone	Aripiprazole
Akathisie	(+)	(+)	(+)	(+)	+	++
Syndrome Parkinsonien	0	(+)	++	(+)	++	+
Dyskinésie	0	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Epilepsie	++	+	(+)	∅	(+)	(+)
Prise de poids	+++	+++	++	++	++	(+)
Dyslipidémie	+++	+++	+	++	+	(+)
Hyperglycémie	+++	+++	++	++	++	0
Hyperprolactinémie	+	++	+++	(+)	+++	0
Constipation	+++	++	++	+	++	0
Hypotension artérielle	(+)	(+)	++	++	++	+
Agranulocytose	+	(+)	(+)	(+)	(+)	0
Sédation	+++	++	+	++	+	0
Syndr. Malin des NL	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Allongement du QT	+	∅	∅	++	+	∅

Fig 72 : Récapitulatif des principaux effets indésirables et de leur fréquence chez les patients sous ASG (LXXII).

0 : pas de risque

∅ : manque de données

(+) : même risque que sous placebo

+ : peu fréquent (<1%)

++ : fréquent (<10%)

+++ : très fréquent (>10%)

6 – Tolérance et efficacité comparée des neuroleptiques classiques versus antipsychotiques atypiques.

A – Etude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (86).

L'étude CATIE est une étude menée entre janvier 2001 et décembre 2004 par l'équipe du professeur Jeffrey Lieberman. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité d'un neuroleptique de première génération versus 4 antipsychotiques atypiques. L'étude a été menée en double aveugle sur 18 mois, 1493 patients ont été recrutés sur 57 sites aux Etats-Unis et ont été répartis en cinq groupes :

Le groupe Perphénazine recevant 8 à 32mg/jour (la Perphénazine est un neuroleptique conventionnel non commercialisé en France, proche de la Chlorpromazine).

Le groupe Olanzapine recevant 7,5 à 30mg/jour.

Le groupe Quétiapine recevant 200 à 800mg/jour.

Le groupe Risperidone recevant 1,6 à 6mg/jour.

Le groupe Ziprasidone recevant 40 à 160mg/jour.

Au bout de 18 mois, les résultats ont montré que 74% des patients inclus avaient arrêté le traitement avant la fin de l'étude, 64% de ceux sous Olanzapine, 75% de ceux sous Perphénazine, 82% de ceux sous Quétiapine, 74% de ceux sous Risperidone et 79% de ceux sous Ziprasidone.

Le délai d'abandon est donc significativement plus long sous Olanzapine.

Les taux d'abandon en raison d'effets indésirables intolérables diffèrent entre les traitements, la Risperidone présente le taux le plus bas et l'Olanzapine le plus élevé (10 versus 18%).

Les patients arrêtaient généralement l'Olanzapine à la suite d'une prise de poids importante et d'effets métaboliques sévères.

L'étude a montré que l'efficacité du seul antipsychotique de première génération était comparable à celle des quatre de seconde génération (en excluant l'Olanzapine).

De plus, l'efficacité des ASG est comparable à celle des APG en matière de prise en charge des symptômes positifs, elle diffère en revanche sur le traitement des symptômes négatifs où les ASG se montrent plus efficaces.

L'avantage en matière de sécurité d'utilisation des ASG a été revu à la baisse car même s'ils entraînent beaucoup moins d'effets neurologiques, ils altèrent bien plus les métabolismes glucidiques et lipidiques.

La principale mesure des résultats était basée sur l'arrêt du traitement et son délai. Cette approche est non seulement originale mais elle est aussi très pertinente car on sait depuis longtemps que le principal problème concernant la prise en charge pharmacologique des patients schizophrènes est l'observance du traitement. En effet, dans cette pathologie l'arrêt ou le changement de molécule est très fréquent. De plus, évaluer l'efficacité et non l'efficacité d'une molécule permet de tenir compte du jugement des patients et des cliniciens en matière d'efficacité d'innocuité et de tolérance. L'efficacité permet d'intégrer à la notion d'efficacité d'autres dimensions comme la tolérance à une molécule, la sécurité d'emploi de celle-ci et le retentissement fonctionnel du traitement. La prise en charge pharmacologique de la maladie est donc appréciée dans sa globalité. Les scores PANSS et CGI étaient donc admis comme résultats secondaires à l'étude.

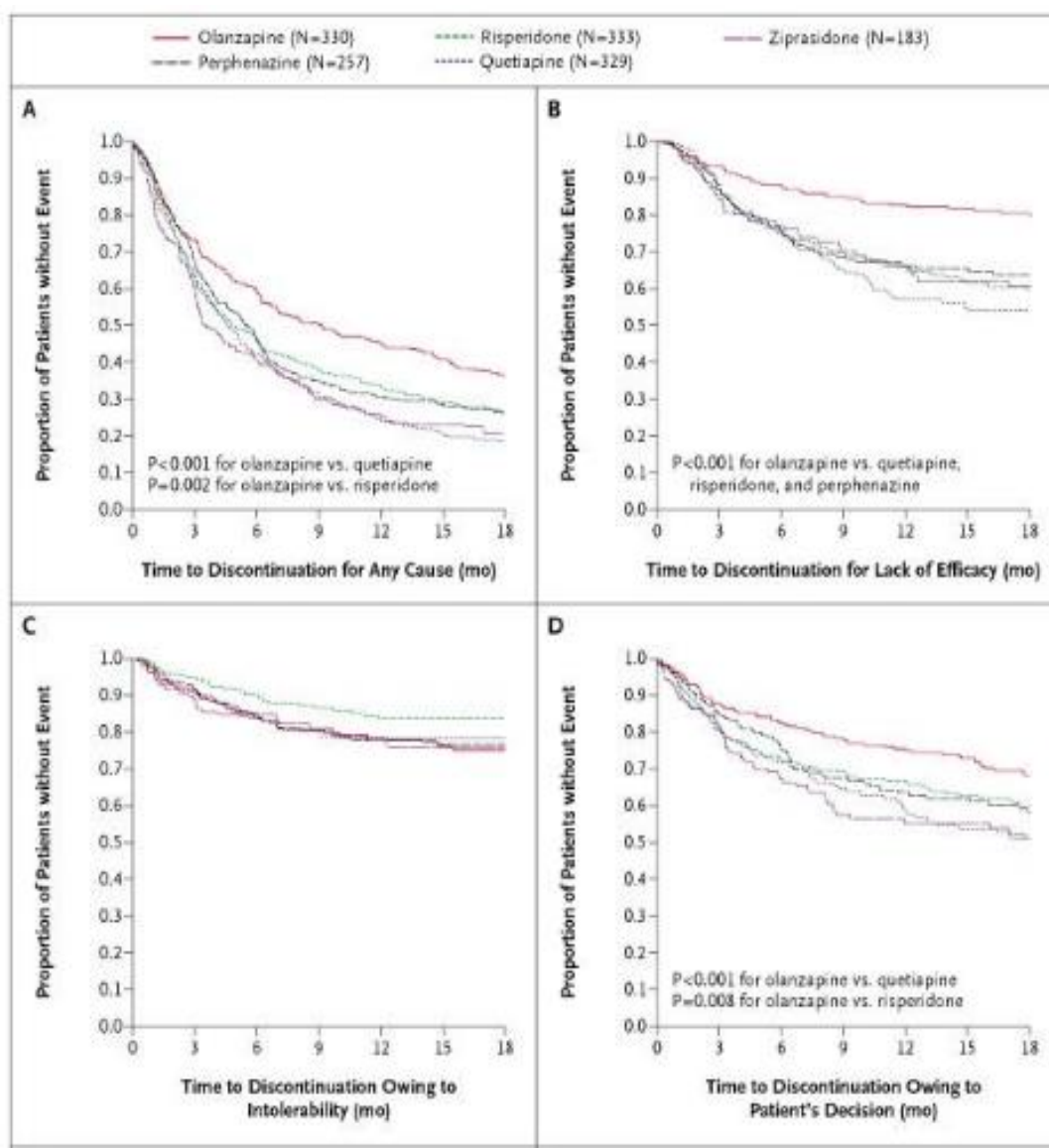


Fig 73 : Résultats de l'étude CATIE

Tableau A : Proportion de patients arrêtant le traitement quelle qu'en soit la cause, en fonction du temps, en mois

Tableau B : Proportion de patients arrêtant le traitement par manque d'efficacité, en fonction du temps, en mois

Tableau C : Proportion de patients arrêtant le traitement par suite d'effets indésirables intolérables, en fonction du temps, en mois

Tableau D : Proportion de patients arrêtant le traitement sur décision personnelle, en fonction du temps, en mois (LXXIII).

B – Etudes complémentaires.

- Méta-analyse de Leucht et *al* (87).

Le professeur Leucht et son équipe sont à l'origine d'une méta-analyse qui visait à comparer la tolérance des APG versus ASG dans le traitement de la schizophrénie. Cette méta-analyse a inclus 150 études cliniques randomisées en double aveugle, soit 21533 patients.

Les résultats ont démontré que les 4 ASG étudiés (Amisulpride, Clozapine, Olanzapine et Risperidone) sont plus efficaces sur les symptômes globaux de la maladie (symptômes positifs et négatifs) et que les ASG (sauf la Risperidone) sont plus efficaces sur la symptomatologie négative de la maladie que les APG. Seules l'Olanzapine et la Risperidone sont plus efficaces que les APG sur le taux de rechute.

- Etude CULASS (88).

C'est une étude randomisée effectuée en Grande-Bretagne sur 227 patients suivis durant 12 mois. L'objectif était d'évaluer la qualité de vie des patients (grâce à l'échelle de qualité de vie de Heinrichs) sous ASG ou sous APG.

Après 12 mois, les résultats n'ont pas montré de différence de score entre les patients traités par APG et ceux par ASG.

- Etude EUFEST (89).

C'est une étude européenne réalisée entre décembre 2002 et janvier 2006 qui avait pour objectif de comparer l'efficacité des ASG et de l'Halopéridol en pratique chez des patients au cours d'un premier épisode psychotique.

498 patients ont été inclus, ils étaient divisés en cinq bras (Halopéridol, Amisulpride, Olanzapine, Quétiapine, Ziprasidone) et ont été suivis pendant un an.

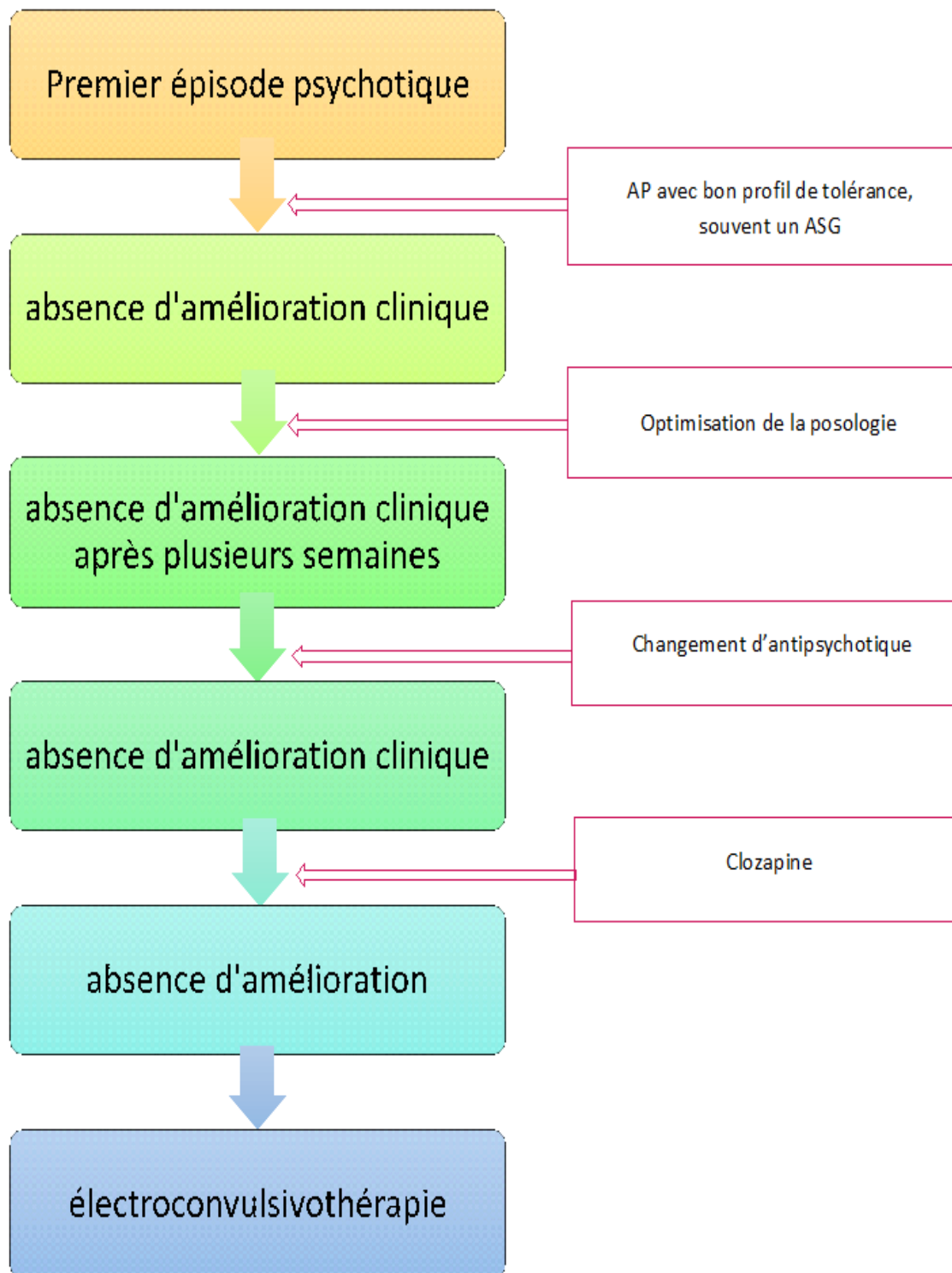
Les résultats ont montré que le délai avant arrêt du traitement était significativement plus long pour les patients traités par ASG que pour ceux sous Halopéridol (0,5 mois pour l'Halopéridol versus 6,3 pour l'Olanzapine). Le score PANSS était réduit de la même façon chez les patients des cinq groupes.

Au niveau des effets indésirables, une proportion plus élevée de patients traités par Halopéridol et Ziprasidone présentait une akathisie et un syndrome Parkinsonien. Le groupe traité par Olanzapine a présenté une prise de poids moyenne supérieure à celle des autres bras (13,9kg contre 7,3 pour l'Halopéridol).

Des modifications métaboliques ont été observées dans tous les bras de traitement sans différence significative entre les groupes.

7 – Recommandations thérapeutiques

A – Mise en place d'un traitement antipsychotique



B – Les thérapeutiques non pharmacologiques et assistance aux patients

- L'Électroconvulsivothérapie (ECT) (90).

L'électroconvulsivothérapie consiste en l'induction d'une crise convulsive (généralisée ou partielle) à visée thérapeutique.

Pour y parvenir, on applique des électrodes sur le crâne du patient et on lance un stimulus électrique. En France, cette technique est obligatoirement réalisée sous anesthésie générale. Elle est indiquée dans le traitement de la schizophrénie catatonique après échec d'au moins trois antipsychotiques différents. Les sujets schizophrènes nécessitent en général 12 à 20 séances d'ECT.

Une méta-analyse de Mouget-Mages fait apparaître que les séances d'ECT permettent une amélioration du score BPRS et une tendance au maintien de l'amélioration de l'état du patient à moyen et long terme. De plus, l'ECT se montre plus efficace si elle est associée à un traitement antipsychotique.

Parmi les effets indésirables, on note une apparition de troubles cognitifs transitoires.

L'ECT reste une méthode rare, à n'utiliser qu'en dernier recours.

- La Thérapie Cognitivo Comportementale (TCC)

C'est une forme de psychothérapie qui s'attache à éloigner les idées et pensées négatives du patient ainsi que les comportements inadaptés qui en résultent.

Les pensées négatives sont génératrices de stress et le patient peut être amené à instaurer des rites, des vérifications afin d'éviter le problème. Dans certains cas, le patient peut aussi présenter un repli sur lui-même ou peut développer des réactions agressives en guise de défense.

La TCC vise à réduire ces pensées négatives, génératrices de stress, afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

- Préparation du pilulier à l'officine et délivrance fractionnée

Afin d'améliorer l'observance du traitement par le patient, la délivrance des médicaments peut être fractionnée. Cette procédure fait suite à un accord passé entre le patient, le médecin généraliste ou le psychiatre et le pharmacien d'officine. La délivrance peut être effectuée à la journée, à la semaine...

La préparation des doses à administrer est effectuée à l'officine par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie, conformément à la prescription du médecin.

Les règles « d'hygiène au préparatoire » doivent être appliquées (lavage des mains, port de gants à usage unique, port de la blouse fermée, port d'un masque...)

Le patient vient chercher son pilulier à la fréquence préalablement déterminée par le prescripteur.

Cette méthode offre plusieurs avantages, notamment une amélioration de l'observance, mais elle permet d'avoir un double regard sur le patient (médecin et pharmacien) et donc d'être plus vigilant et plus attentif à lui.

C – Concernant le suivi clinique et biologique

Avant toute instauration de traitement antipsychotique, il est recommandé d'effectuer un bilan initial comprenant l'anamnèse complète du patient. Il faut également lui associer un bilan sanguin comprenant le dosage de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol. Ce bilan doit être complété d'une numération de la formule sanguine si le praticien envisage un traitement par Clozapine.

En ce qui concerne la clinique, la pression artérielle doit être mesurée ainsi que le tour de l'abdomen et le patient doit être pesé.

Un électrocardiogramme doit être effectué afin d'écartier tout risque de QT long congénital. La prescription de l'antipsychotique doit toujours être adaptée individuellement au profil du patient.

Une fois le traitement mis en place :

La fréquence cardiaque et la pression artérielle devront être évaluées à chaque consultation. Le poids sera mesuré après un mois et trois mois de traitement, puis tous les trimestres.

La glycémie et le bilan lipidique doivent être évalués après trois mois de traitement, puis une à deux fois par an durant toute la durée du traitement.

Les transaminases, la créatinine, et la numération de la formule sanguine doivent être dosées une fois par an.

Les signes extrapyramidaux précoces et les signes d'hyperprolactinémie doivent être recherchés à chaque consultation afin, s'ils apparaissent, d'adapter le traitement au plus vite pour éviter une diminution de l'observance voire un arrêt du traitement par le patient.

Un bilan ophtalmique devra être réalisé une fois par an.

Enfin, il est important de rappeler au patient que les antipsychotiques peuvent générer des troubles dermatologiques, c'est pourquoi l'exposition au soleil ne peut se faire sans crème solaire d'indice inférieur à 50.

Conclusion

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique grave et fréquente dans la population générale. Elle est la plus courante des affections du jeune adulte et son impact sur la qualité de vie est considérable.

Bien que découverte il y a plus d'un siècle, la schizophrénie reste une maladie mal connue dont tous les mécanismes n'ont pas été percés à jour. Ses formes cliniques sont très diverses, les symptômes sont nombreux et inconstants d'un patient à l'autre. Cela rend sa prise en charge complexe.

La prise en charge de la maladie n'est malheureusement que symptomatique. Elle s'appuie sur deux grands principes : la théorie dopaminergique et la théorie sérotoninergique. Bien qu'ayant révolutionné la thérapeutique de la pathologie, les antipsychotiques ne constituent toujours pas un idéal en matière de soins. Les neuroleptiques de première génération ont permis aux patients de sortir des institutions aux prix d'effets indésirables lourds. Les dyskinésies, les syndromes extrapyramidaux, la gynécomastie, les galactorrhées sont autant d'évènements qui entraînent des défauts d'observance voire des arrêts de traitement.

L'arrivée des antipsychotiques atypiques sur le marché dans les années 1990 représentait un réel espoir pour les malades. Cependant, en pratique leur utilisation reste délicate, et nécessite un suivi rigoureux.

Ils génèrent également de nombreux effets indésirables notamment sur le plan cardiaque. L'Olanzapine, molécule ayant prouvé son efficacité, est à l'origine d'un fort gain pondéral, qui, de nouveau est à l'origine d'un défaut d'observance chez les patients. De plus, pour le moment les antipsychotiques de seconde génération n'ont globalement pas démontré de supériorité en matière de tolérance ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux antipsychotiques de première génération.

Les perspectives de recherches se portent désormais sur les antipsychotiques de troisième génération dont le chef de file pourrait être l'Aripiprazole. Les agonistes partiels dopaminergiques représentent un nouvel axe de recherche et de nombreuses molécules sont à l'essai.

Si la prise en charge pharmacologique est un pilier central de la thérapeutique chez le schizophrène, la thérapie cognitivo-comportementale ne doit pas être écartée, de même que les activités proposées par les associations de patients.

Bibliographie

- (1) : Organisation Mondiale de la Santé, aide-mémoire n°397, la schizophrénie, avril 2016.
- (2) : T. Haustgen, J. Sinzelle. « Emil Kraepelin (1856-1926), les grandes entités cliniques ». Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, volume 168, 2010. (Page consultée le 25 Juillet 2017).
- (3) : Marie-Odile Krebs, directeur de recherche à l'Inserm (unité 894), <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>, 1^{er} mai 2014. (Page consultée le 25 Juillet 2017).
- (4) : Fondation ARESP, (page consultée en ligne le 22 aout 2017) *la sclérose en plaques en chiffres*. (Page consultée le 3 Aout 2017).
- (5) : Professeur Pierre-Michel Llorca, La schizophrénie, encyclopédie Orphanet, Janvier 2004 p1-19. (Page consultée le 7 Aout 2017).
- (6) : Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F, « épidémiologie des troubles schizophréniques » La presse médicale, vol. 35, n° 3, CAH2, 2006, p 461-468. (Page consultée en ligne le 22 Aout 2017).
- (7) : C. Pedersen, P. Mortensen, « Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark : a replication and reanalysis », The British Journal of Psychiatry Juillet 2001, 179. (Page consultée le 22 Aout 2017).
- (8) : Heijink R., Noethen M., Renaud T., Koopmanschap M., Polder J. « Cost of Illness : An International Comparison : Australia, Canada, France, Germany », Health policy, 2008 p49-61. (Page consultée en ligne le 22 Aout 2017).
- (9) : M. Coldefy, C. Nestrigue, « La variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011 », Questions d'économie de la Santé n°206, février 2015.
- (10) : N. Charrier, I. Durand Zaleski, K. Chevreur, « Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale », mai 2013. (Page consultée le 9 Septembre 2017).
- (11) : Classification internationale des maladies, 10^{ème} révision, chapitre V. Organisation mondiale de la santé. Edition révisée 2006. (Page consultée le 9 Septembre 2017).
- (12) : Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux, Association Américaine de Psychiatrie. Juin 2015.
- (13) : P. Fumeaux, O. Revol, « DSM-5 : tempête dans un verre d'eau ou tsunami ? Origines et conséquences d'une mise à jour controversée », Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, n°62, 2014. (Page consultée le 9 Septembre 2017).
- (14) : F. Fekih-Romdhane, L. Chennoufi, M. Cheour, « La Schizophrénie dans le DSM-5 », Annales médico-psychologiques, 19 juillet 2015. (Page consultée le 9 Septembre 2017).
- (15) : C. Rebourg Roesler, « Analyse des troubles des processus de pensée au test de Rorschach avant et après la décompensation schizophrénique », Psychologie clinique et projective, p227-253. 2003. (Page consultée le 15 Septembre 2017).
- (16) : C. Danion, P. Domenech, C. Demily, N. Franck, « Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte », édition Elsevier Masson 2007. (Page consultée le 15 Septembre 2017).
- (17) : P-M. Llorca, I. Chereau, G. Brousse, R. Schaw, « Troubles psychiatriques d'origine toxique ou alimentaire », Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 37-630-H-10, 2004. (Page consultée le 16 septembre 2017).
- (18) : Collège national des universitaires de psychiatrie, Référentiel de psychiatrie et d'addictologie 2nde édition, éditions PUFR, Août 2016. P159-178.

- (19) : D. Bailly, « Adolescence et schizophrénie », L'encéphale volume 35, supplément 1, janvier 2009.
- (20) : E. Vaille-Perret, R. Tourtauchaux, F. Galland, A.-L. Pontonnier, G. Legrand, I. Jalenques, « Schizophrénie tardive ? », Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique, volume 167, août 2009. (Page consultée le 16 Septembre 2017).
- (21) : N. Frank, Clinique de la schizophrénie, édition Elsevier Masson 2013.
- (22) : Ma schizophrénie, Signes cliniques de la schizophrénie, <https://www.ma-schizophrenie.com/>, 2016. (Page consultée le 24 Septembre 2017).
- (23) : M. Cermolacce, J. Naudin, J. Vion-Dury, D. Pringuey, J.-M. Azorin, « Le délire schizophrénique, entre approche objective et expérience subjective », Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique volume 169, février 2011. (Page consulté le 24 Septembre 2017).
- (24) : C. Mach, S. Dollfus, « Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation », L'Encéphale, volume 42, avril 2016. (Page consultée le 26 Septembre 2017).
- (25) : P. Delamillieure, M. Couleau, S. Dollfus, « Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques », Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique, volume 167, février 2007. (Page consultée le 30 Septembre 2017).
- (26) : J.-R. Teyssier, « Prodromes de la schizophrénie : consensus ou confusion ? », L'Encéphale, volume 39, supplément 1, mai 2013. (Page consultée le 30 Septembre 2017).
- (27) : L. Lecardeur, S. Benbrika, « Vieillesse cognitive dans le trouble bipolaire et la schizophrénie », NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie, volume 16, août 2016. (Page consultée le 03 Octobre 2017).
- (28) : S. Bauché, « Contribution à la recherche de vulnérabilité à la schizophrénie : étude de régions et de gènes candidats ». Neurosciences. 2002. (Page consultée le 03 Octobre 2017).
- (29) : R. Belzeaux, E.C. Ibrahim, E. Fakra, M. Adida, M. Cermolacce, J.-M. Azorin, « Schizophrénie, génétique et cognition », L'Encéphale, volume 37, Supplément 2, décembre 2011. (Page consultée le 08 Octobre 2017).
- (30) : É. Guillou, A. D'Anjou, « Schizophrénie : sur la piste génétique », La Presse Médicale, volume 35, partie 2, mai 2006. (Page consultée le 10 Octobre 2017).
- (31) : F. Rivollier, L. Lotersztajn, B. Chaumette, M.-O. Krebs, O. Kebir, « Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature », L'Encéphale, volume 40, octobre 2014. (Page consultée le 10 Octobre 2017).
- (32) : D. Monnier, « Age du père, mutations spontanées et risque accru de troubles autistiques et de schizophrénie », Journal International de la Médecine. Septembre 2012
- (33) : C. Demily, F. Thibaut, « Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie », Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, volume 166, octobre 2008.
- (34) : A-S. Brown, M-D. Begg, S. Gravenstein, et al, « Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia », JAMA Psychiatry, août 2004. (Page consultée le 15 Octobre 2017).
- (35) : H. Verdoux, S. Al « Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology », American Journal of Medical Genetics, Décembre 2002, Volume 114, p 898-905
- (36) : X. Laqueille, « Le cannabis est-il un facteur de vulnérabilité des troubles schizophrènes ? », Pédiatrie au quotidien, 28 juillet 2009. (Page consultée le 19 Octobre 2017)
- (37) : D. Lévy-Chavagnat, « Cannabis et schizophrénie : des liens reconnus », Actualités Pharmaceutiques, volume 49, septembre 2010.
- (38) : T. Baubet, O. Taïeb, J. Guillaume, M.R. Moro, « Les états psychotiques chez les jeunes migrants et enfants de migrants », L'Encéphale, volume 35 supplément 6, décembre 2009. S219-S223. (Page consulté le 23 Octobre 2017).

- (39) : A. Tortelli H. Kourio L. Ailam N. Skurnik, « psychose et migration, une revue de la littérature », Annales Médico Psychologiques, volume 167, Aout 2009, 459-463 (Page consultée le 23 Octobre 2017).
- (40) : D. Capedevielle, « Troubles psychotiques », <http://slideplayer.fr/slide/3485419/> (Page consultée le 06 Novembre 2017)
- (41) : F. Lotstra, « Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour », L'Encéphale, volume 32, aout 2006.
- (42) : A. Cohen, « Le mystère des dyskinesies tardives dans la schizophrénie », Journal International de la Médecine, Septembre 2013.
- (43) : P. Thomas, A. Amad, T. Fovet, « Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses », L'Encéphale, volume 42, 2016, 3S18- 3S22. (Page consultée le 11 Novembre 2017).
- (44) : M. Voyer, N. Jaafari, J-L. Senon, « Insight et comportements violents chez les patients souffrant d'une schizophrénie », Annales Médico-Psychologiques, volume 169, 441-443, Juillet 2011.
- (45) : G. Fond, « L'éloge de la fuite : hommage à Henri Laborit (1914–1995) », Annales Médico-Psychologiques, Volume 171, Septembre 2013, p587-588.
- (46) : P. Rulliez, « Découverte de la chlorpromazine », Le Quotidien du Pharmacien, mai 2012.
- (47) : R. Bordet, « Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I) », Revue de Neurologie, 2004, Volume 160, p862-870. (Page consultée le 01 Décembre 2017).
- (48) : P. Skoloff, « La famille des récepteurs de la dopamine », Médecine/Sciences, 1993, Volume 9, p12-20. (Page consultée le 02 Décembre 2017).
- (49) : B. Rolland, « Mécanismes dopaminergiques des symptômes schizophréniques et nouvelles perspectives de modulation thérapeutique », Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2012. (Page consultée le 02 Décembre 2017).
- (50) : O. Guillin, « l'hypothèse dopaminergique revisitée », L'Encéphale, 2006, Volume 32, p908-911. (Page consultée le 05 Décembre 2017).
- (51) : R. Bordet « Les récepteurs dopaminergiques centraux (Partie II) : Implications physiopathologiques et thérapeutiques », Revue de Neurologie, 2004, Volume 160 p986-992. (Page consultée le 05 Décembre 2017).
- (52) : B. Pignon, S. Tebeka, F. Schurhoff, « Pharmacologie de la schizophrénie », Thérapeutique en psychiatrie, 2015, p127-152.
- (53) : B. Millet, J-M. Vanelle, J. Benyaya, « Les antipsychotiques », Chapitre 5, Prescrire les antipsychotiques, 2014, p31-65.
- (54) : N. Franck, F. Thibaut, « Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques », EMC Psychiatrie, Volume 2, p282-299. (Page consultée le 10 décembre 2017).
- (55) : N. Franck, F. Thibaut, « Classification des antipsychotiques », Prescrire les antipsychotiques, 2015, p13-23.
- (56) : S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.
- (57) : N. Franck, F. Fromager, F. Thibaut, « Effets indésirables des antipsychotiques », Prescrire les antipsychotiques 2015, p101-160.
- (58) : A. J. Scheen, R. van Winkel, M. A. De Hert, « Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques », Médecine des maladies Métaboliques, Décembre 2008, Volume 2.
- (59) : I. Besnard, V. Auclair, G. Callery, « Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance », L'Encéphale, Volume 40, Février 2014, p86-94. (Page consultée le 10 Décembre 2017).
- (60) : C. Khouri, S. Planès, S. Logerot, « Syndrome malin des neuroleptiques et difficultés diagnostiques : à propos d'un cas », L'Encéphale, Volume 42, Juin 2016, p277-280.

- (61) : B. Millet, J-M. Vanelle, J. Benyaya, « Stratégies thérapeutiques médicamenteuses devant les effets indésirables des psychotropes » Prescrire les psychotropes, 2^{ème} édition, 2014, p333-349. (Page consultée le 10 Décembre 2017).
- (62) : T. Pringsheim, A. Doja, S. Belanger, « Les recommandations thérapeutiques relatives aux effets secondaires extrapyramidaux associés à l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents », *Pediatric Child Health*, Volume 17, Octobre 2012, p22-30. (Page consultée le 03 Janvier 2018).
- (63) : D. Saravane, B. Feve, Y.Frances, « Elaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère », *L'Encéphale*, Volume 13, Juillet 2009. (Page consultée le 03 Janvier 2018).
- (64) : F. Mouaffak, Y. Morvan, M-O Krebs, « Validation de la version française de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique étendue avec ancrage, BPRS-E(A) » *L'Encéphale*, Volume 36, Septembre 2010, p294-301. (Page consultée le 04 Janvier 2018).
- (65) : P. Pichot, J-E. Overall, « Echelle abrégée d'évaluation psychiatrique : BPRS », Réseau FRACTAL, Février 2011, page consultée en ligne le 19 janvier 2018.
- (66) : T. Bottai, D. Pringuey, J-M. Azorin « Comment évaluer l'effet préventif/ curatif des psychotropes », *L'Encéphale*, Volume 42, Décembre 2016, P33-42
- (67) : B. Millet, « L'évaluation à long terme des traitements antipsychotiques » *L'Encéphale*, Volume 32, Décembre 2006 p1072-1075. (Page consultée le 04 Janvier 2018).
- (68) : F. Thibaut, N. Franck, « Modalités d'utilisation des antipsychotiques » *EMC psychiatrie*, Volume 2, Novembre 2005, p300-339. (Page consultée le 04 Janvier 2018).
- (69) : M. Dumat, E. Winter, D. Cabrol, M. Rivière, « Eléments de réflexion sur la prescription de neuroleptiques pendant la grossesse », *La Revue Sage-Femme*, Volume 4, Novembre 2005, p195-202. (Page consultée le 15 janvier 2018).
- (70) : D. Gourion, C. Spadone, « Utilisation des antipsychotiques à doses élevées » *Evolution psychiatrique*, 2002, Volume 67, p184-198. (Page consultée le 15 Janvier 2018).
- (71) : A. Lagodka, D. Ginestet, « Histoire des neuroleptiques d'action prolongée », *L'Encéphale*, Volume 34, Décembre 2008, p226-231. (Page consultée le 26 janvier 2018).
- (72) : M. Monville, « La Clozapine : de la théorie à la pratique », Thèse pour le diplôme de docteur en psychiatrie, Mars 2012, Paris-Créteil.
- (73) : J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer, H. Meltzer, « Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia, a double blind comparaison with chlorpromazine » Septembre 1988, *Archive General of Psychiatry*, Volume 45, p789-796. (Page consultée le 26 Janvier 2018).
- (74) : Fiche pratique des Hôpitaux Universitaires de Genève « Sécabilité, possibilité de broyage des comprimés et d'ouverture des capsules » <http://pharmacie.hug-ge.ch>.
- (75) : Serdar, M. Dursun, A. Szemis, H. Andrews, « Effects of clozapine and typical antipsychotic drugs on plasma 5-HT turnover and impulsivity in patients with schizophrenia : a cross-sectional study », *J. Psychiatry Neurosciences*, Septembre 2000, Volume 25 p347-342. (Page consultée le 26 Janvier 2018).
- (76) : Base de données publique des médicaments, LEPONEX® résumé des caractéristiques du produit, Février 2018, (page consultée en ligne le 29 Janvier 2018).
- (77) : R. de Beaupaire « Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie » Elsevier-Masson, 2005, p1-23. (Page consultée le 29 Janvier 2018).
- (78) : F. Bonnet, F. Thibaut, M.Petit, « Données biologiques de la schizophrénie », *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 2011, 37-285 A-17. (Page consultée le 01 Février 2018).
- (79) : Jooper et al : « T102C Polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia : relation to phenotype and drug response variability » *J. Psychiatry Neurosciences*, Octobre 1999, Volume 24, p141-146. (Page consultée le 09 Février 2018).
- (80) : M. Mingeot, « transmission sérotoninergique », Université Catholique de Louvain, 2005. (Page consultée le 13 Février 2018).

- (81) : S.M Stahl, « Pharmacologie essentielle, les neuroleptiques et antipsychotiques », 2002, Editions Flammarion, p 401-458. (Page consultée le 03 Mars 2018).
- (82) : N. Franck, F. Fromager, F.Thibaut, « Prescrire les antipsychotiques », Mars 2015, Edition Elsevier-Masson. (Page consultée le 03 Mars 2018).
- (83) : J. Costentin, « Une nouvelle appoche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des recepteurs de la dopamine » Annales Pharmaceutiques Françaises, Septembre 2009, Volume 67, p310-319. (Page consultée le 04 Mars 2018).
- (84) : F. Limosin, J.M. Azorin, M.O. Krebs, « Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie », L'Encéphale, Janvier 2008, Volume 34, p82-89. (Page consultée le 05 Mars 2018).
- (85) : T. Charpeaud, L. Samalin, P.M. Llorca, « Efficacité de l'Aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie, quelle dose pour quelle efficacité ? », L'Encéphale, Février 2014, Volume 40, p62-73. (Page consultée le 05 Mars 2018).
- (86) : J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy, « Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia », New Engl. J. Medecine, Septembre 2005, Volume 353, p1209-1223. (Page consultée le 08 Mars 2018).
- (87) : S. Leucht, C. Corves, D. Arbter, « second generation vs first generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis » The Lancet, Janvier 2009, Volume 373, p31-41.
- (88) : P. Jones, T. Barnes, L. Davis, « Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs first antipsychotic drugs in schizophrenia », Archives general of psychiatry, Octobre 2006, Volume 63, p1079-1087. (Page consultée le 16 Mars 2018).
- (89) : H. Boter, J. Penskens, J. Libiger, « Effectiveness of antipsychotics in first episode of schizophrenia and shizophrenia disorder on reponse and remission : an open randomized clinical trial » Scizophrenia Research, Décembre 2009, Volume 115, p97-103.
- (90) : S. Mouget-Mages, « Electroconvulsivothérapie et schizophrénie », L'Encéphale, Juin 2007, Volume 33, p415-418. (Page consultée le 20 mars 2018).

Références des figures

(I) : Figure 1 : Prévalence relative de la schizophrénie dans le monde.

J.W Taylor, « The scientific study of mental disorders and their treatment », Abnormal psychology, Chapter 10, 2015.

(II) : Figure 2 : Incidence de la schizophrénie dans un groupe de 100 000 personnes, au Danemark, en fonction de l'âge et du sexe.

C. Pedersen, P. Mortensen, « Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark : a replication and reanalysis », The British Journal of Psychiatry Juillet 2001, 179.

(III) : Figure 3 : Dépenses comparées par pathologies, en Allemagne, Australie, Canada, France et Pays-Bas.

M. Coldefy, « La variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011 », Question d'économie de la santé, numéro 206, Février 2015.

(IV) : Figure 4 : Échelles numériques à ratio des coûts pour le système sanitaire par types de biens et services et secteurs de prise en charge.

N. Charrier, I. Durand Zaleski, K. Chevreur, « Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale », mai 2013.

(V) : Figure 5 : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies.

Classification internationale des maladies, 10^{ème} révision, chapitre V. Organisation mondiale de la santé. Edition révisée 2006.

(VI) : Figure 6 : Planches du test de Rorschach.

J. Richelle, « Manuel du test de Rorschach » seconde édition, Ouvertures Psychologiques, Edition Deboeck, 2017.

(VII) : Figure 7 : Exemple de planche du T.A.T.

C. Azoulay, « La feuille de dépouillement du T.A.T », Psychologie Clinique et projective, numéro 8, 2002.

(VIII) : Figure 8 : Signes et symptômes pré-morbides retrouvés chez les enfants et les adolescents ayant développé une schizophrénie par comparaison aux enfants et aux adolescents ayant développé une psychose affective ou un trouble bipolaire.

D. Bailly, « Adolescence et schizophrénie », L'encéphale volume 35, supplément 1, janvier 2009.

(IX) : Figure 9 : Les phases évolutives de la maladie.

P. Delamillieure, M. Couleau, S. Dollfus, « Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques », Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique, volume 167, février 2007.

(X) : Figure 10 : Schématisation des principales voies dopaminergiques.

S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.

(XI) : Figure 11 : Schématisation de la voie dopaminergique mésolimbique.

S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion

(XII) : Figure 12 : Schématisation de la voie dopaminergique mésocorticale.

S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion

(XIII) : Figure 13 : Schématisation de la voie dopaminergique nigro-striée

S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion

(XIV) : Figure 14 : Schématisation de la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire
 S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion

(XV) : Figure 15 : Structure de la Chlorpromazine.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorpromazine>.

(XVI) : Figure 16 : Schéma général d'une synapse.
 E. Loonis, « Notre cerveau et le plaisir, pour comprendre les addictions », Aout 2015

(XVII) : Figure 17 : Synthèse et catabolisme de la dopamine.
<https://fr.wikipedia.org/dopamine>

(XVIII) : Figure 18 : Exemple de récepteur dopaminergique D3.
 P. Skoloff, « La famille des récepteurs de la dopamine », Médecine/Sciences, 1993, Volume 9, p12-20.

(XIX) : Figure 19 : Répartition des récepteurs dopaminergiques.
 Travail personnel.

(XX) : Figure 20 : Classification des neuroleptiques selon Lambert et Revol.
 Colona.L, Petit.M, Lépine.J-P, « Dictionnaire des neuroleptiques » Edition J.b Baillière 1989.

(XXI) : Figure 21 : Etoile de Bobon.
 A. Bost, « Pharmacologie des antipsychotiques, vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie » Université Toulouse III, Paul Sabatier, Juillet 2016.

(XXII) : Figure 22 : Représentation de la Chlorpromazine et de L'Halopéridol selon Bobon.
 A. Bost, « Pharmacologie des antipsychotiques, vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie » Université Toulouse III, Paul Sabatier, Juillet 2016.

(XXIII) : Figure 23 : Classification des neuroleptiques classiques selon Deniker et Ginestet d'après Franck et al.
 N. Franck, F. Thibaut, « Classification des antipsychotiques », Prescrire les antipsychotiques, 2015, p13-23.

(XXIV) : Figure 24 : Structure générale d'une phénothiazine.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenothiazine>.

(XXV) : Figure 25 : Structure du LARGACTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorpromazine>

(XXVI) : Figure 26 : Structure du NOZINAN®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/levomepromazine>

(XXVII) : Figure 27 : Structure du TERCIAN®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cyamemazine>

(XXVIII) : Figure 28 : Structure du MODECATE®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fluphenazine>

(XXIX) : Figure 29 : Structure du NEULEPTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/propericiazine>

(XXX) : Figure 30 : Structure du PIPORTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pipotiazine>

(XXXI) : Figure 31 : Structure de l'HALDOL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/haloperidol>

(XXXII) : Figure 32 : Structure du DROLEPTAN®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/droperidol>

(XXXIII) : Figure 33 : Structure de l'ORAP®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pimozide>

(XXXIV) : Figure 34 : Structure du SEMAP®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/penfluridol>

(XXXV) : Figure 35 : Structure du DIPIPERON®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pipamperone>

(XXXVI) : Figure 36 : Structure générale du benzamide
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benzamide>

(XXXVII) : Figure 37 : Structure du DOGMATIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sulpiride>

(XXXVIII) : Figure 38 : Structure du TIAPRIDAL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiapride>

(XXXIX) : Figure 39 : Structure générale des thioxanthènes
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thioxanthene>

(XL) : Figure 40 : Structure du FLUANXOL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/flupenthixol>

(XLI) : Figure 41 : Structure du CLOPIXOL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/zuclopenthixol>

(XLII) : Figure 42 : Structure générale des dibenzoxazepines
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dibenzoxazepine>

(XLIII) : Figure 43 : Structure du LOXAPAC®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/loxapine>

(XLIV) : Figure 44 : Profil pharmacologique d'un neuroleptique
 S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.

(XLV) : Figure 45 : Modélisation de l'antagonisme muscarinique
 S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.

(XLVI) : Figure 46 : Modélisation de l'antagonisme adrénergique
 S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.

(XLVII) : Figure 47 : Modélisation de l'antagonisme histaminergique
 S. Stahl, « Neuroleptiques et antipsychotiques, Psychopharmacologie essentielle » Ed. 2007, Flammarion.

(XLVIII) : Figure 48 : Valeur du K_i (en nM/l) des neuroleptiques conventionnels pour les récepteurs D1 D2 α_1 M1 et H1
 Travail personnel

(XLIX) : Figure 49 : Gynécomastie chez l'homme
 Collège National des Universitaires en Psychiatrie, Référentiel de Psychiatrie, Psychiatrie de l'adulte, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Addictologie.

(L) : Figure 50 : Hospitalisation des patients schizophrènes aux Etats-Unis depuis 1946
 O. Guillin, « Dopamine et schizophrénie, une histoire contemporaine », Centre hospitalier du Rouvray, Université de Rouen.

(LI) : Figure 51 : Prescription des neuroleptiques pendant la grossesse
 M. Dumat, E. Winter, D. Cabrol, M. Rivière, « Eléments de réflexion sur la prescription de neuroleptiques pendant la grossesse », La Revue Sage-Femme, Volume 4, Novembre 2005, p195-202.

(LII) : Figure 52 : Estérification de la fluphénazine
 A. Lagodka, D. Ginestet, « Histoire des neuroleptiques d'action prolongée », L'Encéphale, Volume 34, Décembre 2008, p226-231.

(LIII) : Figure 53 : Structure de la clozapine
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clozapine>

(LIV) : Figure 54 : Valeur des K_i de la Clozapine (en nM/l)
 Travail personnel

(LV) : Figure 55 : Résultats de l'étude de Serdar

Serdar, M. Dursun, A. Szemis, H. Andrews, « Effects of clozapine and typical antipsychotic drugs on plasma 5-HT turnover and impulsivity in patients with schizophrenia : a cross-sectional study », J. Psychiatry Neurosciences, Septembre 2000, Volume 25 p347-342.

(LVI) : Figure 56 : Structure de la sérotonine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/serotonin>

(LVII) : Figure 57 : Synthèse et catabolisme de la sérotonine

<https://fr.wikipedia.org/serotonine>

(LVIII) : Figure 58 : Structure des récepteurs à la sérotonine, de type 5HT1 a,d,e,f.

<http://accs.ens-lyon.fr/biotic/neuro/drogues/html/serotonine.htm>

(LIX) : Figure 59 : Structure du récepteur de type 5HT1a

M. Hamon, H. Gozlan, « Les récepteurs centraux de la sérotonine » Médecine/Sciences, 1993, Volume 9, p21-30.

(LX) : Figure 60 : Les différentes voies sérotoninergiques

M. Mingeot, « transmission sérotoninergique », Université Catholique de Louvain, 2005.

(LXI) : Figure 61 : valeur des Ki (en nM/l) des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques

Travail personnel

(LXII) : Figure 62 : Taux d'occupation des récepteurs D2

Travail personnel

(LXIII) : Figure 63 : Structure chimique de l'Olanzapine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/olanzapine>

(LXIV) : Figure 64 : Structure chimique de la Quétiapine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quetiapine>

(LXV) : Figure 65 : Structure chimique de la Risperidone

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/risperidone>

(LXVI) : Figure 66 : Structure chimique de la Palipéridone

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/paliperidone>

(LXVII) : Figure 67 : Equivalence des doses entre Risperdone et Palipéridone

Vidal, 2015.

(LXVIII) : Figure 68 : Structure chimique de l'Amisulpride

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amisulpride>

(LXIX) : Figure 69 : Structure chimique de l'Aripiprazole

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aripiprazole>

(LXX) : Figure 70 : Effet de concentrations croissantes de différents ligands des récepteurs D2 sur les taux d'AMPc

J. Costentin, « Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs de la dopamine » Annales Pharmaceutiques Françaises, Septembre 2009, Volume 67, p310-319.

(LXXI) : Figure 71 : Allongement de l'espace QT en fonction des différents ASG

N. Franck, F. Fromager, F. Thibaut, « Effets indésirables des antipsychotiques », Prescrire les antipsychotiques 2015, p101-160.

(LXXII) : Figure 72 : Récapitulatif des principaux effets indésirables et de leur fréquence chez les patients sous ASG

N. Franck, F. Fromager, F. Thibaut, « Effets indésirables des antipsychotiques », Prescrire les antipsychotiques 2015, p101-160.

(LXXIII) : Figure 73 : Résultats de l'étude CATIE

J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy, « Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia », New Engl. J. Medecine, Septembre 2005, Volume 353, p1209-1223.

Université de Lille
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : LERICHE
Prénom : Sarah

Titre de la thèse : Schizophrénie, physiopathologie et prise en charge thérapeutique.

Mots-clés : Schizophrénie, neuroleptiques de première génération, antipsychotiques atypiques, neurotransmission, activités dopaminergique et sérotoninergique.

Résumé : La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui affecte plus de 600 000 personnes en France. Son impact sur la qualité de vie des patients est considérable. Bien que découverte il y a plus d'un siècle, ses étiologies sont toujours mal connues.

Les premiers traitements ont vu le jour dans les années 1950 et ont permis aux malades de sortir des unités de soins.

La prise en charge pharmacologique de la maladie passe par l'utilisation de deux grandes classes de médicaments : les neuroleptiques de première génération et les antipsychotiques de seconde génération. Cependant, le recours à ces molécules ne constitue toujours pas un idéal en matière de soin. En effet, les nombreux effets indésirables dont souffrent les patients sous antipsychotiques, sont un frein à l'observance du traitement et donc à la stabilisation de leur état.

Membres du jury :

Président : LUYCKX Michel,
Professeur de Pharmacie Clinique, Université de LILLE,
Praticien hospitalier, CH de DENAIN.

Assesseur(s) : BELARBI Karim,
Professeur de pharmacologie, Université de LILLE

Membre(s) extérieur(s) : CACHEUX Pasqualine,
Pharmacien titulaire, LOMME

