

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

**Soutenue publiquement le 12 Février 2021
Par Mme Agathe NIEDUZIAK**

**APPROCHE PHARMACO-THERAPEUTIQUE
DE LA SCHIZOPHRENIE DE L'ADULTE**

Membres du jury :

- Président :** M. Bernard GRESSIER
Professeur de Pharmacologie, Université de Lille
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières
- Directeur de thèse :** M. Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique, Université de Lille
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin
- Membre extérieur :** Mme. Denise NOTREDAME
Docteur en pharmacie, Bellaing



Université de Lille



Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

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

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

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

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

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur Thierry DINE pour avoir encadré la rédaction de cette thèse, ainsi que pour la qualité de ses enseignements tout au long de ces six années d'études.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je remercie le Docteur Denise Notredame, pour m'avoir accueillie en stage, pour son immense gentillesse et pour m'avoir appris l'importance de la relation patient-pharmacien.

Je remercie le Docteur Aurélie Delpierre, pour m'avoir encadrée tout au long de mes études, pour m'avoir donné un modèle à suivre dans ma pratique de futur pharmacien.

Je remercie l'équipe de la Pharmacie des 4 rues de Wallers, particulièrement Monsieur Alain Duploux et Madame Catherine Inghels pour leur bienveillance et leur disponibilité.

Je remercie ma maman, pour pour m'avoir soutenue et avoir cru en moi tout au long de mes études.

Je remercie mon mari Henri, sans qui je n'aurais pas saisi la deuxième chance d'obtenir le concours de PACES.

Je remercie Mademoiselle Laura Leullieux, fidèle camarade d'amphithéâtre et précieuse amie, pour avoir partagé ses années de dur labeur, pour les nombreuses soirées de travail de groupe et les moments de détente.

Je remercie mon frère et ma belle-sœur pour leur relecture attentive.

Je remercie toute l'équipe d'Urologie-Andrologie transplantation rénale du CHU de Lille ainsi que toute l'équipe du service de Pharmacie Hospitalière du Centre Oscar Lambret pour avoir rendu mes stages d'externat exceptionnels.

Enfin, je remercie l'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Lille 2, pour leur implication dans la formation au métier de Pharmacien d'Officine, pour leur disponibilité et leur écoute.

Table des matière

Remerciements	13
Liste des illustrations.....	22
Liste des tableaux.....	24
Liste des abréviations.....	26
Introduction.....	30
Partie 1 : La maladie	32
1 Historique : 1852 - 1955	33
1.1 La démence précoce de Kraepelin	33
1.2 Naissance de la schizophrénie.....	33
1.3 La schizophrénie en France	34
2 Qu'est-ce que la schizophrénie ?	34
2.1 Définition selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS)	34
2.2 Les différents modes d'apparition	35
2.2.1 Schizophrénie à début aigu	35
2.2.2 Schizophrénie à début insidieux.....	36
2.3 Les différentes formes cliniques symptomatiques	37
2.4 Selon l'âge de début.....	37
3 Epidémiologie.....	38
4 Signes cliniques	38
4.1 Troubles cognitifs	39
4.2 Syndrome positif	40
4.2.1 Les délires.....	40
4.2.1.1 Thème du délire	40
4.2.1.2 Mécanisme du délire	40
4.2.1.3 Evaluation des délires.....	41
4.2.2 Les hallucinations	41
4.2.2.1 Les hallucinations psychosensorielles	41
4.2.2.2 Les hallucinations intrapsychiques.....	42
4.3 Syndrome négatif	42
4.4 Syndrome de désorganisation.....	43
4.4.1 Manifestations cognitives	43
4.4.2 Manifestations affectives et comportementales	44
4.5 Quelques outils d'évaluation des signes cliniques utilisés dans la littérature	44
4.5.1 Evaluation des troubles cognitifs	44
4.5.1.1 Test de Stroop	44

4.5.1.2	Test de Wisconsin.....	45
4.5.1.3	Test de la Tour.....	45
4.5.1.4	Score composite de Cogstate.....	46
4.5.1.5	L'échelle BACS : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.....	46
4.5.1.6	Test d'addition série ou Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT): évaluation des fonctions cognitives.....	47
4.5.2	Evaluation de la symptomatologie négative : l'échelle Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).....	47
4.5.3	Evaluation de la symptomatologie positive : l'échelle Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).....	48
4.5.4	Evaluation des symptomatologies positive et négative : l'échelle Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) et l'échelle Clinic Global Impression (CGI).....	48
5	Diagnostic.....	49
5.1	Critères diagnostiques selon le DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.....	49
5.2	Critères diagnostiques selon le International Classification of Diseases ICD.....	51
5.3	Comparaison de l'ICD-11 et du DSM-5.....	52
5.4	Diagnostic différentiel.....	52
5.4.1	Causes non psychiatriques.....	52
5.4.2	Causes psychiatriques.....	53
6	Etiologies.....	53
6.1	La théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie.....	53
6.1.1	La théorie neurodéveloppementale dans les années 60 : les travaux de Barbara Fish 54	
6.1.2	La théorie neurodéveloppementale des années 80 à nos jours.....	55
6.1.2.1	Schizophrénie et élagage synaptique.....	55
6.1.2.2	Schizophrénie et interaction gène-environnement.....	56
6.2	Théorie dopaminergique de la schizophrénie.....	57
6.2.1	Rappel : le système dopaminergique.....	57
6.2.1.1	La voie méso-limbique.....	57
6.2.1.2	La voie méso-corticale.....	58
6.2.1.3	La voie nigro-striée.....	58
6.2.1.4	La voie tubéro-infundibulaire.....	59
6.2.2	Théorie dopaminergique.....	59
6.3	Théorie glutamatergique de la schizophrénie.....	60
6.3.1	Rappel : le système glutamatergique.....	60
6.3.2	L'hypothèse glutamatergique comme origine des troubles cognitifs.....	60
7	Facteurs de risque.....	63
7.1	Facteurs de risque environnementaux.....	65

7.1.1	Le genre	65
7.1.2	La saison	65
7.1.3	Le statut migratoire	65
7.1.4	Statut social et isolement	66
7.1.5	Vie urbaine	66
7.1.6	Consommation abusive de substances illicites	67
7.1.6.1	Contexte	67
7.1.6.2	L'amphétamine.....	67
7.1.6.3	La méthamphétamine	68
7.1.6.4	La phencyclidine et la kétamine	69
7.1.6.5	Le Cannabis.....	70
7.2	Facteurs de risque génétiques	70
7.2.1	Epidémiologie génétique.....	71
7.2.2	Etudes GWAS Genome Wide Association Study	72
7.2.3	Études des variations du nombre de copies de gènes ou de segments chromosomiques : caryotype moléculaire.....	73
7.2.4	Approche par séquençage de l'exome ou « next generation sequencing » (NGS) ...	74
7.2.5	Approche épigénétique.....	75
7.2.5.1	Rôle des facteurs de transcription dans l'étiologie de la schizophrénie	76
7.3	Interactions gènes-environnement.....	77
7.3.1	L'âge de paternité.....	77
7.3.2	Le stress maternel in utéro.....	78
7.3.3	Traumatismes et adversités sociales.....	79
8	Causes de décès	80
8.1	Maladies cardiovasculaires.....	81
8.2	Cancers	81
8.3	Diabète	82
8.4	Suicides	82
Partie 2 : Prise en charge médicamenteuse		84
1	Schéma thérapeutique	87
1.1	Objectifs de la prise en charge	87
1.2	Rôle des molécules agissant sur le système dopaminergique dans la symptomatologie.	88
1.3	Rôle des molécules agissant sur le système sérotoninergique dans la symptomatologie	89
1.4	Recommandations thérapeutiques.....	89
1.5	Cas particulier de la grossesse.....	90
2	Les antipsychotiques : historique.....	91
2.1	1960 : Classification clinique des neuroleptiques selon Lambert et Revol	91
2.2	1961 : Classification clinique des neuroleptiques selon Delay et Deniker	92

2.3	1971 : Classification clinique des neuroleptiques selon Dekiner et Ginestet	92
2.4	1972 : Classification clinique des neuroleptiques selon Bobon et al.	93
2.5	1978 : Classification clinique des neuroleptiques selon Petit et Colonna.....	94
2.6	1990 : L'apparition des neuroleptiques de « deuxième génération » ou « atypiques » ..	95
3	Les neuroleptiques de « première génération » ou « typiques »	95
3.1	Classification chimique	95
3.1.1	Le groupe des phénothiazines.....	95
3.1.2	Le groupe des thioxanthènes	97
3.1.3	Le groupe des butyrophénones.....	97
3.1.4	Le groupe des benzamides	98
3.2	Classification clinique	98
3.2.1	Les anti-psychotiques sédatifs.....	99
3.2.2	Les antipsychotiques anti-productifs	99
3.2.3	Les anti-psychotiques anti-déficitaires.....	99
3.2.4	L'antipsychotique polyvalent : le Sulpiride DOGMATIL® PO, IM.....	99
3.3	Puissance relative des neuroleptiques de première génération	100
3.4	Effets biochimiques communs à tous les antipsychotiques.....	100
3.4.1	Sur le système dopaminergique	100
3.4.1.1	Fonctionnement d'une synapse dopaminergique	100
3.4.1.2	Localisation des récepteurs dopaminergiques au niveau cérébral.....	101
3.4.1.3	Rôle et fonctionnement des récepteurs dopaminergiques	101
3.4.2	Sur le système sérotoninergique.....	102
3.4.2.1	Fonctionnement d'une synapse sérotoninergique	102
3.4.2.2	Localisation de la sérotonine.....	102
3.4.2.3	Rôle et fonctionnement des récepteurs sérotoninergiques	103
3.4.2.4	Cas particuliers	103
3.4.3	Sur le système cholinergique nicotinique	103
3.4.4	Sur les autres systèmes	104
3.5	Effets indésirables et prise en charge	104
3.5.1	Effets indésirables fréquents et prévisibles et prise en charge	105
3.5.1.1	Effets psychiques.....	105
3.5.1.2	Effets neurologiques.....	105
3.5.1.3	Effets neurovégétatifs	106
3.5.1.4	Effets métaboliques.....	106
3.5.2	Effets indésirables rares et imprévisibles et prise en charge.....	106
3.5.2.1	Cas particulier de la Clozapine.....	106
3.5.2.2	Le syndrome malin des neuroleptiques	107
3.5.2.2.1	Définition.....	107

3.5.2.2.2	Prise en charge	107
3.6	Interactions médicamenteuses	108
3.6.1	Contre-indications	108
3.6.2	Associations déconseillées	108
3.6.3	Précautions d'emploi.....	108
3.7	Autres contre-indications.....	109
4	Antipsychotiques atypiques – de 2 ^{ème} génération	109
4.1	Classification chimique.....	110
4.1.1	Le groupe des Benzamides.....	110
4.1.2	Le groupe des diazépines et oxazépines	110
4.1.3	Autres antipsychotiques.....	111
4.2	Mécanisme d'action	111
4.2.1	Notion d'atypie.....	111
4.2.2	Effets biochimiques communs aux molécules de deuxième génération	112
4.2.3	Cas particulier : l'Aripiprazole ABILIFY®.....	113
4.3	Indications des molécules de deuxième génération	113
4.3.1	Indications communes	113
4.3.2	Cas particulier : la Clozapine LEPONEX®	114
4.4	Effets indésirables et prise en charge	114
4.4.1	Effets indésirables communs.....	114
4.4.2	Cas particulier : la Clozapine LEPONEX®	114
4.5	Interactions médicamenteuses	115
4.5.1	Contre-indications	115
4.5.2	Associations déconseillées	115
4.5.3	Précautions d'emploi.....	115
4.6	Autres contre-indications.....	116
5	Cas particulier des antipsychotiques atypiques et neuroleptiques classiques d'action prolongée	116
6	Tendances actuelles et nouvelles approches des traitements	117
6.1	Les antipsychotiques atypiques (ATA) plus efficaces que les antipsychotiques typiques (AT) dans le traitement des psychoses et du déficit cognitif	117
6.1.1	Tolérance.....	117
6.1.2	Efficacité.....	118
6.2	Traitement des troubles cognitifs et de la DT par la N-demethylclozapine et autres agonistes muscariniques	119
6.3	Agonistes inverses de la sérotonine pour le traitement de schizophrénie.....	120
6.4	Traitement de la schizophrénie résistante : la Clozapine	121
6.5	Traitement de la schizophrénie en amont	121
6.5.1	Traitement médicamenteux.....	121

6.5.2	Thérapie cognitivo-comportementale (TCC).....	122
6.6	Pharmacogénétique et traitement adapté	122
7	Les molécules à l'étude dans le traitement des troubles associés à la schizophrénie	123
7.1	Effets de l'agoniste dopaminergique D1 DAR-0100A sur la mémoire de travail chez les sujets à personnalité schizotypique	123
7.2	L'estradiol	125
7.3	Les inhibiteurs de la recapture de la glycine : la Bitopertine	126
7.4	Les acides gras oméga-3 poly-insaturés (ω 3 AGPI)	127
7.5	Le TC-5619 : un agoniste α 7 des récepteurs nicotiques (α 7 NNR) dans le traitement des troubles cognitifs et des symptômes négatifs.....	128
7.6	Le Tocilizumab	130
7.7	Les antagonistes des récepteurs endocannabioïdes.....	131
Partie 3 :	135
Tolérance et efficacité des antipsychotiques, comparaison des deux générations.....		135
1	Antipsychotiques de deuxième génération et tolérance	136
2	Antipsychotiques de deuxième génération : rapport bénéfice/risque et mortalité.....	136
2.1	Rapport bénéfice/risque	136
2.2	Mortalité.....	137
2.3	Extension d'indications.....	137
3	Mécanismes à l'origine des différents profils de tolérance et d'innocuité.....	137
3.1	Sédation.....	139
3.2	Troubles cognitifs	139
3.3	Prise de poids et obésité	139
3.4	Syndrome métabolique et ses composants : tour de taille, dyslipidémie, diabète sucré et hypertension	140
3.5	Effets secondaires neuromoteurs : syndrome extra-pyramidal, bradykinésie, dystonie, akathisie et dyskinésie tardive	141
3.5.1	Troubles extra-pyramidaux	142
3.5.2	Akathisie	142
3.5.3	Dyskinésies tardives	143
3.6	Crises d'épilepsie	144
3.7	Allongement de l'intervalle QT, variabilité de la fréquence cardiaque et infarctus du myocarde.....	144
3.7.1	Syndrome de Brugada et allongement de l'espace QT	144
3.7.2	Infarctus du myocarde	146
3.7.3	Variabilité de la fréquence cardiaque	146
3.8	Hypotension	146
3.9	Myocardite et cardiomyopathie.....	147
3.10	Maladie coronarienne et accident vasculaire cérébral	148

3.11	Pneumonie, insuffisance respiratoire aiguë et apnée du sommeil.....	149
3.11.1	Pneumonie	149
3.11.2	Pneumonie et sujets âgés.....	150
3.11.3	Récidive de pneumonie	150
3.11.4	Insuffisance respiratoire aiguë	151
3.11.5	Apnée obstructive du sommeil	152
3.12	Embolie pulmonaire et thrombo-embolie veineuse	153
3.13	Effets indésirables gastro-intestinaux	153
3.14	Sécheresse buccale, hypersalivation et carie dentaire	155
3.15	Hépatotoxicité	155
3.16	Fonction urinaire et rénale.....	157
3.17	Ostéopénie, ostéoporose et fractures osseuses	158
3.17.1	Ostéopénie et ostéoporose.....	158
3.17.2	Fractures.....	159
3.18	Chutes.....	159
3.19	Frénésie alimentaire, jeu pathologique et troubles du contrôle des impulsions	160
3.19.1	Frénésie alimentaire.....	160
3.19.2	Jeu pathologie et impulsions.....	161
3.20	Tabagisme.....	162
3.21	Cancers	163
3.21.1	Comportement de dépistage défavorable	163
3.21.2	Hyperprolactinémie.....	164
3.22	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	165
3.22.1	Définition du syndrome malin des neuroleptiques.....	165
3.22.2	Antipsychotiques impliqués	166
3.23	Mortalité.....	166
3.24	Syndromes de sevrage et de rebond.....	167
3.24.1	Définition du syndrome de sevrage	167
3.24.2	Définition du phénomène de rebond.....	167
3.24.3	Clinique observée	167
3.24.4	Mécanisme pharmacologique	168
3.25	La grossesse et l'allaitement	169
3.25.1	Utilisation des antipsychotiques pendant la grossesse.....	169
3.25.2	Utilisation des antipsychotiques pendant l'allaitement.....	169
3.26	Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques	170
	Conclusion	171
	Bibliographie	174

Liste des illustrations

Figure 1 : Illustration des quatre principales voies dopaminergiques sur une coupe sagittale d'encéphale(3,25).....	57
Figure 2 : Chronologie du développement des facteurs de risque de schizophrénie (36)	64
Figure 3 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical d'après Delay et Deniker(25).....	93
Figure 4 : L'étoile de Liège d'après Bobon et al(25).	94
Figure 5 : Profil de l'Halopéridol selon l'étoile de Liège d'après Bobon et al(25).	94
Figure 6 : Structure de phénothiazine d'après Franck et al(25).	96

Liste des tableaux

Tableau 1: Les phénothiazines(103–107)	96
Tableau 2: Les thioxanthènes(108,109)	97
Tableau 3: Les butyrophénones(110–112).....	98
Tableau 4: Les benzamides(113,114)	98
Tableau 5: Les benzamides(123)	110
Tableau 6: Les Diazépines et les Oxazépines(124–129)	110
Tableau 7: Les autres antipsychotiques(130–137)	111

Liste des abréviations

5HT : 5-hydroxy-tryptamine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AGPI : Acide Gras Poly Insaturé
AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMI : Amisulpride
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOS : Apnée Obstructive du Sommeil
ARI : Aripiprazole
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : ARN : Acide Ribonucléique messenger
ASE : Asenapine
AT : Antipsychotique Typique
ATA : Antipsychotique Atypique
BACS : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BCPO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
BRE : Brepiprazole
CAR : Cariprazine
CBB : Cogstate Brief Battery
CBD : Cannabidiol
CGI : Clinical Global Impression
CGI-I : Clinique Global Impression of Improvement
CGI-S : Clinique Global Impression of Serevity
CLO : Clozapine
CNV : Copy Number Variation
CPK : Créatine Phosphate Kinase
CPZ : Chlorpromazine
CRP : Portéine C-Réactive
CSB : Cogstate Schizoprenia Battery
DHX : Di-hydrexidine
DLPFC : Cortex pré-frontal dorso-latéral
DMO : Densité Minérale Osseuse
DSST : Digit Symbol Substitution Test
Dstr : Striatum Dorsal

DT : Dyskinésie Tardive
ECG : Eléctro cardiogramme
EEG : Eléctro encéphalogramme
EMCDDA : European Monitoring Center For Drugs and Drug Addictions
EP : Embolie Pulmonaire
EPA : Acide Eicopentaénoïque
FSH : Follicule Stimulating Hormon
GWAS : Genome-Wide Association Study
HAL : Halopéridol
HAT : Histone Acetyl Transférase
HDAC : Histone Désacétylase
HDL : High Density Lipoprotein
ICD : Institue for Challenging Disorganization
ILO : Iloperidone
IMC : Indice de Masse Corporelle
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Respiratoire Aiguë
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS: Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ISRSNA : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LDL : Light Density Lipoprotein
LH : Luteinising Hormon
LP : Libération Prolongée
LOX : Loxapine
LUR : Lurasidone
MATRICS : Measurment And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MOL : Molindone
MTEV : Maladie Thombo-Embolique Veineuse
NGS : Next Generation Sequencing
NIMH : National Institute of Mental Health
NNR : Recepteurs Nicotiniques Neuronaux
OLA : Olanzapine
OMS : Organisation Mondiale de Santé
PALI : Palipéridone
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PASAT : Paced Auditory Serial Audition Test
PCP : Phenylcyclidine
PER : Perphenazine
QUE : Quétiapine
RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G
RIS : Risperidone
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SER : Sertindole
SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques
SNP : Single Nucleotide Polymorphisms
Sol. : Solution
SRM : Spatial Recognition Memory
Susp. : Suspension
TCC : Thérapie Cognitive-Comportementale
TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention
TED : Troubles Envahissants du Développement
TEP : Topographie à Emission de Positons
THC : delta-9-tétrahydrocannabinol
TMT : Trail Making Test
ZIP : Ziprasidone
ZOT : Zotépine

Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique singulière invalidante se déclarant la plupart du temps durant l'adolescence et touchant notamment l'affect, la rendant particulièrement douloureuse pour la famille du sujet diagnostiqué. La faible évolution des mœurs de la société actuelle en matière de pathologies psychiatriques, ainsi que leurs nombreux préjugés associés, en font une maladie « honteuse » dont il faut taire l'existence. En effet, la schizophrénie est encore trop souvent caractérisée comme une folie incontrôlable voire comme un retard mental, stigmatisant le malade de danger pour autrui ; or celui-ci ne peut être dangereux que lorsqu'il n'est pas pris en charge. Il s'agit d'une affection mystérieuse dont l'étiologie est multifactorielle et peu connue du grand public. La notion de singularité est très importante pour caractériser la schizophrénie car l'intensité, le caractère invalidant et la capacité à être traités des symptômes sont propres à chaque patient. Ainsi, le tempérament, l'enfance, le milieu socio-culturel et l'environnement du sujet détermineront une forme particulière de schizophrénie et son évolution. Il n'y a donc pas une seule forme de schizophrénie, mais des schizophrénies. C'est une maladie pour l'instant considérée comme non guérissable, mais dont la symptomatologie peut être palliée, totalement ou partiellement, par des traitements médicamenteux lourds, permettant à certains patients observants de retrouver une stabilité et donc une vie sociale et professionnelle.

Les traitements médicamenteux sont nombreux et peuvent s'associer entre eux, ce qui constitue un arsenal thérapeutique conséquent. Cependant, ils ne prennent pas nécessairement en charge la totalité de la symptomatologie ou certaines schizophrénies dites « résistantes » et présentent une faible tolérance se traduisant par de nombreux effets indésirables ayant un impact sur la santé globale du patient, pouvant réduire sa longévité.

La rédaction d'une thèse sur la schizophrénie se justifie par la place du pharmacien d'officine dans le système de soins, mais plus particulièrement dans cette pathologie. En effet, professionnel de santé averti, proche des patients et à l'écoute des familles qui se confient à lui chaque jour ; il peut constituer un premier filtre permettant l'orientation diagnostique de la maladie. Le pharmacien peut également informer le patient ou sa famille sur les diverses thérapies disponibles sur le marché,

médicamenteuses ou non ; et rassurer quant à l'efficacité des traitements ainsi que la recherche perpétuelle de nouvelles thérapies dans ce domaine.

L'objet de cette thèse est de :

- Retracer la perception de la schizophrénie à travers l'histoire et de dater l'apparition de ce concept ;
- Donner une définition de la schizophrénie qui soit applicable à chaque patient, en exposer les signes cliniques, permettant un diagnostic sûr ;
- Exposer les différentes hypothèses scientifiques à l'origine de la maladie, en mettant en évidence l'aspect multi-factoriel de celle-ci ;
- Développer les facteurs de risque de la maladie, ceux scientifiquement avérés comme ceux à l'étude ;
- Disposer d'une pharmacopée complète dans cette indication ;
- Evoquer les nouvelles cibles thérapeutiques actuellement à l'étude dans le traitement de la schizophrénie ;
- D'exposer les nombreux effets indésirables des thérapies disponibles ;
- Disposer des éléments pharmacologiques permettant le choix du traitement le plus toléré possible.

Plus particulièrement, une partie sera consacrée à la comparaison de tolérance entre les antipsychotiques de première et de deuxième génération, ainsi que les molécules à privilégier selon le profil du patient.

Partie 1 :

La maladie

1 Historique : 1852 - 1955

1.1 La démence précoce de Kraepelin

Le concept de schizophrénie voit le jour au XIXème siècle avec le Docteur Bénédicte Augustin Morel (1809 – 1873), médecin chef d'un asile à Rouen et célèbre pour son *Traité des dégénérescences* paru en 1857. Ce concept apparaît en 1852 d'abord sous l'appellation de « démence précoce » et est inspiré d'un adolescent devenu sombre voulant tuer son père(1).

En 1863, le pionnier de la nosologie psychiatrique Karl Ludwig Kahlbaum (1828 – 1899) publie une classification des maladies mentales comprenant une « folie typique », apparaissant au moment de la puberté et évoluant rapidement vers une forme de démence. En Allemagne, le docteur Ludwig ouvrira plus tard avec son collègue Ewald Hecker (1843 – 1909) un service visant à éduquer les adolescents présentant des troubles mentaux. C'est de ce dernier que naît la notion « d'hébéphrénie ». Il s'agit d'une maladie mentale présentant une symptomatologie et une évolution spécifiques, survenant lors de la puberté.

En 1883, le psychiatre allemand Emil Kraepelin (1856 – 1926) publie la 1ère édition de son traité de psychiatrie, qui comprendra finalement 6 tomes. Les 3 premières éditions comportent des termes diagnostiques vagues du XIXème siècle et la 4ème édition juxtapose des concepts nouveaux et anciens. Dans la dernière édition, Kraepelin y introduit déjà la catatonie de Kahlbaum, une *dementia praecox* équivalente à l'hébéphrénie préalablement définie par Hecker.

La démence précoce naît réellement avec les 5ème (1896) et 6ème (1899) éditions du traité. Dans la 6ème édition, la démence précoce peut alors présenter trois formes : la forme hébéphrénique, marquée par un comportement désorganisé et incongru ; la forme catatonique caractérisant une personne alternativement négativiste et immobile, agitée et incohérente ; et la forme paranoïde, avec un délire de persécution et de grandeur dominant.

1.2 Naissance de la schizophrénie

C'est en 1908 au congrès de l'association allemande de psychiatrie que le spécialiste suisse Eugen Bleuler (1857 – 1939) prononce pour la première fois le terme de schizophrénie et présente sa propre conception de la *Dementia praecox* identifiée quelques années plus tôt par Kraepelin.

Son néologisme « schizophrénie », du grec *σχίζω-φρήν* : shizo « séparé », « phrên » « esprit », division de l'esprit, provient du mécanisme de la démence précoce lui-même, qui s'apparente à un dysfonctionnement de la fonction associative aboutissant à une scission des fonctions psychiques.

1.3 La schizophrénie en France

Les idées de Bleuler sont diffusées en France dès 1912 par Trénel via son article « La démence précoce ou schizophrénie d'après la conception de Bleuler » ou encore Eugène Monkowki (1885 – 1972) via sa thèse « La notion de perte de contact vital avec la réalité et ses applications en psychopathologie ». Ses idées ne sont au départ pas très bien accueillies en France et ça n'est qu'en 1926 qu'il présente ses conceptions aux aliénistes et neurologistes français.

C'est en 1924 que le français Henri Claude (1869 – 1945), psychiatre à la Clinique des Maladies Mentales de l'hôpital Sainte-Anne, établit une distinction entre démence précoce et schizophrénie. Apparaît alors le terme de psychose. Tout comme Minkowski, Henri Ey (1900 – 1977), interne à l'hôpital Sainte-Anne, réalise tout au long de sa carrière de multiples publications sur la schizophrénie dans lesquelles il analyse et commente l'œuvre de Bleuler. En 1926, il publie avec Paul Guiraud (1882 – 1974) dans les « Annales médico-psychologiques », un article dans lequel tous deux valident la description clinique de la schizophrénie de Bleuler mais critiquent la disparité des nombreux syndromes que comprend sa définition de la schizophrénie.

En 1955, dans la première édition de l'Encyclopédie médico-chirurgicale psychiatrie, Henri Ey rédige le chapitre intitulé *Groupe des psychoses schizophréniques et des psychoses délirantes chroniques*, ainsi qu'un chapitre proposant un historique de ce qu'il nomme « groupe des schizophrénies », accordant à la schizophrénie différentes typologies.

2 Qu'est-ce que la schizophrénie ?

2.1 Définition selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS)

L'OMS définit la schizophrénie comme un trouble mental sévère et chronique qui affecte plus de 23 millions de personnes dans le monde(2). En général, les symptômes rencontrés sont des distorsions de la pensée, des perceptions, des

émotions, du sentiment de soi et du comportement. Le patient présente fréquemment des hallucinations auditives comme visuelles et des délires, des convictions inébranlables ou fausses. Cette symptomatologie sera classée selon différents groupes que nous développerons par la suite.

La schizophrénie est une maladie s'associant à un lourd handicap et ayant un impact sur la vie sociale et professionnelle. De plus, le risque de mourir prématurément chez les sujets atteints de schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevé que dans l'ensemble de la population, notamment en raison de comorbidités associées telles que les maladies cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses. La stigmatisation, les discriminations et les violations des droits fondamentaux des personnes atteintes sont courantes. La schizophrénie reste une maladie qui se traite, car les traitements à disposition, l'assistance pour le logement et les emplois protégés permettent de maintenir une stabilité psychosociale compatible avec la vie en communauté.

2.2 Les différents modes d'apparition

La schizophrénie peut être caractérisée de deux manières : selon son mode d'apparition et selon sa symptomatologie clinique. On trouve deux modes d'apparition, donnant naissance à deux types de schizophrénie : la schizophrénie à début aigu et la schizophrénie à début insidieux(3).

2.2.1 Schizophrénie à début aigu

Même dans les formes soudaines, il est possible de retrouver des signes avant-coureurs progressifs aspécifiques. Ces signes ne sont donc pas spécifiques, mais des interrogatoires rétrospectifs montrent qu'ils sont retrouvés de manière très fréquente 2 à 4 ans avant le premier épisode psychotique. Dans l'année précédant l'épisode psychotique aigu, des symptômes psychotiques atténués silencieux ou peu bruyants pourront survenir. Cependant, un individu peut présenter des symptômes prodromiques sans pour autant développer une schizophrénie par la suite. Ces prodromes sont caractérisés par ce qu'on appelle une personnalité « pré-morbide ». Ainsi, le sujet va se retirer progressivement de la société ou présenter des difficultés à s'intégrer avec des sujets du même âge, il verra une réduction de ses capacités scolaires et manifestera un comportement d'opposition envers ses parents. On retrouvera aussi une réduction de la motivation, une diminution de la capacité à se fixer des objectifs et à les réaliser. Certains sujets ont une émotivité exacerbée, avec

une grande instabilité dans la sensibilité et une difficulté à vivre avec les autres. Certains de ces signes restent difficiles à déceler dans la mesure où ils communs à la phase critique d'adolescence, mais leur identification laisse espérer la possibilité d'une intervention précoce permettant d'éviter le passage à la forme schizophrénique constituée.

Les manifestations prodromiques les plus spécifiques de la maladie se traduisent par une aggravation des signes précédents, en association avec une impulsivité, une agressivité envers les autres membres de la famille ou encore des comportements alimentaires absurdes ou inadaptés. Durant cette phase prodromique, différents indices de progression vers la décompensation psychotique sont retrouvés : une insomnie avec augmentation de l'anxiété ; le sujet se « sent bizarre » ; des préoccupations somatiques injustifiées avec attribution à une maladie organique ; une dépersonnalisation physique et psychique avec évènements irréels vécus, une perte d'identité, des transformations corporelles rapportées sans esprit critique comme s'ils étaient réels.

Dans 50% des cas, la schizophrénie débute par un épisode psychotique aigu, encore appelé « bouffée délirante aiguë ». Cet épisode apparaît en général avant l'âge de 25 ans, durant l'adolescence : c'est ce qu'on appelle la phase d'état. Au niveau clinique, elle se traduit par l'expression de syndromes positifs dits « productifs », très marqués ; et négatifs dits « de désorganisation », se dévoilant au fur et à mesure. Le concept de bouffée délirante aiguë est très utilisé en France mais non reconnu sur le plan international. Il correspond à l'apparition d'idées délirantes polymorphes, multi-thématiques en quelques jours ou quelques semaines. Il permet cependant de différer le diagnostic de schizophrénie constituée, difficile à prédire au stade de trouble psychotique aigu. Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV) emploiera le terme de "trouble schizophréniforme" lorsque les troubles persisteront sur une période de 1 à 6 mois ; et de "trouble psychotique bref" lorsque celui-ci recouvrira une période de moins d'un mois.

2.2.2 Schizophrénie à début insidieux

Dans l'autre moitié des cas, le début de la maladie a été précédé de signes cliniques silencieux ou peu bruyants. Dans ce cas, le diagnostic est posé tardivement et retarde la prise en charge.

2.3 Les différentes formes cliniques symptomatiques

D'après Orphanet, la schizophrénie se définit cliniquement comme une maladie psychiatrique pouvant également être nommée psychose schizophrénique, trouble schizophrénique ou encore syndrome schizophrénique(4). Comme nous l'avons précédemment vu au travers de son historique, c'est une maladie qui présente plusieurs aspects, lui conférant d'autres dénominations selon la prédominance du syndrome positif. On trouve alors la psychose paranoïde, la psychose dissociative chronique, le délire chronique schizophrénique ou, d'après Karl Ludwing Kahlbaum et Ewald Hecker, l'hébéphrénie. Ainsi, la forme schizophrénique paranoïde est marquée par la prédominance du syndrome positif ; la schizophrénie hébéphrénique est marquée par la prédominance du syndrome de désorganisation ; la schizophrénie catatonique marquée par le syndrome catatonique associé. Ce syndrome catatonique est commun à d'autres pathologies infectieuses comme les encéphalites, les pathologies neuro-inflammatoires, la maladie d'Addison ou insuffisance surrénalienne chronique primaire ou encore le déficit en vitamine B12.

2.4 Selon l'âge de début

Généralement, la schizophrénie manifeste est retrouvée chez le jeune adulte d'âge compris entre 18 et 35 ans. Lorsque la maladie se déclare avant 18 ans, on parle de schizophrénie à début précoce ; lorsqu'elle se déclare avant 13 ans on parle de forme très précoce(3).

Rarement, une forme particulière de schizophrénie peut être retrouvée : il s'agit de la schizophrénie tardive, diagnostiquée entre 40 et 60 ans. On parlera de schizophrénie très tardive lorsque celle-ci est diagnostiquée au-delà. En France, elle a longtemps été nommée psychose hallucinatoire chronique. En dehors du critère diagnostique de l'âge, la clinique de ces formes se diffère de la schizophrénie classique par : un sex-ratio de 7/1 avec une prévalence plus importante chez les femmes ; un syndrome positif plus marqué avec des hallucinations, délires et persécutions plus importants ; un syndrome négatif atténué avec moins de symptômes de désorganisation. Toutefois, l'imputabilité des délires et des hallucinations à la schizophrénie n'est pas vérifiée en raison de l'augmentation de la fréquence des maladies neurodégénératives, de l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux ou d'effets iatrogènes de certaines thérapies chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

3 Epidémiologie

En considérant la schizophrénie comme maladie isolée, on estime en 2008 qu'elle concerne au cours de la vie entre 0,30 et 0,66% de la population, et on trouve entre 10,2 et 20,2 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes(5). Ces taux varient selon les critères diagnostiques utilisés dans la définition de la maladie. En effet, dans les études portant sur une définition stricte de la schizophrénie et utilisant de nombreux critères d'inclusion sur l'échantillonnage comme : un âge inférieur à 45 ans, un diagnostic posé depuis plus de 6 mois, une présence de symptômes négatifs ; la prévalence et l'incidence sont plus trois fois faibles que celles utilisant des critères diagnostiques moins spécifiques.

D'autres études portant sur une définition plus large du trouble psychotique et prenant en compte des critères diagnostiques tels que le trouble délirant ou le trouble psychotique bref donnent une prévalence à 2,3%. Ce taux atteint les 3,5% si on y inclut les autres troubles psychotiques comme la bipolarité, le trouble psychotique induit par la consommation de substances ou traitement médicamenteux.

Si l'on considère le diagnostic de la schizophrénie orienté sur les symptômes négatifs et la persistance de la maladie, la survenue de la schizophrénie est plus importante chez l'homme que chez la femme. Si l'on pondère les symptômes positifs et la rémission de la maladie, le risque de survenue est identique pour les deux genres. L'expression clinique de la schizophrénie et des troubles associés est plus sévère chez l'homme que chez la femme, comme en témoigne une apparition plus précoce de la maladie chez les hommes que chez les femmes.

4 Signes cliniques

Les symptômes retrouvés dans la schizophrénie peuvent être divisés en cinq catégories : les troubles cognitifs ; les troubles de la volonté et de la motivation, un retrait social : c'est le syndrome négatif ; la psychose comprenant les délires et les hallucinations : c'est le syndrome positif(3).

4.1 Troubles cognitifs

Les signes cliniques de la schizophrénie sont en lien avec des altérations cognitives sévères. On observe l'atteinte des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique verbale, de l'attention et de la vitesse du traitement de l'information.

Les fonctions exécutives régissent l'ensemble des fonctions de la cognition et du comportement. Elles permettent de résoudre les problèmes du quotidien. Ainsi, le patient atteint de schizophrénie aura des difficultés dans les activités cognitives telles que la stratégie, permettant d'effectuer des choix dans un but donné ; la planification, permettant la priorisation des étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie ; l'inhibition, entraînant la suppression d'informations devenues inutiles ; et la flexibilité permettant l'adaptation aux contraintes environnementales.

La mémoire épisodique verbale est un système de représentation consciente à long terme qui se crée entre les 3 et 5 ans de l'enfance. En lien avec l'autobiographie, elle permet la création de repères spatio-temporels et la projection dans l'avenir. Ainsi, le patient atteint de schizophrénie présentera des difficultés à évoquer et réutiliser ses souvenirs.

L'attention et la vitesse de traitement de l'information se caractérisent par la capacité à identifier un stimulus pertinent dans l'environnement, se concentrer et maintenir l'attention sur celui-ci. Le patient schizophrène a des difficultés à lire un texte entier, à sélectionner l'information la plus pertinente parmi d'autres, à écouter des consignes dictées lorsqu'un élément environnemental perturbe son attention.

La mémoire implicite ou procédurale est préservée. C'est une mémoire qui permet les automatismes inconscients : conduire, marcher, faire du vélo, jouer de la musique sans réapprendre à chaque fois. La constitution de cette mémoire est lente et complexe, elle se consolide progressivement.

Les altérations cognitives précèdent souvent le début de la maladie. Après une majoration accompagnant l'émergence des troubles psychotiques, elles restent relativement stables au cours de l'évolution de la maladie. Elles sont associées à un fort retentissement fonctionnel : absence d'emploi, difficulté à vivre de façon indépendante, à l'origine d'un handicap psychique important.

4.2 Syndrome positif

Le syndrome positif se caractérise par la présence des délires et d'hallucinations.

4.2.1 Les délires

Les délires sont présents chez plus de 90% des schizophrènes. Ils sont définis comme une perte de contact avec la réalité, due à une altération du contenu de la pensée. Il s'agit d'une « évidence interne », conviction inébranlable pouvant être plausible ou vraisemblable. Ils sont décrits selon leur thème, leur mécanisme et leur structure.

4.2.1.1 Thème du délire

Le thème désigne le sujet sur lequel porte le délire. Parmi les thèmes les plus fréquents, on retrouve : le délire de persécution, dans lequel le sujet se sent attaqué, harcelé, victime d'un complot : « *je sais bien que vous mettez des médicaments dans mon pain pour que je me taise* » ; le délire de mégalomanie dans lequel le sujet a un sentiment exagéré de son importance, de son pouvoir et de son savoir, de son identité, de ses relations avec les Cieux ou une célébrité : « *vous voulez me faire une prise de sang pour le revendre* » ; le délire mystique, où le sujet se considère comme le messie : « *je sais que je suis le fils préféré de Dieu et qu'il m'a confié un rôle spécial sur Terre* » ; le délire somatique dans lequel le fonctionnement corporel est exacerbé : « *Je sens mauvais parce que mes intestins sont tombés* » ; le délire de référence dans lequel le sujet pense que certains éléments de l'environnement possèderaient une signification particulière pour lui, idée dans laquelle il est lui-même la référence : « *le présentateur du journal s'adresse spécifiquement à moi lorsqu'il annonce un grave accident d'avion* ».

4.2.1.2 Mécanisme du délire

Le mécanisme du délire ou de l'idée délirante correspond à la façon dont elle s'élabore. Il en existe de quatre types : interprétatif, hallucinatoire, intuitif et imaginatif.

Le mécanisme interprétatif repose sur l'attribution d'un sens erroné à un fait réel : « *je vous ai vu rire tout à l'heure, je sais que c'est parce que vous ne me croyez pas* » ; le mécanisme hallucinatoire repose sur la construction du délire à partir d'une hallucination : « *je vois les morts, là en ce moment il y a un cadavre décomposé allongé par terre à ma gauche (...) il me demande de l'aide mais je ne peux pas, je*

suis triste » ; le mécanisme intuitif repose sur une idée fausse admise sans vérification ni raisonnement logique en dehors de toute donnée objective ou sensorielle : « je suis l'envoyé de Dieu, je le sais, c'est ainsi » ; le mécanisme imaginatif repose sur la fabulation, où l'imagination est au premier plan et le sujet y occupe un rôle central : « il faut arrêter les moteurs diesel et utiliser les moteurs à venin de scorpion. J'ai passé plusieurs milliards d'années à extraire du venin, c'est mieux pour les moteurs ».

4.2.1.3 Evaluation des délires

Pour évaluer les idées délirantes, deux paramètres sont pris en compte : la systématisation et l'adhésion. Le degré de systématisation détermine l'organisation et la cohérence des délires. Ainsi, contrairement au trouble délirant de type persécution où les idées sont cohérentes à la production délirante, le délire peu systématisé, fréquemment retrouvé dans la schizophrénie, sera désorganisé, peu cohérent et sans aucune logique. L'adhésion aux délires correspond au degré de conviction que le sujet accorde à ses idées. Lorsque la conviction est forte, non raisonnable ; l'adhésion est dite totale. Lorsque le patient est en mesure de critiquer ses propres idées délirantes, l'adhésion est dite partielle.

4.2.2 Les hallucinations

Les hallucinations sont retrouvées principalement en phase aiguë de la maladie et touchent 75% des patients schizophrènes. Elles sont définies comme une perception sans objet. Il en existe de deux types : les hallucinations psychosensorielles et les hallucinations intrapsychiques.

4.2.2.1 Les hallucinations psychosensorielles

Les hallucinations psychosensorielles touchent les cinq sens : la vue, l'ouïe, le toucher, l'odorat et le goût. Par ordre de fréquence, on retrouve les hallucinations auditives (50%), visuelles (30%), tactiles (5%), gustatives et cénesthésiques.

Les hallucinations auditives peuvent aller de l'ouïe d'une simple mélodie à des voix localisées dans l'espace : on parlera alors d'hallucinations acoustico-verbales. Pour le sujet schizophrène, il s'agit de voix à paroles péjoratives qui s'adressent à lui à la troisième personne. Ces signes peuvent être décelés par l'entourage via les moyens de protection mis en place par le malade : écouter de la musique, se boucher

les oreilles ou encore des changements d'attitudes telles que des réponses brèves, un manque d'attention lors d'une conversation.

Les hallucinations visuelles peuvent aller d'une forme simple telle que des ombres, des taches colorées ; à des formes plus complexes, des scènes comme une âme sortant d'un corps par exemple.

Les hallucinations tactiles donnent la sensation de coups portés sur le corps ou le visage, de brûlures, de piqûres, de présence humaine autre à proximité ou encore la sensation d'être couvert de parasites.

Les hallucinations gustatives sont plus rares et peuvent entraîner une modification du goût, les hallucinations olfactives des mauvaises odeurs provenant du patient lui-même.

Il existe également des hallucinations cénesthésiques affectant la sensibilité interne : il s'agit d'une transformation du corps dans son ensemble avec sensation d'évidement ou d'éclatement, de possession animale ou diabolique.

4.2.2.2 Les hallucinations intrapsychiques

Les hallucinations intrapsychiques ne sont à l'origine ni de manifestations sensorielles, ni de manifestations spatiales. Elles sont perçues comme étrangères au sujet : la pensée prend alors une forme hallucinatoire avec des voix intérieures, donnant l'impression au sujet schizophrène que la pensée vient de lui-même et entraînant un écho avec ses pensées réelles. Le sujet a ainsi un sentiment de vol, de divulgation, de transmission, de devinement de la pensée : ces hallucinations prennent alors le nom de « perte de l'intimité psychique ».

4.3 Syndrome négatif

Le syndrome négatif comprend l'ensemble des signes cliniques qui traduisent un appauvrissement de la vie psychique, de la pensée.

Au niveau affectif, on notera un émoussement des affects avec une impression de froideur, de détachement et d'indifférence vis-à-vis d'autrui. Cela se traduit par l'absence d'émotions dans l'expression du visage et une intonation monotone. Le regard est fixe, le corps paraît figé et le sourire est rare.

Au niveau cognitif, cela se traduira par un discours peu développé, avec des réponses brèves et des explications parfois interrompues.

Au niveau comportemental, le sujet schizophrène présentera une avolition, un apragmatisme et sera sujet à la rupture sociale. L'avolition se définit selon le DSM-V comme une incapacité à initier et à persister dans des activités dirigées vers un but. Elle empêche de réaliser des activités comme le travail, les soins personnels ou encore les activités intellectuelles. Ainsi, le sujet pourra rester en permanence à ne rien faire assis ou au lit : c'est ce qu'on appelle la clinophilie ; allant même jusqu'à en négliger son hygiène : c'est ce qu'on appelle l'incurie. Le syndrome négatif se caractérise également par de l'anhédonie, également retrouvée dans la dépression. L'anhédonie se définit comme un déficit de la capacité à ressentir du plaisir et à s'intéresser aux choses. Elle est caractérisée par un manque d'engagement pour les expériences de la vie et se traduira chez le patient schizophrène par un total désintéressement social.

4.4 Syndrome de désorganisation

Le syndrome de désorganisation est à différencier du syndrome de dissociation. Ce dernier terme correspond aux troubles dissociatifs avec dépersonnalisation, amnésie dissociative qui sont secondaires à des traumatismes. Le syndrome de désorganisation illustre parfaitement le néologisme « schizophrénie » du grec *σχίζω-φρήν* : shizo « séparé », « phrên » « esprit », division de l'esprit d'Eugen Bleuler, dans la mesure où il correspond à la scission entre les idées, l'affectivité et les attitudes. Ce syndrome se décrit par des manifestations d'ordre cognitif, affectif et comportemental.

4.4.1 Manifestations cognitives

Sur le plan cognitif, on retrouve des altérations du cours de la pensée, des altérations du système logique, des altérations du langage.

Les altérations du cours de la pensée se traduisent par un discours décousu sans idée directrice, des propos incohérents parfois incompréhensibles. La pensée est irraisonnable, les discours sont dénués de sens et peuvent être interrompus par une pause soudaine d'une durée plus ou moins grande : c'est ce qu'on appelle les barrages ; ou ralentis avec hypophonie progressive : c'est ce qu'on appelle le fading.

Les altérations du système logique, encore appelées illogisme, se traduisent par une ambivalence, un rationalisme morbide qui étouffe la réalité vivante au profit d'un raisonnement irréal et un raisonnement paralogique : erroné, basé sur un jugement faux, mais de bonne foi.

Les altérations du langage peuvent toucher la locution avec un débit de paroles sinusoïdal, allant de très rapide à lent et de manière alternée, et par la présence éventuelle de bégaiement, ou encore une élocution au vocabulaire soutenu, complètement décalé. Le patient peut également inventer de nouveaux mots, donner de nouveaux sens à des mots préexistants : c'est ce qu'on appelle respectivement le néologisme et le paralogisme.

4.4.2 Manifestations affectives et comportementales

Les altérations de l'affect se traduisent par la coexistence de sentiments et d'émotions contradictoires : ressentis non cohérents avec les situations vécues, sourires et rires discordants et immotivés.

Les manifestations comportementales sont le reflet de la dissociation entre les idées, l'affectivité et les attitudes. On retrouve un maniérisme gestuel ou comportemental, des parakinésies et un syndrome catatonique. Le syndrome catatonique comprend un ensemble de signes psychomoteurs associant une catalepsie ou annihilation de tous les réflexes de locomotion et de changement de position, un négativisme et des troubles du comportement ; un négativisme ou opposition à l'autre, avec évitement du contact physique ; et des troubles du comportement avec stéréotypies, écholalie ou échopraxie.

4.5 Quelques outils d'évaluation des signes cliniques utilisés dans la littérature

4.5.1 Evaluation des troubles cognitifs

4.5.1.1 Test de Stroop

Le test de performance de Stroop a été mis en place en 1935 afin d'évaluer la performance. Il s'agit d'un test de couleur permettant d'évaluer l'interférence chez les patients schizophrènes par rapport à des témoins(6).

Dans ce test, les sujets doivent dénommer la couleur de toutes les cartes « incongruentes » comportant des noms de couleur imprimés avec une encre de couleur différente et d'une carte de contrôle, dite de « couleur » avec motifs colorés, le plus rapidement possible. Le matériel comporte quatre planches ou cartes

composées de 100 items chacune. La carte « mots » est composée de 100 items (rectangles) qui représentent les noms de quatre couleurs (rouge, jaune, bleu et vert). On demande au sujet de nommer le plus rapidement possible les noms des couleurs. L'expérimentateur demande au patient de nommer les couleurs aussi rapidement que possible. La carte interférence comporte un nom de couleur qui peut être imprimé en une autre couleur. On demande au sujet de nommer les couleurs d'impression du mot tout en évitant de lire le mot. Concernant la carte « flexibilité » : on procède de la même manière que la carte précédente, mais seuls 20 items sont choisis au hasard et encadrés. On demande au sujet de nommer les couleurs dans lesquelles sont imprimés les noms non encadrés et de lire les noms encadrés.

Ce test représente une mesure des capacités d'attention sélective du sujet, appartenant au fonctionnement exécutif. Chez les sujets atteints de schizophrénie, la réponse donnée est plus lente et le nombre d'erreurs plus important par rapport aux sujets sains car ils sont plus sensibles aux interférences.

4.5.1.2 Test de Wisconsin

Le test de Wisconsin est l'un des plus fréquemment utilisés pour la mesure du fonctionnement exécutif chez le sujet schizophrène(7). Il consiste à trier des cartes représentant des motifs simples, variant selon la forme, le nombre ou la couleur : le but est de trier des items suivant un critère défini arbitrairement par l'expérimentateur quand plusieurs clés de tri sont possibles, ou à combiner plusieurs critères incompatibles. Les résultats de ce test donnent des indications sur le processus de formation des concepts.

Ce test révèle que les performances des patients schizophrènes sont diminuées en termes de formation de concepts et de flexibilité cognitive. En effet, on note dans cette population de nombreuses erreurs de persévération : les patients ont tendance à conserver la même stratégie lorsque celle-ci a préalablement fonctionné. Il a été suggéré que ces déficits pouvaient être associés à des déficits plus fondamentaux en termes de mémoire de travail, mais cette hypothèse fait encore débat.

4.5.1.3 Test de la Tour

Il existe plusieurs versions de la tâche de la Tour, mais elles sont toutes basées sur le même principe : déplacer un ensemble d'objets d'une position initiale à une position finale en effectuant le moins de déplacements possibles(8). Cette tâche

requiert de la part du sujet qu'il planifie l'ordre des déplacements qu'il effectuera, en respectant certaines règles fixées à l'avance comme ne déplacer qu'un objet à la fois, par exemple. Dans les tâches de la Tour de Londres ou de la Tour de Hanoï, les patients schizophrènes réalisent un nombre significativement plus élevé de déplacements que les sujets témoins. Ces difficultés pourraient refléter un déficit spécifique en planification, puisqu'il apparaît qu'elles ne sont pas imputables à un ralentissement moteur quelconque.

4.5.1.4 Score composite de Cogstate

Le CogState Brief Battery (CBB) est un ensemble de tests cognitifs réalisés par informatique(9). En 10 minutes, l'ordinateur va faire réaliser au patient quatre tâches cognitives qui évaluent la fonction psychomotrice, l'attention, la mémoire de travail et la mémoire. Il a également été efficace dans la détection des déficiences cognitives dans plusieurs pathologies neurodégénératives. Étant donné que le CBB est informatisé, la notation et les rapports sont automatisés et hautement standardisés. Chaque tâche de la batterie est construite en utilisant des cartes à jouer comme stimuli, le preneur d'essai devant répondre uniquement par « oui » ou par « non » à chaque essai. Les stimuli, les règles et les réponses ont été combinés pour générer des paradigmes cognitifs bien validés par la littérature. Ceux-ci incluent des mesures de la fonction psychomotrice (tâche de détection), de l'attention visuelle (tâche d'identification), de la mémoire de travail (tâche One Back) et de l'apprentissage visuel définis dans un modèle de séparation des motifs ou tâche One Card Learning.

4.5.1.5 L'échelle BACS : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia

L'échelle Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) est une batterie de tests psychologiques permettant d'évaluer plusieurs fonctions cognitives, notamment la mémoire verbale(10). Pour ce faire, le patient doit mémoriser une liste de quinze mots qui lui sera répétée cinq fois. Elle évalue aussi la mémoire de travail via l'exercice de classement par ordre croissant d'une séquence de chiffres, les fonctions motrices via une tâche de manipulation de jetons et une tâche de correspondance entre les chiffres. Elle permet également de déterminer la fluence verbale, le fonctionnement exécutif par une adaptation de la tour de Londres.

4.5.1.6 Test d'addition série ou Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT):

évaluation des fonctions cognitives

Le PASAT est un outil mesure de la fonction cognitive qui évalue la vitesse et la flexibilité du traitement des informations auditives, ainsi que la capacité de calcul. Il a été développé par Gronwall en 1977 et réadapté en 1989 pour la sclérose en plaques. Il s'agit d'un test informatisé, assurant une normalisation du taux de présentation du stimulus sonore(11).

Le test est le suivant : des chiffres uniques sont présentés toutes les 3 secondes et le patient doit ajouter la valeur chaque nouveau chiffre à celui qui le précède immédiatement. Des intervalles inter-stimulus plus courts, par exemple 2 secondes ou moins, ont également été utilisés avec le PASAT mais ont tendance à augmenter la difficulté de la tâche. Deux formes alternatives ont été développées pour minimiser la familiarité possible avec les éléments de stimulus lorsque le PASAT est répété plusieurs fois.

4.5.2 Evaluation de la symptomatologie négative : l'échelle Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

L'échelle SANS a été proposée par Nancy Andreasen dans le début des années 80. Il s'agit d'une échelle construite par l'auteure, qui y a rassemblé les signes cliniques s'apparentant à une dimension négative, permettant ainsi d'évaluer le syndrome négatif de la schizophrénie(12). Elle se compose de cinq échelles qui évaluent cinq aspects différents des symptômes négatifs : l'alogie, l'émoussement affectif, l'avolition-apathie, l'anhédonie-asocialité et les troubles de l'attention. Chacun de ces symptômes négatifs peut être évalué seul, mais l'ensemble est pris en compte afin d'atteindre une cote globale. Elle est complétée par une échelle d'évaluation des symptômes positifs ou Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), qui permet une évaluation détaillée des symptômes positifs, décrite par la même auteure. Prises ensemble, les deux échelles fournissent une évaluation complète des symptômes de la schizophrénie et permet d'observer leur évolution au fil du temps.

Cette classification n'a été que partiellement validée a posteriori, puisque les analyses dimensionnelles de l'échelle SANS et de l'échelle SAPS révèlent une dimension négative qui n'est pas prise en compte ici : la désorganisation. Bien que celle-ci affecte surtout la SAPS, certains items de la SANS, tels que les affects inappropriés par exemple, en font partie. Cette échelle est surtout utilisée en

recherche, où elle s'avère plus pratique que la PANSS, puisqu'il est possible de la coter sur la seule base d'un entretien, sans avoir à questionner les aidants.

4.5.3 Evaluation de la symptomatologie positive : l'échelle Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

L'échelle SAPS est bidimensionnelle avec une accentuation sur deux points : la distorsion de la réalité et la désorganisation. L'échelle est surtout utilisée en recherche, où elle s'avère plus pratique que la PANSS, puisqu'il est possible de la coter sur la seule base d'un entretien, sans avoir à questionner les aidants.

4.5.4 Evaluation des symptomatologies positive et négative : l'échelle Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) et l'échelle Clinic Global Impression (CGI)

L'échelle PANSS, définie comme étant l'échelle d'évaluation des syndromes positifs et négatifs, a été proposée par Kay, Fiszbein et Opleret en 1987(13). Elle est basée sur un questionnaire court et qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes chez les patients schizophrènes, plus précisément d'en déterminer la composante principale.

La variabilité inter-individuelle de la symptomatologie du schizophrène en termes de syndromes positifs ou négatifs nécessite l'utilisation de techniques de mesures standardisées, permettant l'évaluation de la typologie de schizophrénie. L'échelle PANSS est sensible à la médication, mesure la corrélation entre les différents symptômes positifs comme négatifs et la psychopathologie générale. Elle constitue ainsi quatre échelles mesurant les syndromes positifs et négatifs, leur différence et la gravité générale de la maladie. Elle combine à la fois dix-huit items de l'échelle psychiatrique abrégée et douze articles de la revue *Psychopathology*(14), et chaque item vient compléter la définition de la schizophrénie. Une étude portant sur 100 patients schizophrènes a confirmé leur fiabilité et leur stabilité mais l'implication des scores PANSS dans la clinique ne sont pas toujours clairs.

La Clinic Global Impression Scale(15) ou CGI est plus complète à cet égard que le PANSS, car elle décrit l'état clinique général du patient, basé sur une impression globale. Cette échelle a été développée pour les essais cliniques sponsorisés par le NIMH ou National Institute of Mental Health afin de fournir une évaluation brève par un clinicien de l'état global du patient avant et après le début d'un traitement à l'étude. Le clinicien y prend en compte toutes les informations disponibles, y compris les

antécédents du patient, l'environnement psychosocial, la symptomatologie elle-même, le comportement et l'impact des symptômes sur la qualité de vie. La première mesure, effectuée sur une échelle de 1 à 7, prend en compte la gravité de la symptomatologie via la CGI-Severity et le changement observé après instauration du traitement via la CGI-Amelioration. En pratique, le CGI établit une impression clinique via des listes simples de symptômes.

Le clinicien expérimenté formulera un jugement sur la situation globale du patient à chaque visite selon la gravité de la maladie, son niveau de détresse et d'autres aspects du déficit fonctionnel, ainsi que l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

L'échelle CGI est donc une échelle plus complète de l'échelle PANSS. Elle est plus courte que les échelles SANS ou SAPS, tout en évaluant plus largement la symptomatologie et sa cotation répond à des règles précises. Assez sensible, elle est bien adaptée à l'étude de l'évolution sous traitement. En revanche elle nécessite de recueillir l'avis de l'entourage, des aidants ou des soignants pour être cotée correctement, ce qui est plus objectif, mais n'est pas toujours facile en dehors d'une hospitalisation. Sa structure dimensionnelle est plus riche que celle de la SANS-SAPS, comprenant globalement les trois dimensions de celles-ci : appauvrissement psychomoteur, désorganisation, distorsion de la réalité ; plus une dimension dépression et une qui comprend des éléments d'agitation, d'excitation et d'agressivité.

5 Diagnostic

5.1 Critères diagnostiques selon le DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur un ensemble de critères cliniques établis selon le DSM-5 de 2013. On compte six critères notés de A à F(16).

Le critère A repose sur un syndrome clinique caractéristique suivant. Un syndrome positif avec des délires, des hallucinations ; un discours désorganisé avec une incohérence dans le discours ou déraillement ; un comportement excessivement désorganisé ou catatonique. A cela s'ajoute un syndrome négatif se caractérisant par un affect abasé ou émoussé avec réduction significative de l'intensité de l'expression affective voire absence totale de ressenti affectif, alogie avec pauvreté de discours ou du contenu et réponses courtes, reflétant la pauvreté de pensée ou avolition avec perte

de volonté et d'initiative, manque cruel de dynamisme, incapacité à prendre des décisions et à agir en fonction.

Un diagnostic peut être posé si au moins deux des signes précédents sont exprimés pendant au moins une période d'un mois (ou moins si ces signes sont traités avec succès).

Le critère B prend en compte l'aspect social et professionnel, plus particulièrement les domaines tels que la capacité de travail, les interactions interpersonnelles et la capacité à se prendre en charge. Ainsi, lorsque la maladie est déclarée à l'âge adulte, une régression dans ces domaines est observée à l'apparition de la maladie. Lorsque la maladie se déclare durant l'enfance ou l'adolescence, la capacité de l'enfant à se développer dans ces domaines sera moindre par rapport aux enfants non atteints. Cela s'observera notamment dans sa scolarité et son rapport aux autres.

Le critère C étudie la persistance des signes cliniques. La schizophrénie est diagnostiquée lorsque les signes cliniques perdurent sur une période d'au moins 6 mois. Cette période doit inclure pendant au moins 1 mois l'expression des signes cliniques décrits dans le Critère A, ou moins si le traitement antipsychotique mis en place est efficace. Elle peut également inclure la présence de signes prodromiques ou de signes résiduels.

Le critère D différencie les troubles bipolaires avec idées délirantes, hallucinations, trouble de la pensée ; du trouble schizo-affectif. Ces deux phénomènes ont été différenciés : soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a eu lieu en même temps que la phase active de la maladie ; soit parce que, en présence d'épisode dépressif majeur ou maniaque, ceux-ci n'ont été présents que pour une infime partie de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

Le critère E permet d'exclure la cause iatrogénique. Ainsi, toute prise médicamenteuse ou tout acte médical doit être pris en compte avant tout diagnostic de schizophrénie.

Le critère F différencie la schizophrénie du retard développemental et de l'autisme. S'il y a des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou l'apparition d'un trouble de la communication pendant l'enfance, le diagnostic de schizophrénie ne peut être posé que si des délires ou hallucinations sont présents depuis au moins 1 mois (ou moins si ces signes sont traités avec succès).

Le diagnostic de la schizophrénie est clinique. Avec absence de diagnostic différentiel, le diagnostic repose sur l'association d'au moins deux syndromes suivants : syndrome positif, syndrome de désorganisation ou syndrome négatif, avec évolution de ces signes depuis au moins 6 mois. Lorsque les symptômes évolueront sur une durée inférieure ou égale à un mois, on parlera de trouble psychotique bref ; lorsqu'ils évolueront sur une durée comprise entre un et six mois on parlera de trouble schizophréniforme. A ce syndrome doit s'ajouter des répercussions fonctionnelles sociales ou professionnelles.

Des examens complémentaires permettent d'éliminer un diagnostic différentiel. Il s'agit d'un bilan biologique standard, d'une recherche de toxiques urinaires et d'une imagerie cérébrale, au mieux une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'électro-encéphalogramme (EEG) est utile lors d'un premier épisode ou plus tard pour éliminer une comitialité. Le bilan sera orienté selon la clinique et les antécédents du patient, en particulier en cas de début très brutal : note confusionnelle, déclin cognitif, résistance aux traitements appellent à réaliser un bilan plus poussé.

5.2 Critères diagnostiques selon le International Classification of Diseases ICD

Dans le cadre des efforts de révision de la classification internationale des maladies version 10, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), via un groupe de travail, a proposé plusieurs modifications aux critères de classification de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques primaires visant à accroître l'utilité clinique, la fiabilité et la validité de la classification diagnostique(17).

Dans le domaine de la classification de la schizophrénie, l'ICD rétablit une classification de ce groupe de maladies avec des symptômes pertinents sur le plan diagnostique. Concernant la symptomatologie, la définition de la schizophrénie repose sur la persistance pendant au moins un mois, en l'absence de traitement, de deux des catégories de symptômes suivants : une illusion persistante telle que la mégalomanie, la paranoïa ; des hallucinations persistantes sonores principalement, ou toute autre hallucination touchant les autres sens ; des perturbations de la pensée comme une pensée persistante, un langage incompréhensible, une incohérence dans le discours ou des néologismes ; une sensation d'influence, de passivité ou de contrôle externe avec par exemple une impulsion de la pensée, un retrait de la pensée ou une propagation de la pensée ; des symptômes négatifs tels que l'atteinte de l'affect, l'aphasie, l'appauvrissement du discours, le manque de motivation, les troubles de la

communication ou l'anhédonie qui est représentée par une incapacité à avoir des sensations positives lors d'une situation pourtant normalement plaisante ; un comportement grossier et désorganisé avec un comportement imprévisible et étrange, des réactions émotionnelles inappropriées ; une catatonie caractérisée par des signes moteurs comme psychiques représentés par des troubles posturaux tels que la catalepsie dans laquelle le patient s'impose des attitudes qui lui sont inconfortables par exemple la tête qui reste en lévitation au-dessus de l'oreiller dans le lit, des phénomènes parakinétiques avec maniérisme, impulsions, le négativisme ou le refus de tout contact avec autrui et le monde réel, le mutisme ou stupeur.

5.3 Comparaison de l'ICD-11 et du DSM-5

La révision à la fois de l'ICD et du DSM-IV visait à l'harmonisation entre les deux systèmes de classification. Les points possibles d'harmonisation concernent notamment l'atténuation des symptômes de premier ordre dans la schizophrénie et le remplacement des sous-types par des symptômes spécifiques. Les deux systèmes incluent ainsi les déficiences cognitives et les symptômes spécifiques. Néanmoins et contrairement à l'ICD-11, le DSM-5 inclut les troubles de la personnalité schizotypique, les troubles schizophréniformes et les troubles psychotiques brefs. Une autre différence considérable concerne le rôle des déficiences fonctionnelles dans le diagnostic de la schizophrénie et des troubles mentaux en général. Bien que la ICD-11 n'inclue pas les altérations fonctionnelles en tant que critère obligatoire, cela restera le cas pour le DSM-5.

5.4 Diagnostic différentiel

D'autres causes médicales peuvent provoquer des symptômes similaires à la schizophrénie. On trouve des causes psychiatriques et non psychiatriques(3).

5.4.1 Causes non psychiatriques

Certaines causes médicales non psychiatriques peuvent être à l'origine d'une symptomatologie proche de celle de la schizophrénie.

Parmi les causes neurologiques on retrouve l'épilepsie, les tumeurs cérébrales, l'encéphalite herpétique, la chorée de Huntington.

Parmi les causes endocriniennes on retrouve la dysthyroïdite, l'altération de l'axe corticotrope. Parmi les causes métaboliques on retrouve la maladie de Wilson. La neurosyphilis, le SIDA peuvent également donner une symptomatologie similaire.

Certaines substances peuvent également provoquer des symptômes psychotiques : le cannabis, en intoxication comme en consommation chronique, et c'est d'ailleurs un facteur aggravant de la maladie ; les amphétaminiques tels que les anticholinergiques, le LSD, la kétamine ou encore la Phencyclidine.

5.4.2 Causes psychiatriques

Des causes psychiatriques sont également nécessaires à évaluer pour le diagnostic différentiel de la schizophrénie. Le patient peut, par exemple, présenter des troubles de l'humeur, des troubles délirants chroniques ou encore des troubles envahissants du comportement.

Les troubles de l'humeur peuvent être représentés par un syndrome positif, négatif, ou de désorganisation avec un syndrome dépressif ou maniaque sous-jacent associé. Dans ce cas, le diagnostic de schizophrénie doit être posé lorsqu'il n'y a plus de syndrome dépressif ou maniaque et que les syndromes positif, négatif ou de désorganisation persistent : il s'agit alors d'un trouble schizo-affectif. Lorsqu'il y a disparition du syndrome dépressif ou maniaque et que les syndromes positif, négatif ou de désorganisation disparaissent, le diagnostic d'épisode thymique, dépressif ou maniaque, doit être posé.

Les troubles envahissants du comportement ou TED, qui touchent les enfants, peuvent aussi partager la symptomatologie de la schizophrénie. Sous ce terme sont regroupées différentes anomalies du développement qui apparaissent pendant l'enfance et altèrent la cognition, la communication et la socialisation. Parmi elles on retrouve le syndrome d'Asperger, les troubles du spectre de l'autisme infantile, le syndrome de Rett qui est un syndrome de désintégration.

6 Etiologies

6.1 La théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie

Une anomalie du développement neurologique comme origine de la schizophrénie est une théorie largement étudiée dans les recherches actuelles. C'est ce qu'on appelle la théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie. Cette théorie, explicitée en 1987, suggère que l'expression de certains gènes, en association avec des lésions cérébrales fœtales acquises pendant la grossesse ou au moment de la

naissance, augmentent le risque d'apparition de la schizophrénie. La présence de ces lésions resterait silencieuse jusqu'au sommet du développement neuronal puis s'exprimerait, notamment au niveau du cortex pré-frontal. Ces lésions seraient à l'origine des prodromes de la maladie et plus tard de la démence. Les prémisses de cette théorie reposent sur les études de Barbara Fish incluant des populations pédiatriques.

6.1.1 La théorie neurodéveloppementale dans les années 60 : les travaux de Barbara Fish

Barbara Fish est une pédopsychiatre New-Yorkaise dont la première étude publiée dans le *Journal Of Nervous and Mental Disease* en 1957 traite du diagnostic précoce de la schizophrénie. Son étude inclut des nourrissons issus d'un milieu social défavorisé, âgés de 6 semaines et suivis jusqu'à l'âge de 3 ans(18). Les sujets présentant un développement anormal étaient considérés comme vulnérables au développement de la schizophrénie. Parmi ces sujets, 1/4 ont développé des symptômes cliniques tels que l'anxiété, des anomalies de perception de l'image corporelle ou de la réalité. La fréquence et la gravité de ces signes concordent avec le degré d'immaturation développementale identifié au début de l'étude : ainsi, l'individu le plus gravement perturbé était considéré comme schizophrénique. Malgré l'échantillonnage peu qualitatif, il est conclu que l'apparition de ces signes dans l'enfance entraînerait l'apparition de troubles à l'âge de 25 à 29 ans, avec une incidence de 0,5 à 1% dans la population. Plus tard, elle réitère son étude en élargissant son échantillonnage. Elle recense une population dit « à haut risque », à savoir des nourrissons nés d'une mère atteinte de schizophrénie, et réalise un suivi à l'âge de 10, 18 et 21 ans. En 1975, elle affirme que le risque d'apparition de schizophrénie infantile ou d'une personnalité schizotypique est plus important chez les enfants nés d'une mère schizophrène par rapport aux enfants témoins.

Barbara Fish établit donc les critères prédictifs d'une schizophrénie future. Ainsi, la schizophrénie infantile provient d'une immaturité physiologique précoce, entraînant un retard de maturation fœtale et touchant tous les domaines : les activités motrices et adaptatives, le langage, la personnalité ; et conduisant à des symptômes biologiques fondamentaux même en l'absence de schizophrénie constituée. Selon ses propres mots, « l'existence de différences physiologiques identifiables entre le nourrisson schizophrène et les autres nourrissons à un mois indique qu'il existe une prédisposition biologique qui s'est avérée être présente avant même que l'anxiété ou

les troubles de la personnalité ne se manifestent ». Elle ajoute : « l'origine de cette perturbation biologique serait due aux mauvaises synchronisation et assimilation de tous les aspects du développement, y compris la croissance, le contrôle homéostatique, le développement neuromusculaire et l'organisation perceptuelle ».

En 1977, le retard neurodéveloppemental à l'origine de la schizophrénie prend le nom de pandysmaturation. Ce concept inclut les signes cliniques caractéristiques suivants : des retards transitoires du développement moteur ou visuel, un profil fonctionnel anormal ainsi qu'un retard de croissance squelettique ; permettant de différencier les anomalies de la schizophrénie des autres troubles neurologiques et intellectuels. D'autres études menées en Israël(19) et en Suède(20) ont montré que la pandysmaturation concerne principalement les enfants nés de parents schizophrènes et que la présence de ces signes cliniques dans l'enfance prédispose à l'apparition d'un trouble schizophrénique à l'âge adulte.

A la suite de ces travaux, les études comparatives sur les enfants à « haut risque » de schizophrénie par rapport aux enfants témoins se sont développées. Elles ont utilisé des marqueurs potentiellement prédictifs comme des variables neurologiques, biologiques, comportementales et cognitives et leurs conclusions ont appuyé et étendu les observations antérieures.

6.1.2 La théorie neurodéveloppementale des années 80 à nos jours

6.1.2.1 Schizophrénie et élagage synaptique

En 1982, Freinberg présente une théorie neurobiologique du développement cérébral : l'apparition de la schizophrénie serait liée à un défaut d'élagage synaptique, processus d'élimination et de régulation observé dès le développement pré-natal cérébral et particulièrement actif au moment de la puberté(21). C'est un processus réalisé par les cellules microgliales consistant à couper et réduire les ramifications trop nombreuses et inutiles d'un axone afin de permettre le développement de synapses fonctionnelles plus performantes. Ce mécanisme a donc un lien direct avec la phase d'apprentissage et le développement neurocognitif de l'enfant. Cette théorie soutient l'origine neurodéveloppementale et fait de la puberté une période propice à l'apparition de la maladie, mais ne permet pas de conclure quant à une sur ou sous-efficacité de cet élagage. C'est en 2016 que cette théorie est corroborée, avec des études

démontrant que les variants des gènes codants pour le système du complément C4 pouvaient induire une hyperactivité de l'élagage synaptique durant la puberté des patients schizophrènes(22). Il a également été démontré qu'une diminution du volume cortical à l'adolescence et au début de la vie adulte se produisait et se traduisait par un état de psychose.

6.1.2.2 *Schizophrénie et interaction gène-environnement*

Parallèlement, en 1981, un concept de développement interactif de la schizophrénie impliquant des vulnérabilités génétiques et gestationnelles et leurs interactions a été présenté(23). Des résultats d'association avec l'exposition maternelle à la grippe et à d'autres infections virales suggèrent un rôle potentiel des mécanismes immunitaires interférant avec le développement cérébral du fœtus, bien que cela ne se reproduise pas toujours de manière homogène. Il a aussi été prouvé que la saison est un facteur environnemental influençant le risque d'apparition de schizophrénie. L'hiver étant propice aux infections maternelles, les personnes nées en Décembre sont plus susceptibles de développer la maladie que les personnes nées au mois de Mai.

Ces travaux distincts de Weinberger, Murray et Lewis, en cohérence avec les travaux de Fish deux décennies plus tôt, prennent en compte ces facteurs et développent une hypothèse complète de la schizophrénie. Ils affirment tout d'abord que le risque d'apparition de la schizophrénie est maximal à la fin de l'adolescence ou au début de la vie adulte et que le délai entre l'exposition au risque potentiel et la déclaration de la maladie est long. Cette prédisposition au développement de la maladie serait en lien avec une lésion cérébrale affectant les circuits électriques du cerveau. On ne sait pas si cette lésion est génétiquement déterminée ou non, mais le nouveau modèle s'enrichit de nouveaux paramètres comme la variation des facteurs génétiques, obstétricaux et environnementaux tout au long de la trajectoire développementale de la schizophrénie.

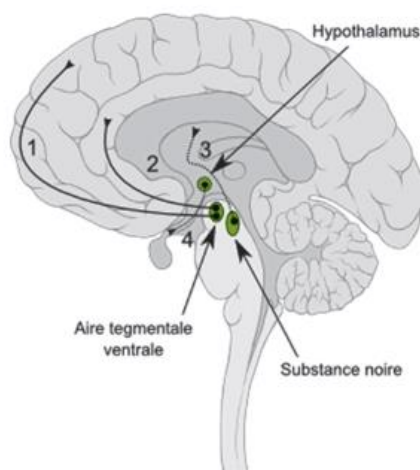
Des études complémentaires basées sur la méthode du jumeau témoin permettent de compléter cette hypothèse(24). Il s'agit d'une méthode comparative qui consiste en l'observation de couples de jumeaux monozygotes, génétiquement identiques, soumis à des régimes différents d'apprentissages ou d'exercices moteurs intellectuels différents. Cette méthode permet de préciser le rôle et l'influence des

processus de maturation, mais aussi de mettre en évidence l'influence des facteurs environnementaux. Ainsi, des jumeaux homozygotes atteints de schizophrénie ont des ventricules cérébraux élargis par rapport à des jumeaux témoins et cette anomalie est présente chez des jumeaux ayant été exposés à des risques périnataux graves. L'émergence de la neuroimagerie a permis de corroborer ces résultats en expliquant que chez les nourrissons exposés à la prématurité et/ou à l'hypoxie, des saignements péri-ventriculaires apparaissent et sont à l'origine de cet élargissement.(24)

6.2 Théorie dopaminergique de la schizophrénie

6.2.1 Rappel : le système dopaminergique

Le système dopaminergique se compose de 4 voies principales : la voie méso-limbique, la voie méso-corticale, la voie nigro-striée et la voie tubéro-infundibulaire(3,25).



- 1 : voie méso-corticale
- 2 : voie méso-limbique
- 3 : voie nigro-striée
- 4 : voie tubéro-infundibulaire

Figure 1 : Illustration des quatre principales voies dopaminergiques sur une coupe sagittale d'encéphale(3,25)

6.2.1.1 La voie méso-limbique

La voie méso-limbique relie l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens, aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale qui appartient au système limbique, donnant ainsi le nom à cette voie.

Elle joue un rôle dans la mémoire, les apprentissages, le renforcement positif des comportements apportant du plaisir, dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle permet l'association des actions et de leurs

conséquences. Ainsi, la stimulation de cette voie chez l'animal augmente le comportement de recherche du plaisir et inversement lorsqu'elle est détruite. L'hyperactivité de ce système chez l'être humain pourrait entraîner des dissociations entre les intentions au sujet des événements extérieurs, donnant aux objets ou représentations des importances anormales ; ce qui est retrouvé dans les psychoses. Cette théorie est confirmée notamment par le fait que l'administration de substances pro-dopaminergiques comme les amphétamines ou la cocaïne entraîne des délires et hallucinations chez les sujets sains et que l'administration d'antagonistes dopaminergiques D2 diminuent ces signes. L'action des antipsychotiques sur cette voie serait donc bénéfique dans l'hyperdopaminergique sous-corticale supposée dans la schizophrénie.

6.2.1.2 La voie méso-corticale

La voie méso-corticale est constituée de fibres provenant de l'aire tegmentale ventrale et qui projettent vers les cortex frontal, cingulaire et les régions septohippocampiques.

Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires : c'est la voie nécessaire aux activités mnésiques et à l'attention. Ainsi, une hypoactivité de cette zone chez les patients schizophrènes entraînerait des symptômes négatifs, des troubles de l'attention et des difficultés de planification et d'exécution des tâches. Les antipsychotiques de première génération sont à l'origine d'un hypofonctionnement de cette zone, entraînant les effets indésirables cités. Les neuroleptiques de deuxième génération ayant un effet antagoniste sérotoninergique 5HT_{2A} atténueraient l'antagonisme D2 striatal et réduiraient l'apparition de ces effets. Il pourrait alors atténuer le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal et donc améliorer les symptômes négatifs du patient schizophrène.

6.2.1.3 La voie nigro-striée

La voie nigro-striée est composée de fibres nerveuses provenant de la pars compacta de la substance noire et qui projettent vers le noyau caudé et le putamen.

Ces fibres sont impliquées dans le contrôle du mouvement. Un blocage pharmacologique des récepteurs dopaminergiques D2 dans cette zone, obtenu par l'administration d'antipsychotiques, entraîne un syndrome extra-pyramidal se

manifestant par un syndrome parkinsonien, des dyskinésies ou de l'akathisie. L'utilisation à long terme de ces molécules peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs dopaminergiques, laissant place à des dyskinésies tardives. Ces effets indésirables sont principalement retrouvés avec les antipsychotiques de première génération plutôt qu'avec les neuroleptiques de deuxième génération. En effet, les antipsychotiques de seconde génération se lient également aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D₂ par les antipsychotiques.

6.2.1.4 La voie tubéro-infundibulaire

La voie tubéro-infundibulaire comprend des fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus qui projettent vers l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse.

L'effet des antipsychotiques sur cette voie entraîne une diminution de l'inhibition de la prolactinémie normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse, entraînant une hyperprolactinémie caractérisée chez la femme par une aménorrhée-galactorrhée et chez l'homme par une impuissance. Les effets antagonistes 5-HT_{2A} des antipsychotiques de seconde génération s'opposent en partie aux effets antagonistes D₂ sur les cellules galactophores, entraînant une diminution du risque d'hyperprolactinémie. Cependant, cet effet secondaire est fréquemment retrouvé avec la Risperidone ou l'Amisulpride, ce qui laisse à penser que le rapport 5-HT_{2A}/D₂ n'est pas le seul élément à prendre en considération.

6.2.2 Théorie dopaminergique

La théorie dopaminergique a vu le jour dans les années 50 au sein de deux équipes parisiennes et a été affinée durant la première décennie du XXI^{ème} siècle. Cette théorie est née de plusieurs observations cliniques.

La première date des années 1950 avec la découverte de la Chlorpromazine par le chimiste français Charpentier, la seconde de 1963 avec la mise en évidence de ses propriétés antagonistes spécifiques dopaminergiques D₂ par Carlsson et Lindqvist qui proposent ainsi ladite théorie(26). Les travaux antérieurs de Connell datant de 1958 corroborent cette hypothèse en mettant en évidence l'apparition d'états délirants aigus après administration d'amphétamines ; molécule qui accroît la libération de dopamine et noradrénaline au niveau synaptique(25). Ainsi, cette théorie conçoit la

maladie comme une anomalie de la fonction dopaminergique qui est située dans le système striatal plutôt que dans le limbique. (27)

La symptomatologie de la maladie serait caractérisée par une hyperdopaminergie sous-corticale responsable des hallucinations et des idées délirantes : c'est ce qu'on appelle le syndrome positif ; ainsi que par une hypodopaminergie frontale responsable d'altérations motivationnelles et exécutives : c'est ce qu'on appelle le syndrome négatif. Cette théorie est étayée par l'efficacité de l'antagonisme dopaminergique D2 des antipsychotiques dits « classiques » et la provocation d'idées délirantes aiguës par les amphétamines(28). On peut affirmer aujourd'hui que cette anomalie dopaminergique est présynaptique, qu'elle est présente au début de la maladie et qu'elle est liée à l'apparition de la psychose(29).

6.3 Théorie glutamatergique de la schizophrénie

6.3.1 Rappel : le système glutamatergique

A l'inverse du GABA, neurotransmetteur inhibiteur, le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central. Les effets inhibiteurs du GABA contrebalançant les effets excitateurs du glutamate, c'est l'équilibre de transmission entre ces deux molécules qui assure les fonctions du système nerveux central(25).

Le glutamate agit sur plusieurs types de récepteurs : les récepteurs canaux post-synaptiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (alpha amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) et kaïnate (KAR) ; et les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Les récepteurs NMDA, AMPA ou KAR interviennent dans le développement des synapses et les phénomènes de mémorisation et d'apprentissage. Leur stimulation excessive entraîne la mort neuronale, c'est pourquoi leurs agonistes sont utilisés dans les traitements des troubles de la mémoire. Des antagonistes peuvent eux être utilisés dans le traitement des pathologies dégénératives. Les RCPG ont un rôle modulateur du fonctionnement neuronal.

6.3.2 L'hypothèse glutamatergique comme origine des troubles cognitifs

L'hypothèse du glutamate, la plus récemment établie, a été affinée au XXI^e siècle et évoque qu'une anomalie glutamatergique pourrait être à l'origine des troubles de la cognition dans la schizophrénie. En effet, une augmentation significative du taux

de glutamine a été constatée dans le cortex préfrontal interne de patients schizophrènes par rapport à des patients témoins. Les études de neuroimagerie de la fonction glutamatergique dans les psychoses ont débuté plus tard que celles du système dopaminergique. Néanmoins, c'est vers la fin des années 1990 qu'elles ont prouvé la présence d'un déficit de l'activité des récepteurs NMDA du glutamate dans l'hippocampe gauche chez des patients non médicamenteux atteints de schizophrénie(30).

Une revue de la littérature a rassemblé les résultats d'études s'intéressant à l'influence du système glutamatergique sur les troubles cognitifs de la schizophrénie(31). Trois types d'études ont été recensées : les études pharmacologiques, les études de gène candidat et les études de neuroimagerie. A l'exception des études de gène candidat où l'inhibition n'a pas été analysée, les paramètres étudiés étaient les suivants : la mémoire, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la capacité d'inhibition, la vitesse de traitement de l'information, la fluidité verbale, l'attention ou encore la vitesse psychomotrice. Nous nous intéresserons plus particulièrement ici au bilan issu des études pharmacologiques. Il a déjà été démontré l'effet des médicaments antipsychotiques sur le système glutamatergique(32) : ainsi, les antagonistes du récepteur NMDA miment les signes cliniques de la schizophrénie alors que les agonistes en améliorent la symptomatologie.

Les dix-huit études pharmacologiques regroupées dans cette revue ont évalué les effets de substances susceptibles d'influencer la cognition des patients schizophrènes : la L-carnosine, la D-ciclosporine en association avec la Risperidone, l'Ampakine, la Minocycline, la Kétamine, la Mémantine, le Modafinil, la L-Théanine, l'Amantadine, la D-sérine, la Lamotrigine, et l'Aripiprazole(31). Ces molécules sont toutes impliquées dans le système glutamatergique, ainsi : la L-carnosine est un dipeptide naturel biologiquement actif libéré avec le glutamate et protecteur de l'excitotoxicité induite par le NDMA ; l'ampakine se lie à un récepteur glutamatergique et favorise la dépolarisation des membranes neuronales ; la Minocycline possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-bactériennes et est protectrice des effets toxiques du glutamate ; la Mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA ; le Modafinil est supposé avoir un impact sur les systèmes glutamatergiques du cerveau impliqués dans la vigilance, la motivation et l'excitation ; la l-théanine est un produit naturel neuroprotecteur ; l'Amantadine est un antagoniste indirect du NMDA utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson ;

la kétamine est un antagoniste de l'activité du récepteur NMDA; la D-sérine est un agoniste sélectif du site NMDA-glycine du glutamate situé à proximité du récepteur NMDA dendritique ; la Lamotrigine est un inhibiteur partiel de la libération de glutamate ; l'Aripiprazole est un protecteur neuronal de la toxicité glutaminergique.

Seules deux des treize études pharmacologiques ont montré une influence significative sur la mémoire. L'une d'entre elles montre que l'Aripiprazole a une influence positive sur la mémoire verbale immédiate et retardée. De plus, la Minocycline augmenterait le pourcentage de réponses correctes dans le Spatial Recognition Memory test (SRM) ou test de mémoire de reconnaissance spatiale. Il s'agit d'un test de 5 minutes évaluant la reconnaissance visuo-spatiale du patient, dans un paradigme de discrimination forcée à deux choix : dans la phase de présentation, le patient voit un carré blanc sur fond noir, apparaissant sur l'écran en une seule séquence à cinq endroits différents. Lors de la phase de reconnaissance, le patient voit une série de cinq paires de carrés, dont l'une se trouve à un endroit précédemment vu dans la phase de présentation. L'autre carré se trouve dans un emplacement non visible dans la phase de présentation : c'est le stimulus de distraction. Les emplacements sont testés à l'inverse de l'ordre de présentation. Ce sous-test est répété trois fois de plus, à chaque fois avec cinq nouveaux emplacements. Les résultats incluent le nombre et le pourcentage d'essais corrects et la rapidité de la réponse.

Concernant la mémoire de travail, il a également été constaté que la Minocycline améliorerait considérablement les performances et diminuait le nombre d'erreurs dans cette tâche.

Seules quatre études parmi les quatorze examinant les fonctions exécutives ont démontré une amélioration significative des troubles cognitifs. Il a été démontré que l'amélioration des troubles des fonctions exécutives est proportionnelle à la durée du traitement par Minocycline, avec notamment une augmentation du nombre d'étapes terminées et du nombre de problèmes résolus au cours de la tâche de réglage intra-extra-dimensionnel. Il a également été démontré que l'administration de D-sérine améliore considérablement le score du test du tri du Wisconsin(33). Il s'agit d'un test basé sur le tri de cartes et qui vise à évaluer la capacité du patient schizophrène à manipuler des catégories mentales, à trier des items suivant un critère défini quand plusieurs clés de tri sont possibles, ou à combiner plusieurs critères incompatibles. Les résultats de ce test donnent des indications sur le processus de formation des concepts. De plus, la L-carnosine augmenterait l'adaptation et l'efficacité des fonctions cognitives, réduisant ainsi le temps de réaction du test de réglage par décalage(34).

Concernant l'inhibition, une seule étude parmi les quatre a montré un effet significatif sur la performance de Stroop. Il a été observé que l'administration préalable de glycine augmentait significativement la performance à ce test ; cependant il n'y a pas de corrélation entre la glycinémie et la performance(35).

Enfin, parmi les neuf études qui se sont penchées sur la vitesse de traitement, une seule a trouvé un changement significatif sur ce critère. Ainsi, une augmentation de la concentration de glycine administrée per os en association avec un autre traitement antipsychotique réduit de manière significative les erreurs dans le Trail Making Test (TMT). Il s'agit d'un test de l'attention visuelle et du changement de tâche. Il se compose de deux parties dans lesquelles il est demandé au sujet de connecter un ensemble de 25 points le plus rapidement possible tout en maintenant la précision. Ici, il existe un lien entre l'augmentation de la glycinémie et les erreurs observées dans le TMT.

Les autres substances étudiées dans cette revue sont impliquées dans la voie glutamatergique mais n'ont pas influencé de manière significative la cognition du patient schizophrène, il s'agit de : la Mémantine, le Modafinil, la l-théanine, l'Amantadine, l'Ampakine, la kétamine et la Lamotrigine.

Dans cette review, les études ayant observé au moins l'une des fonctions cognitives chez les patients schizophrènes et mesuré l'activité du système glutamatergique ont montré que, parmi les domaines de la cognition observés, la mémoire, la mémoire de travail et les fonctions exécutives semblent être le plus influencées par le système glutamatergique(31). De plus, il a été montré que la synthèse des neuromédiateurs présynaptiques influence la mémoire, alors que la synthèse des neuromédiateurs post-synaptiques a un rôle dans la mémoire de travail. Il a également été montré que le système glutamatergique est impliqué dans la modulation du système cognitif et dans l'apprentissage. Le système glutamatergique semble donc être à l'origine des troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie, avec différentes voies associées à des troubles différents.

7 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque sont associés à une augmentation de la prévalence de la schizophrénie et de ses troubles associés. On trouve deux types de facteurs d'influence : les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques. Des

interactions entre ces facteurs peuvent exister : c'est ce qu'on appelle les interactions gènes—environnement (GxE) et les interactions environnement—environnement (ExE). Dans cette partie, nous n'évoquons que les interactions gènes-environnement(36).

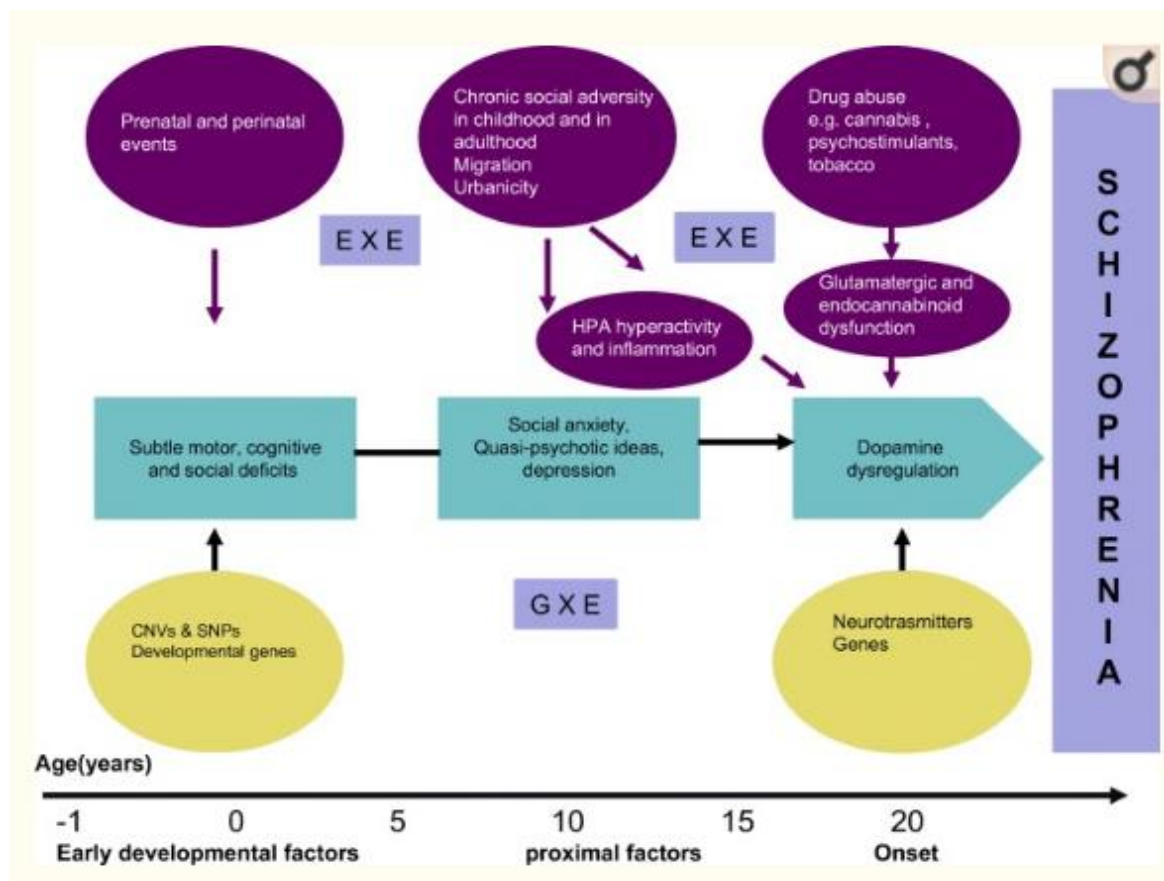


Figure 2: Chronologie du développement des facteurs de risque de schizophrénie (36)

Parmi les facteurs environnementaux, on trouve : le stress maternel in utéro et la saison de la grossesse, le statut social et l'urbanicité, les traumatismes et adversités sociales de l'enfance et de l'âge adulte, le statut migratoire et la consommation de substances telles que les amphétamines ou le cannabis.

Parmi les facteurs génétiques, on trouve les CNV *copy number variation* et les SNP *single nucleotide polymorphisms* notamment en lien avec l'âge paternel, anomalies toutes les deux retrouvés lors du développement fœtal ; et certaines mutations génétiques intervenant à l'âge adulte et pouvant modifier la neurotransmission dopaminergique que nous n'exposerons pas ici.

7.1 Facteurs de risque environnementaux

7.1.1 Le genre

Le sexe-ratio nous montre une prévalence augmentée chez l'homme avec un risque de forme plus sévère(37).

7.1.2 La saison

Les enfants nés au printemps et en hiver, en lien avec l'action des virus sur le neurodéveloppement, présentent un risque de survenue de schizophrénie légèrement supérieur par rapport aux enfants nés en dehors de ces saisons(38).

7.1.3 Le statut migratoire

Une incidence accrue de schizophrénie a été observée parmi de nombreux groupes de migrants par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédents personnels ou familiaux de migration. Aussi, certains groupes ethniques d'immigrants présenteraient un risque deux à cinq fois plus élevé de développer des troubles psychotiques que les personnes nées dans leur pays. Ce risque est d'autant plus important que la localisation présente une densité ethnique faible et qu'il y a moins de personnes du même groupe de migrants(39).

En particulier, le taux de survenue de schizophrénie est plus marqué chez les migrants noirs allant vers l'Europe par rapport aux migrants blancs ou asiatiques allant vers l'Europe ou d'autres continents.(40). En effet, l'apparition de la schizophrénie chez les migrants noirs et leurs enfants est six fois supérieure à population britannique blanche(41). D'autres études à l'aveugle ont été réalisées afin de supprimer les éventuels préjugés raciaux ou culturels des cliniciens qui auraient pu biaiser les données. Les résultats corrélerent avec la conclusion précédente. De plus, des études réalisées sur les proches de patients afro-antillais schizophrènes ont montré que le risque de développer la maladie est beaucoup plus faible chez les frères et sœurs vivant dans les Caraïbes que chez ceux résidant en Angleterre(42). Il existerait donc dans le pays Européen un facteur de risque environnemental de schizophrénie et qui est absent dans le pays d'origine.

La densité ethnique semble également être un élément important dans l'apparition de la maladie : il a été démontré que l'incidence de la schizophrénie chez les minorités ethniques non blanches a considérablement augmenté parallèlement à

la diminution de la proportion de ces minorités dans la population locale(43). En effet, dans un quartier, le risque de schizophrénie dans une population minoritaire diminue au fur et à mesure que la proportion relative de minorités non blanches augmente. Ainsi, le manque de soutien social ou une exposition accrue à la discrimination pourrait augmenter le risque de développer le trouble schizophrénique, notamment dans les zones où la population minoritaire est faible.

7.1.4 Statut social et isolement

Il existe un lien entre l'inégalité sociale et la naissance à la schizophrénie. Une étude cas-témoin réalisée en Grande-Bretagne a recueilli les données neuropsychologiques d'une centaine de patients âgés de 7 ans ayant reçu un diagnostic de psychose à l'âge adulte et a étudié l'impact des antécédents familiaux de psychose sur le fonctionnement neuropsychologique(44). Le statut socioéconomique a été associé à un risque accru de psychose, mais cette conclusion est controversée par d'autres études contradictoires, qui ne montrent aucune association entre la schizophrénie et la psychose ou le faible niveau social à la naissance. Également, durant leur premier épisode psychotique, les patients sont deux fois plus susceptibles de vivre seuls, d'être célibataires ou au chômage ; de vivre dans un logement loué ou dans des conditions de surpeuplement ; et perçoivent un revenu inférieur à la moyenne(45).

7.1.5 Vie urbaine

Il a été démontré que grandir et/ou vivre en ville augmente le risque de présenter une schizophrénie ou une psychose(36). En effet, le risque de survenue de la schizophrénie augmente de façon proportionnelle avec le niveau d'urbanisation dans lequel vit l'enfant(46), avec un risque deux fois plus élevé en milieu urbain par rapport à un milieu rural.

Plus particulièrement, une méta-analyse combinant un ensemble d'études rassemblant près de 50 000 cas de psychoses a mesuré l'incidence de la schizophrénie en fonction de l'urbanité(47). Ce lien est exprimé sous la forme d'un ratio de taux d'incidence et les résultats sont présentés en comparant les environnements les plus urbains et les plus ruraux. Malgré les difficultés liées aux différences entre les études concernant le nombre et la taille relative des niveaux d'urbanité, une association positive a été observée entre les probabilités de survenue de schizophrénie et l'urbanité. En effet, le risque de présenter une schizophrénie

dans l'environnement le plus urbain est 2,37 fois plus élevé que dans l'environnement le plus rural. Le même effet a été constaté lorsque des études mesurant le risque de psychose non affective ont été incluses.

7.1.6 Consommation abusive de substances illicites

7.1.6.1 Contexte

C'est dans les années 50 que Shaw et Woolley émettent l'hypothèse que le LSD pourrait agir sur les récepteurs sérotoninergiques(48) et c'est plus tard en 1983 que le sous-type 5HT2 a été proposé comme cible spécifique des drogues hallucinogènes(49). Des études pré-cliniques et cliniques ont montré que le récepteur 5HT2A module l'activité psychomimétique. Des études post-mortem sur des cerveaux de patients schizophrènes ont montré des anomalies du récepteur 5HT2 et ont permis d'affirmer qu'il existe un lien entre la sérotonine et la schizophrénie(50).

L'évaluation de 30 patients schizophrènes n'ayant pas encore bénéficié de traitement antipsychotique a mis en évidence une diminution de l'affinité pour le récepteur 5HT1 chez les sujets schizophrènes par rapport aux sujets sains(51). De plus, la tomographie par émission de positrons (TEP scan) chez l'homme a montré que les hallucinogènes comme la psilocybine activent le cortex préfrontal via la sérotonine. L'efficacité de la CLO dans le traitement la schizophrénie résistante a suscité un intérêt supplémentaire, en raison de ses propriétés antagonistes 5-HT2, mécanisme également retrouvé chez d'autres atypiques antipsychotiques(52).

Le lien entre la prise de LSD et l'âge d'apparition de la schizophrénie a été étudié, mettant en évidence une apparition plus précoce de la maladie s'il y a consommation de LSD(53). Cette consommation induit une réaction de type schizophréniforme. Cependant, le LSD produit une psychose avec des hallucinations auditives plus que visuelles, similitude comparable à la psychose retrouvée dans la schizophrénie.

7.1.6.2 L'amphétamine

L'amphétamine est une substance synthétique liée aux amines sympathomimétiques naturelles. Elle a une action directe sur le système nerveux central et indirect en périphérie notamment par la libération d'amines biogènes stockés dans les terminaisons nerveuses. C'est une molécule psychostimulante couramment consommée, qui peut être sniffée, prise par voie orale, fumée ou injectée. L'amphétamine induit une dépendance psychologique qui se manifeste par une augmentation de l'éveil, de la concentration, des performances physiques et une

sensation de bien-être. A usage fréquent, les effets de tachycardie et d'augmentation de la vigilance diminuent, laissant place à son effet toxique notamment à travers la survenue d'hallucinations et de délires(54).

Le rapport annuel de 2019 de l'Observatoire européen des drogues et des toxicoomanes, l'European Drug Report (EMCDDA) recense 12,4 millions d'adultes âgés de 15 à 64 ans, soit 3,7 % de cette tranche d'âge, ayant déjà consommé des amphétamines au cours de leur vie. Les jeunes adultes âgés de 15 à 34 ans sont 1,3 million (1 %) à en avoir consommé au cours de l'année écoulée(55).

Chez les individus sains, l'amphétamine administrée expérimentalement produit une psychose paranoïaque et exacerbe la symptomatologie chez plus d'un tiers des patients schizophrènes(28). Il a également été démontré que les antipsychotiques bloquent ces effets par antagonisme des récepteurs dopaminergiques. Les imageries montrent qu'une administration aiguë d'amphétamines induisait une libération accrue de dopamine dans le striatum des patients schizophrènes par rapport aux sujets sains. L'ensemble de ces observations sont à l'origine de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

7.1.6.3 La méthamphétamine

Concernant la méthamphétamine, sa forte consommation en Asie du Sud-Est dans les années 1990 a produit une hausse de la psychose dite « par méthamphétamine »(56). Chez les personnes atteintes de cette psychose, la symptomatologie régresse lentement après arrêt de la consommation. Il a été démontré que la consommation fréquente de méthamphétamine augmente le risque d'apparition de psychose, chez les sujets à personnalité à tendance psychotique encore plus que ceux avec antécédents familiaux de psychose(57). Ces deux caractéristiques ont été associées à un risque accru d'épisode psychotique prolongé.

De plus, chez les rongeurs, l'administration répétée d'amphétamine entraîne une inversion de la tolérance et une réaction neurochimique et comportementale accrue à chaque dose(58). L'administration de dextroamphétamine per os chez des volontaires sains cause une plus grande libération de dopamine dans le striatum ventral avec plus de réponses comportementales. Ces découvertes ont conduit à l'hypothèse de la sensibilisation à la dopamine de la schizophrénie qui prétend qu'un système de dopamine sensibilisé est responsable de la genèse des symptômes psychotiques. Cette hypothèse a été controversée. Des études récentes avec un

échantillonnage de plus de 40 000 personnes dépendantes à la méthamphétamine, portant sur le lien entre l'apparition de la schizophrénie et les amphétamines ont été réalisées(59). La conclusion est que les patients dépendants présentent un risque de recevoir par la suite un diagnostic de schizophrénie neuf fois supérieur par rapport aux patients non dépendants, avec une probabilité d'apparition de symptômes psychotiques pendant la phase de consommation multipliée par cinq, probabilité dose-dépendante(60).

7.1.6.4 *La phencyclidine et la kétamine*

La théorie dopaminergique a permis de prendre en compte les symptômes positifs de la schizophrénie mais pas les symptômes négatifs. Ainsi, la Phencyclidine (PCP) agissant comme inhibiteur du système glutamatergique a été élaborée sous forme d'anesthésique, mais cette administration entraîne une agitation et des hallucinations, des perturbations de l'image corporelle ainsi que des troubles de l'attention faisant penser à la symptomatologie de la schizophrénie. Le PCP garde une popularité modeste en tant que drogue récréative parfois appelée "poussière d'ange".

Par la suite, la kétamine, un autre antagoniste du récepteur NMDA glutamate, a été introduit également comme anesthésique, et des rapports ultérieurs de psychose induite par la kétamine sont apparus. Ainsi, les médicaments qui améliorent la transmission du glutamate devraient améliorer les symptômes psychotiques mais les essais de potentialisation du glutamate à l'aide de la glycine n'ont pas été efficaces.

Néanmoins, des études ont montré que la Phencyclidine et la Kétamine agissent comme potentialiseurs des récepteurs D2 dopaminergiques, suggérant un effet dopamimétique de la Phencyclidine(61). Les médicaments glutamatergiques tels que les inhibiteurs du transport de la glycine sont en cours d'essais. Plus récemment, chez les patients schizophrènes non répondeurs aux antagonistes dopaminergiques, il a été montré que ces médicaments n'ont pas augmenté le taux de dopamine striatal mais ont augmenté le taux de glutamate dans le cortex cingulaire antérieur. Cela suggère qu'il peut y avoir des schizophrénies à dominantes dopaminergiques et d'autres glutamatergiques. De plus, l'administration de kétamine chez les individus sains a induit des pensées délirantes avec des anomalies de perception sans aucune hallucination, mais on ne peut pas exclure que les symptômes négatifs soient dus aux effets anesthésiques(62). Dans le même esprit, des symptômes psychotiques ont été

observés chez les consommateurs de kétamine mais aucune corrélation entre un usage intensif de kétamine et le diagnostic d'un trouble psychotique ne peut être posé.

7.1.6.5 Le Cannabis

Le rapport annuel de 2019 de l'European Drug Report estime que, chez les sujets âgés de 15 à 64 ans, 91,2 millions de personnes soit 27,4 % auraient déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Parmi eux, 17,5 millions de jeunes adultes âgés de 15 à 34 ans, soit 14,4 %, ont consommé du cannabis au cours de la dernière année. Le ratio pour cette population jeune est de deux hommes pour une femme. Si l'on ne considère que les personnes âgées de 15 à 24 ans, la prévalence de l'usage de cannabis est plus élevée: 18 % (10,1 millions) d'entre elles en ont consommé au cours de l'année écoulée et 9,3 % (5,2 millions) au cours du mois écoulé(55). Cette consommation constituerait un facteur favorable à l'apparition d'une schizophrénie.

Les premières études analysant le risque de survenue de schizophrénie en lien avec la consommation de cannabis sont suédoises, datent de la fin des années 80 et portent sur un suivi des consommateurs durant 15 ans. Elles montrent que le risque d'apparition de la schizophrénie est 2,4 fois plus élevé chez les sujets de plus de 18 ans ayant consommé du cannabis que ceux n'en ayant jamais consommé. Cette relation est dose dépendante : le risque d'apparition est majoré lorsque la consommation de cannabis est supérieure à 50 prises annuelles(63). Ce lien entre une consommation de cannabis et le risque d'apparition de psychose a été corroboré par des études plus récentes(64).

De plus, il a été montré que ce risque est proportionnel à la puissance du cannabis consommé : ainsi, le Cannabis synthétique ou Spice marijuana, contenant des substances cannabioïdes tels que le JWH-018 ou le CP47-497, augmente le risque de psychose(65).

7.2 Facteurs de risque génétiques

C'est Benedict Morel dans le « Traité des maladies mentales » en 1860 que l'hypothèse de l'hérédité des psychoses fut pour la première fois évoquée(66). La génétique de la schizophrénie n'est apparue qu'au cours de la première moitié du XXème siècle successivement avec Rudin puis Kallman, qui proposent un modèle

mendélien simple de transmission de la maladie incriminant un seul gène. C'est un modèle basé sur des techniques moléculaires primaires n'identifiant pas les variants présents chez un nombre très réduits de sujets, le rendant donc très peu pertinent. L'étude des facteurs génétiques de la schizophrénie suppose de définir de manière solide son phénotype, ce qui n'est pas le cas à ce jour. De plus, aucune recommandation n'a encore été publiée quant au mode d'investigation génétique face à un tableau de schizophrénie. Pourtant, lorsqu'une personne est atteinte, la question de la transmission se pose pour ses apparentés, notamment lorsque les frères et sœurs sont en âge de procréer, confrontant plus que jamais les soignants à la question du génotypage(67).

7.2.1 Epidémiologie génétique

De très nombreux registres épidémiologiques provenant des pays Nord-Européen portant des études de familles, de jumeaux et d'adoption ont fourni de très nombreuses données sur l'épidémiologie génétique de la maladie(68).

Il est prouvé que plus la charge génétique est importante, plus le risque de développer la schizophrénie augmente. Ainsi, le risque pour les frères et sœurs et les enfants de patients atteints de schizophrénie est dix fois supérieur à celui de la population générale. Ce risque est de 35 à 45 % chez les enfants ayant leurs deux parents biologiques schizophrènes. Le risque de survenue est également supérieur en cas de consanguinité. Chez les enfants adoptés et possédant des parents biologiques porteurs de la maladie, le taux de schizophrénie est plus important par rapport aux enfants adoptés de parents biologiques non atteints, ce qui met en évidence le rôle génétique dans l'apparition de la maladie. L'héritabilité de la schizophrénie est considérée comme élevée et les facteurs génétiques pourraient expliquer environ 80 % des variations cliniques(69).

De plus, les enfants nés de parents atteints de schizophrénie présentent plus de troubles cognitifs que les enfants nés de parents sains. Il a été montré que les troubles cognitifs au sein d'une famille augmentent le risque de développer la maladie et un variant génétique porté par l'ADN pourrait contribuer à la survenue de la schizophrénie dans certaines familles(70). Ainsi, plusieurs individus pourraient présenter la même variation génétique, exposée à des facteurs environnementaux propres à chaque individu, expliquant une symptomatologie singulière. Dans la reconstitution de l'histoire familiale de la maladie, il est important pour le clinicien d'élaborer un arbre généalogique précis avec la recherche d'antécédents

psychiatriques, de marqueurs neurodéveloppementaux et de symptômes neurodégénératifs afin d'éviter une perte de chance diagnostique pour l'individu.

Aujourd'hui, on retrouve deux types d'approches dans la recherche génétique de la schizophrénie. Les études pangénomiques GWAS ou *Genome Wide Association Study* et les études des variations du nombre de copies de gènes ou de segments chromosomiques.

7.2.2 Etudes GWAS Genome Wide Association Study

Les études pangénomiques GWAS ou *Genome Wide Association Study* recherchent les variants génétiques les plus fréquents sur une vaste population, ayant un impact modeste mais qui sont combinés dans la schizophrénie. Ces variations peuvent être nucléotidiques : c'est qu'on appelle les SNP ou *single nucleotide polymorphisms*, dans ce cas la variation entre individus concerne une seule paire de bases de l'ADN ; ou peuvent concerner le nombre de copies d'un segment de chromosome, : elles sont alors appelées CNV ou *copy number variants*.

Une étude GWAS portant sur près de 37 000 sujets schizophrènes et plus de 113 000 sujets contrôles a révélé qu'au moins 108 régions du génome seraient impliquées dans la schizophrénie et que les régions qui contiennent des gènes exprimés dans le cerveau, ce qui renforce la validité de ces associations(71). Ces données sont une piste pour de nouvelles cibles thérapeutiques, particulièrement dans la voie glutamatergique. Cette étude démontre également l'implication de gènes exprimés dans des tissus jouant un rôle majeur dans l'immunité, argument en faveur d'un lien entre système immunitaire et schizophrénie.

Plusieurs SNP sont impliqués communément dans la schizophrénie et dans d'autres troubles psychiatriques majeurs comme l'autisme et/ou la déficience intellectuelle, renforçant ainsi la théorie neurodéveloppementale des années 1960 établie par Barbara Fish. En effet parmi les gènes qui se situent au carrefour de ces différentes pathologies, certains codent des protéines impliquées dans la synapse, les canaux calciques ou le cytosquelette. Un travail récent basé sur une analyse de trois études GWAS indépendantes a permis de distinguer 42 SNP susceptibles de prédire à plus de 80 % le risque de survenue d'une schizophrénie(72). La concentration de ces SNP chez un même individu pourrait être hautement prédictive de la maladie, avec un indice de sévérité élevé, mais les résultats ne sont pas sûrs quant à cette prédictivité.

7.2.3 Études des variations du nombre de copies de gènes ou de segments chromosomiques : caryotype moléculaire

On trouve ensuite la recherche de variants rares d'apparition de novo ou *CNV de novo*, qui ont un effet causal mais présents chez un nombre très réduit d'individus. Ces études sont interprétables dans une famille donnée. C'est le caryotype moléculaire, aussi appelé hybridation génomique comparative ou analyse chromosomique sur puce à ADN qui permet l'étude de ces CNV normalement deux pour les autosomes : une copie maternelle et une copie paternelle.

Il a été démontré que de nouveaux CNV ou *CNV de novo*, isolément non nécessairement pathogènes, seraient présent chez plus de la moitié des cas atteints de schizophrénie sporadique(73). Les gènes concernés par ces remaniements seraient impliqués dans le neurodéveloppement, notamment dans la régulation glutamatergique, corroborant les études GWAS ; mais aussi des gènes portés par des chromosomes impliqués dans les processus de transmission synaptique, migration neuronale, métabolisme des neurotransmetteurs et myélinisation, allant dans le sens de la théorie neurodéveloppementale.

Tout comme les SNP, les CNV sont aussi retrouvés chez des sujets sains contrôles et dans d'autres pathologies mentales autres que la schizophrénie comme la déficience intellectuelle, les troubles du spectre autistique, un retard des acquisitions ou des malformations congénitales. La délétion 16p12.2q21, initialement mise en évidence chez une jeune femme atteinte de schizophrénie, est également impliquée dans la survenue d'un autisme ou d'une déficience intellectuelle.

Dans les années 1990, le phénotype de microdélétion 22q11.2 a été décrit comme un modèle homogène de la schizophrénie, tant sur le plan génétique que sur le plan développemental(74). En effet, 60% des adolescents et adultes porteurs de cette délétion présentent la survenue de symptômes psychotiques, avec un diagnostic formel de schizophrénie ou de trouble schizo affectif posé chez 5 à 10% des adolescents et 25 à 40% des adultes et un tableau clinique ne présentant pas de différence majeure avec celui de la schizophrénie. L'anomalie 22q11.2 est le syndrome microdélétionnel le plus fréquent de la population générale avec une naissance sur 2000 et plus de 180 phénotypes différents. Plus particulièrement, les régions chromosomiques 5q, 3p, 11q, 6p, 1q, 22q, 8p, 20q, 4p, de petite taille, sont associées à la schizophrénie mais leur nombre de CNV sont variables d'un individu à l'autre(75).

De plus, chez les patients porteurs de cette délétion, certains prodromes seraient prédictifs de l'apparition d'un syndrome psychotique. Parmi eux, on retrouve les troubles de la reconnaissance des émotions faciales, les troubles anxieux tels que

la phobie simple, l'anxiété de séparation ou trouble anxieux généralisé. Les manifestations cliniques retrouvées chez les porteurs de cette délétion sont : une atteinte cardiaque, une atteinte oto-rhino-laryngologique ; une atteinte du thymus et des parathyroïdes se manifestant par une hypocalcémie, une dysthyroïdie ou encore une atteinte squelettique avec scoliose, des troubles d'apprentissages fréquents avec une déficience intellectuelle dans 30 à 50 % des cas. À l'inverse, la microduplication 22q11.2 aurait plutôt un rôle protecteur vis-à-vis de la schizophrénie(76).

Certains CNV peuvent jouer le rôle de « déclencheurs » sur un terrain génétique particulier, agissant comme soit comme protecteur soit comme déclencheur. Cela expliquerait pourquoi certains patients porteurs d'un CNV associé à la maladie ne déclencheront jamais de tableau de schizophrénie, ou au contraire pourquoi certains développeront une forme très sévère. Les facteurs environnementaux peuvent aussi influencer sur la vulnérabilité génétique à la schizophrénie et ne seraient donc pas des facteurs de risque indépendants. Les mécanismes de modulation pourraient être épistatiques avec des facteurs environnementaux impactant l'expression du génome, biologiques avec des facteurs environnementaux augmentant la dérégulation des voies de neurotransmission impliquées dans la schizophrénie, ou neurotoxiques avec une atteinte neuronale directe(77).

7.2.4 Approche par séquençage de l'exome ou « next generation sequencing » (NGS)

L'approche par exome dite par exome de trios est une méthode selon laquelle l'ADN du patient atteint de schizophrénie est comparé à celui de ses parents, en considérant que les mutations causales sont le plus souvent d'apparition de novo. Pour rappel, les exons sont des fragments de séquence primaire d'un gène qui seront ensuite copiés dans la structure primaire de l'ARN messager, après épissage. Cette méthode permet le séquençage de l'exome, c'est-à-dire de l'ensemble des exons codant pour les protéines, représentant 1% du génome entier et ainsi la mise en évidence des mutations survenues de novo. Cette approche d'analyse exomique est très fiable et a permis d'identifier un très grand nombre de gènes impliqués dans toutes sortes de pathologies génétiques.

Des études par exome de trios portant sur 53 familles montrent la survenue de mutations ponctuelles de novo du gène DGCR2 situé dans la région chromosomique 22q11.2(78). Un échantillonnage plus important montre la présence des mutations de novo dans les gènes LAMA2, DPYD, RRAP et VPS39, exprimés majoritairement durant la phase prénatale précoce, dans les régions de l'hippocampe et du cortex

préfrontal dorsolatéral(79). Il a été confirmé la prévalence de mutations de novo en études de trios : ces mutations intéressent certains gènes déjà impliqués dans l'autisme ou la déficience intellectuelle comme CHD8, MECP2 ou HUWE1. L'étude la plus importante concernant les exomes de trios est bulgare, recense plus de 620 familles et confirme les liens entre la survenue de mutations de novo et l'âge paternel(80), comme nous le verrons dans la partie suivante, mais sans corrélation franche avec la schizophrénie.

La prochaine étape dans la recherche génétique consistera à séquencer la totalité du génome. C'est ce qu'on appelle le *whole exome sequencing*, qui séquencera la totalité du génome là où les études séquençage de l'exome n'étudient que les parties codantes.

7.2.5 Approche épigénétique

L'apparition de la schizophrénie peut s'expliquer par l'association d'une vulnérabilité génétique et de facteurs environnementaux.

L'approche épigénétique est l'étude de la fonction et de la structure de la chromatine, de son implication dans le neurodéveloppement et dans la plasticité neuronale. Les marqueurs épigénétiques tels que les modifications des histones ou la méthylation de l'ADN, sont en quelque sorte des « ponts moléculaires » entre de nombreux événements externes comme les facteurs environnementaux et la séquence de l'ADN du noyau de la cellule. La régulation épigénétique peut résulter soit des épimutations survenant durant la gamétogénèse ou l'embryogénèse, soit des facteurs environnementaux, deux mécanismes qui peuvent être liés(67).

Pour rappel, la chromatine représente, dans une cellule eucaryote, le complexe ADN-protéines. Parmi ces protéines, on trouve des histones H2A, H2B, H3, H4, H1 intervenant dans la compaction de l'ADN, les phénomènes de régulation et de transcription ; et les protéines non-histones intervenant dans les mécanismes de réplication et de transcription. La chromatine, via ses protéines qui subissent des transformations chimiques peut se trouver sous forme condensée, c'est ce qu'on appelle la conformation fermée ; ou sous forme relâchée, c'est ce qu'on appelle la conformation ouverte. Parmi les mécanismes épigénétiques, on en trouve de trois types : les modifications post-traductionnelles des histones avec la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation, l'ubiquitination, la sumoylation, la polyADP-ribosylation ; la méthylation de l'ADN ; et l'utilisation de variants d'histones.

Dans la schizophrénie, la question de la séquence précise des altérations de l'expression des transcrits importants pour le fonctionnement cérébral n'est pas encore

établie car il reste difficile de distinguer les mécanismes potentiellement impliqués dans l'origine de la schizophrénie de ceux apparaissant secondairement à celle-ci(81). A l'heure actuelle, l'engouement dans cette recherche est grandissant. La plupart des études menées en épigénétique de la schizophrénie concerne la quantification de la méthylation de l'ADN dans les régions promotrices de gènes candidats à la schizophrénie comme *COMT*, *REELIN*, *DRD2*, *SOX10*, *BDNF*, peu de travaux se sont intéressés aux modifications des histones.

Par ailleurs, plusieurs variants rares de gènes impliqués dans le neurodéveloppement modifient la régulation de la chromatine. Ces altérations, commune à d'autres maladies génétiques rares telles que le syndrome de Rett, pourraient être responsables d'un continuum clinique au cours duquel la schizophrénie peut se retrouver. Parmi les gènes régulateurs de la chromatine, le gène *méthyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)* retrouvé dans le syndrome de Rett pourrait également jouer un rôle dans la schizophrénie. Il a été montré que les facteurs de transcription *KMT1D/EHMT1* ou *MYTL1* impliqués dans le mécanisme de méthylation des histones seraient associés à la schizophrénie(82).

Les antipsychotiques sont antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 mais également des modulateurs de la méthylation de l'ADN et des histones dans le cortex cérébral et le striatum, faisant de l'activité des histones une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de la schizophrénie.

Prenons par exemple le phénomène d'acétylation des histones qui engendre une ouverture de la chromatine, permettant une augmentation de l'expression génique. Ce mécanisme est régulé par une balance entre les enzymes histone acétyltransférases (HAT) et histone désacétylases (HDAC). Il existe déjà des traitements qui agissent sur ces complexes. Ainsi, le *benzamide-based MS-275* est une molécule qui traverse la barrière hématoencéphalique et qui exercerait un effet positif dans les premiers essais menés chez la souris dans des pathologies neurodégénératives(83). Ces pistes représentent donc un espoir supplémentaire dans le traitement de la schizophrénie.

7.2.5.1 Rôle des facteurs de transcription dans l'étiologie de la schizophrénie

On sait aujourd'hui que les altérations génomiques humaines sont le plus souvent localisées dans les régions non codantes de l'ADN, qui régulent les acides ribonucléiques (ARN) non codants ainsi que les micro-ARN (miARN). Pour rappel, les

microARNs sont de petits ARN non codants jouent un rôle majeur dans la modulation de l'expression génique, principalement en modifiant les phénomènes post-transcriptionnels régulés par l'ARN messager (ARNm). Ils sont retrouvés de manière majoritaire dans le tissu cérébral et sont ainsi impliqués dans le développement, la plasticité et la maturation neuronale. Particulièrement, dans la schizophrénie, il a été démontré que les miARNs miR-132/miR-121, le miR-219 et le miR-137 altèrent la maturation neuronale et la plasticité synaptique en régulant directement les protéines indispensables à ces mécanismes, en interaction avec d'autres transcriptions de la plasticité(84). Cependant, notamment en raison des limites méthodologiques de manipulation des miARNs, le rôle précis de ces variations génétiques dans l'étiologie de la schizophrénie reste encore mal connu.

Le développement récent d'une enzyme nommée *CRISPR-Cas9* (*CSPR associated protein 9*) va permettre de tester ces hypothèses dans un futur proche, et pourra s'avérer particulièrement utile dans le champ de la schizophrénie(85). En effet, il s'agit d'une enzyme ou « ciseaux moléculaires » permettant de couper l'ADN à n'importe quel emplacement et de modifier le génome des cellules animales et végétales. Cette coupure permet l'inactivation de gènes, l'introduction d'autres gènes et la combinaison non homologue chez de nombreux organismes vivants. Cette modification de l'ADN, appliquée à la schizophrénie, devra évidemment strictement encadrée pour des raisons éthiques.

7.3 Interactions gènes-environnement

Le caractère héréditaire de la schizophrénie n'est pas seulement dû à des influences génétiques, mais également à des effets environnementaux modérés par les gènes : c'est ce qu'on appelle l'interaction gène-environnement. On trouve parmi les facteurs environnementaux ceux étudiés précédemment à savoir l'âge paternel, le stress maternel in utero, ou encore les traumatismes et adversités sociales. L'objectif thérapeutique aujourd'hui est donc de réunir les différentes disciplines afin de déterminer des modèles de causalité basés sur divers aspects de l'interaction gène-environnement.

7.3.1 L'âge de paternité

Des études épidémiologiques ont examiné le lien entre l'âge de paternité et le risque pour la progéniture de présenter des troubles psychiatriques ou des troubles du développement. Plus précisément, le lien entre le nombre de variants paternels

nucléotidiques de novo et l'apparition de ces troubles a été analysé(86). Il s'agit de mutations physiologiques qui s'accumulent avec l'âge. Cinq troubles ont été étudiés : le trouble du spectre de l'autisme, la cardiopathie congénitale, les troubles neurodéveloppementaux avec épilepsie, la déficience intellectuelle et la schizophrénie. Il a été montré que les variantes génétiques liées à l'âge paternel sont susceptibles d'augmenter le risque d'apparition de chaque trouble.

Le séquençage complet du trio mère-père-enfant a établi que : dans le cas des cardiopathies, des déficiences intellectuelles et troubles neurodéveloppementaux avec épilepsie, les estimations des études épidémiologiques du risque paternel correspondent aux effets des mutations nucléotidiques de novo du père. Ainsi, pour ces trois troubles, l'âge du père augmente leur risque de survenue de schizophrénie. Cependant, l'accumulation du nombre de mutations génétiques nucléotidiques paternelles, en lien avec l'âge du père, ne permet pas à elle seule d'expliquer l'augmentation du risque de survenue de schizophrénie ou du trouble du spectre de l'autisme : l'effet de l'âge paternel est attribuable à des facteurs autres que les mutations de novo.

7.3.2 Le stress maternel in utéro

Une étude danoise datant de 2008 a mesuré la survenue de schizophrénie chez près 1,4 million d'enfants exposés in utéro à un choc émotionnel(87). Les mères étaient considérées comme exposées à un choc émotionnel important dès lors qu'elles rencontraient le décès d'un parent de premier degré : mère, père, frères et sœurs, conjoint ; ou que l'un d'eux se voyait diagnostiquer un cancer, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral depuis les 6 mois anté conception jusqu'à la fin de la grossesse. Le premier trimestre de grossesse, caractérisé par le processus de neurodéveloppement fœtal, a été mis en lumière. Les enfants ont été suivis jusqu'à leur dixième anniversaire.

L'effet du stress observé durant les deuxième et troisième trimestres et durant les 6 mois anté-conception ne semble pas être significatif. La perte d'un membre de la famille proche au cours du premier trimestre semble avoir un effet significatif sur le risque de schizophrénie chez les enfants n'ayant pas d'antécédents de maladie mentale, mais pas chez ceux ayant des antécédents familiaux de maladie mentale au premier degré à savoir parents, grands-parents et frères et sœurs de la progéniture.

Cette corrélation est indépendante des autres facteurs environnementaux et épidémiologiques imputables à la schizophrénie tels que l'âge de l'enfant, le sexe, les antécédents de troubles psychiatriques, le lieu de naissance de la mère, ou encore son âge.

7.3.3 Traumatismes et adversités sociales

La corrélation éventuelle entre les traumatismes et expériences sociales défavorables pendant l'enfance et l'apparition de la schizophrénie chez l'adulte a été étudiée.

Plus particulièrement, une méta analyse a regroupé un ensemble d'études menées de 1980 à 2011 qui comparent le risque de survenue d'épisodes psychotiques chez des enfants soumis à des adversités telles que des abus sexuels, de la maltraitance physique ou émotionnelle, de la négligence, de l'intimidation ou un décès parental ; par rapport à des enfants non exposés(88). Cette analyse montre dans tous les plans de recherche, que ce soient les études cas-témoins, les études prospectives ou les études transversales, une association significative entre l'adversité et la psychose, avec un risque de présenter une psychose 2 à 3 fois supérieur chez les enfants exposés par rapport aux enfants non exposés. Le risque estimé attribuable à la population était de 33%. Ainsi, l'adversité chez les enfants est associée à un risque accru de psychose à l'âge adulte.

Une étude portant sur le lien entre la perte parentale précoce par décès ou par rupture durant l'enfance et l'apparition d'un trouble psychiatrique tel que la dépression majeure, le trouble bipolaire et la schizophrénie a été réalisée, comparant les enfants exposés à l'évènement à ceux n'y ayant pas été exposés(89).

Il a été démontré que la perte, par séparation ou par décès, de l'un ou l'autre parent au cours de l'enfance augmente le risque de développer une dépression majeure à l'âge adulte, et que cette relation est plus forte lorsque la séparation était liée à une rupture plutôt qu'à un décès. De plus, une augmentation du taux de perte parentale a été retrouvée chez les patients adultes schizophrènes, en particulier pour ceux touchés avant l'âge de 9 ans. On en conclut que la prédisposition génétique peut avoir un impact sur le degré de susceptibilité de l'individu aux effets d'un stress environnemental précoce et peut ainsi déterminer la pathologie psychiatrique à laquelle l'individu sera vulnérable.

D'autres études montrent que les traumatismes infantiles sont associés aux formes les plus sévères de symptomatologie positive schizophrénique à l'âge adulte, avec notamment une exacerbation des hallucinations(90). Les symptômes considérés

comme révélateurs de psychose et de schizophrénie, en particulier les hallucinations, sont au moins aussi étroitement liés aux abus et à la négligence vécue dans l'enfance que d'autres problèmes de santé mentale. Des études récentes à grande échelle sur la population générale montrent que la relation est de type causal, avec un effet dose-dépendant.

Une méta-analyse plus récente rassemblant des études entre 1968 et 2012 a été réalisée afin d'étudier la relation entre les événements précoces de la vie et l'apparition de la psychose ou épisodes psychotiques au sein de la population générale(91). Parmi les 16 études analysées, 14 ont montré une corrélation positive entre l'exposition aux événements de la vie adulte et l'apparition ultérieure de troubles ou épisodes psychotiques, avec une probabilité environ trois fois plus grande d'événements de la vie dans la période précédant l'apparition de la psychose, la période considérée allant de 3 mois à 3,6 ans.

La schizophrénie est donc une maladie aux origines multiples, dont les facteurs prédisposants sont en cours d'établissement dans la recherche. Ces origines multiples et la complexité de cette maladie laissent place à des tableaux cliniques très variés que nous développons par la suite.

8 Causes de décès

En 2009, l'OMS identifie sept facteurs de risque cardiovasculaires dans la population générale(92) : l'âge supérieur à 65 ans chez la femme, 55 ans chez l'homme ; le tabagisme actif ou la consommation de tabac arrêtée depuis moins de trois ans ; l'obésité, la sédentarité, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'hypertension artérielle. Ces facteurs de risque contribuent également à l'augmentation du taux de mortalité chez le patient schizophrène. Des études ont porté sur l'influence de chacun des critères indépendamment les uns des autres, à l'exception de l'obésité ; mais aucune n'a encore étudié l'ensemble des critères.

En Europe, les patients atteints de schizophrénie présentent un risque élevé de mortalité par rapport à la population générale, avec une prédominance pour les causes naturelles plutôt que les causes externes(93). Ainsi, les maladies chroniques représentent un taux de mortalité compris entre 4,64 et 7,10 pour les hommes, et 3,03 à 6,06 pour les femmes. La revue utilisée ici se base sur deux types de ratios : le ratio

standard de mortalité ou standardized mortality ratio ou SMR, qui rapporte le nombre de décès observés dans une sous population donnée, ici la population schizophrène par rapport au nombre de décès normalement attendus dans une population de référence ; et le MRR mortality rate ratio. On trouve plusieurs types de complications : les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, les suicides.

8.1 Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires, étant donné la iatrogénie médicamenteuse, sont l'une des causes de l'augmentation de la mortalité chez les patients schizophrènes. Dans cette population, elles sont responsables à elles seules d'un tiers des décès. En suède, les hommes et les femmes atteints de schizophrénie décèdent de cardiopathie ischémique respectivement 14,5 ans et chez 12,7 ans plus tôt que la population ne présentant pas la maladie. De plus, au Danemark, la fréquence des interventions pour des pathologies cardiaques ainsi que leur taux de mortalité sont plus importants dans la population schizophrène par rapport à la population générale.

En comparaison à la population générale, cette review(93) montre que ratio de mortalité par maladie cardiovasculaire chez le patient schizophrène avec antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) est estimé à 2,67 et 2,96 avec l'un ou l'autre des antécédents. De plus, chez les schizophrènes décédés d'un IDM, le diagnostic d'ischémie cardiaque était moins souvent posé que pour la population générale décédée des mêmes causes. Chez les patients atteints de schizophrénie, le taux de mortalité associé aux maladies cardiovasculaires reste tout de même moins important que celui lié à la mortalité globale.

8.2 Cancers

Les cancers malins sont moins souvent diagnostiqués chez les patients schizophrènes mourant d'un cancer par rapport à la population générale mourant des mêmes causes.

Un suivi de 10 ans de patients schizophrènes montre que le décès par maladie cardiovasculaire reste la cause première devant le cancer, avec un taux de mortalité de 1,49(93). Parmi ces résultats, le taux de mortalité des hommes était plus important que celui des femmes et les cancers les plus fréquemment retrouvés touchaient, par ordre de fréquence, les poumons et le cerveau.

8.3 Diabète

La même étude a montré une importante augmentation du taux de mortalité chez les patients schizophrènes atteints de diabète, avec une prédominance pour le diabète de type 2(93). De plus, le taux de mortalité est de 1,52 chez les patients schizophrènes atteints de diabète par rapport aux patients uniquement concernés par le diabète, non atteints de schizophrénie.

8.4 Suicides

Les suicides sont la cause la plus fréquente de décès chez le patient schizophrène(93).

Partie 2 :
Prise en charge médicamenteuse

La thérapie médicamenteuse des psychoses telle que la schizophrénie commence en décembre 1950, lorsque la Chlorpromazine, premier neuroleptique appartenant à la famille des phénothiazines, est synthétisée en France par le chimiste Paul Charpentier à la suite de recherches sur de nouveaux antihistaminiques(26).

Des expériences datant de 1952 ont utilisé la Chlorpromazine comme anesthésique et ont mis en évidence un effet psychique de désintéressement de la molécule, seule comme en association. La mise sur le marché de la chlorpromazine a eu lieu en 1953 sous le nom commercial LARGACTIL®, qui dérive de «large» et «acti», indiquant la vaste activité du médicament. C'est en 1954 que son efficacité dans les psychoses chroniques est observée, avec notamment une diminution de l'agitation et une amélioration du contact avec les malades.

Le terme de neuroleptique, du grec ancien νεῦρον, neuron « nerf » et de ληπτικός, lêptikós « disposé à prendre », littéralement « qui prend le nerf » est donné en 1957 par Delay et Deniker, deux psychiatres français, en raison de ses effets indésirables extra-pyramidaux moteurs de la molécule. La classe des antipsychotiques a donc été déterminée par un terme correspondant aux effets indésirables qu'elle induit plutôt qu'à ses propriétés thérapeutiques. La mise en évidence d'un lien entre l'antagonisme dopaminergique D2 et d'autre part les effets psychiques et moteurs n'a fait que renforcer la conception que les antipsychotiques sont avant tout des neuroleptiques. Les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques sont ensuite définies pour la première fois(25). Elles sont les suivantes :

- La création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- L'efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation ;
- La réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- Des effets sous-corticaux prédominants.

Ces critères correspondent à ce qu'on appelle aujourd'hui les neuroleptiques typiques, encore nommés de première génération.

C'est en 1958 qu'une autre molécule de pharmacodynamie similaire à la Chlorpromazine a été synthétisée en Belgique : l'Halopéridol. L'Halopéridol appartient à la famille chimique des butyrophénones et possède des effets plus puissants que la Chlorpromazine pour une dose administrée plus faible. Les études cliniques réalisées à Sainte-Anne à cette époque ont mis en évidence l'efficacité de cette molécule particulièrement sur les délires et les hallucinations(94). De nombreux patients hospitalisés de manière chronique ont pu quitter l'hôpital et vivre chez eux grâce à ce

nouveau médicament, qui reste l'un des neuroleptiques les plus prescrits dans le traitement de la schizophrénie 40 ans après sa découverte. Ce n'est que 30 ans plus tard en 1990, grâce à la découverte d'une nouvelle classe de neuroleptiques que la tolérance a pu être améliorée.

1 Schéma thérapeutique

1.1 Objectifs de la prise en charge

La schizophrénie, en raison de son atteinte multidimensionnelle et d'une origine encore mal connue, présente un traitement basé sur l'utilisation d'antipsychotiques, ayant pour objectif principal la réduction de la symptomatologie(95). Bien que la classe pharmacologique des antipsychotiques soit utilisée dans diverses pathologies telles que la dépression, l'anxiété, les états maniaques ou encore les troubles du comportement, le traitement dit antipsychotique est le plus souvent associé au traitement de la schizophrénie. La plupart des antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs à la dopamine, mais agissent également sur les récepteurs à la sérotonine, ce qui peut avoir un impact sur leur efficacité clinique. Les médicaments actuellement disponibles sur le marché présentent de nombreux effets indésirables et une mauvaise tolérance.

Le choix thérapeutique a donc beaucoup d'importance afin d'augmenter la tolérance, réduire les effets indésirables et diminuer les troubles cognitifs des patients. Ainsi, les neuroleptiques permettent de traiter principalement la symptomatologie positive en diminuant les troubles de la pensée, les délires, les hallucinations et en prévenant la rechute. Leur efficacité est cependant moindre, on le verra, sur les symptômes négatifs comprenant le retrait social et l'apathie. Chez de nombreux patients, les symptômes négatifs ont tendance à persister entre les périodes de symptômes positifs traités, mais un traitement précoce de la schizophrénie peut empêcher l'installation et le développement de ces symptômes au fil du temps. Les patients souffrant de schizophrénie aiguë répondent généralement mieux au traitement que ceux présentant des symptômes de maladie chronique. Pour prévenir les rechutes, un traitement à long terme est généralement nécessaire après le premier épisode de la maladie. L'efficacité clinique des antipsychotiques dans le maintien d'une vie sociale quasiment normale chez le patient souffrant de schizophrénie a été retrouvée dans de nombreux essais, à travers notamment la diminution exponentielle

de patients schizophrènes chroniques dans les années 50 et 60, marquées par l'introduction des neuroleptiques.

Cependant, les médicaments antipsychotiques présentent des limites d'utilisation. Tout d'abord, 30% des patients sont non-répondeurs au traitement et dits « résistants ». Lorsqu'aucun traitement neuroleptique n'aura montré d'efficacité, la schizophrénie sera qualifiée de « résistante » et la CLO sera le traitement à instaurer. On ne sait pas aujourd'hui ce qui prédit la résistance ou la sensibilité d'un patient schizophrène à un traitement, mais des recherches concernant les polymorphismes des gènes codant pour les récepteurs à la sérotonine et à la dopamine sont en cours. Ensuite, par effet pro-arythmique, les antipsychotiques pourront augmenter la mortalité.

1.2 Rôle des molécules agissant sur le système dopaminergique dans la symptomatologie

D'après la théorie dopaminergique de la schizophrénie, l'antagonisme des récepteurs de la dopamine D2 situés dans la voie mésolimbique réduit les symptômes positifs de la schizophrénie. Malheureusement, les neuroleptiques administrés par voie générale ne font pas de distinction entre les récepteurs D2 dans différentes zones du cerveau et, par conséquent, les récepteurs D2 présents dans d'autres régions du système nerveux central seront également bloqués. Sur la voie nigro-striée, le blocage dopaminergique des neuroleptiques induit des effets indésirables moteurs ; sur la voie tubéro-infundibulaire, le blocage induit une sécrétion accrue de prolactine ; sur la voie mésolimbique, l'antagonisme dopaminergique induit une réduction du plaisir ; et via leur action sur le cortex pré-frontal, les neuroleptiques aggravent la symptomatologie négative.

Tous les neuroleptiques, à l'exception de la troisième génération, agissent en bloquant les récepteurs D2 et devraient donc théoriquement induire ces effets secondaires, mais certains présentent une activité pharmacologique supplémentaire comme un antagonisme muscarinique et sérotoninergique qui réduisent les effets indésirables(25).

1.3 Rôle des molécules agissant sur le système sérotoninergique dans la symptomatologie

D'après la théorie sérotoninergique de la schizophrénie, les récepteurs de la sérotonine ont un rôle dans la symptomatologie de la schizophrénie. En effet, les récepteurs 5-HT_{2A} appartiennent aux récepteurs couplés Gi / Go et produisent une inhibition neuronale lorsqu'ils sont activés. Dans la voie nigrostriée, les récepteurs 5-HT_{2A} contrôlent la libération de dopamine. Ainsi, les médicaments antagonistes du 5-HT_{2A} comme l'Olanzapine ou la Risperidone par exemple, améliorent la libération de dopamine dans le striatum en diminuant l'effet inhibiteur de la sérotonine. Cela entraînera une réduction des effets secondaires extrapyramidaux. De plus, dans la voie mésolimbique, les effets combinés de l'antagonisme au niveau des récepteurs D₂ et 5-HT_{2A} sont suggérés pour lutter contre l'hyperdopaminergisme responsable des symptômes positifs de la schizophrénie. Ainsi, en raison de l'augmentation de la libération de dopamine et de glutamate dans le circuit mésocortical, les récepteurs 5-HT_{2A} améliorent les symptômes négatifs. Les récepteurs 5-HT_{1A}, qui sont des autorécepteurs somatodendritiques, inhibent la libération de sérotonine. Les neuroleptiques agonistes ou agonistes partiels des récepteurs 5-HT_{1A} comme la Quétiapine agissent en réduisant la libération de sérotonine et en augmentant ainsi la libération de dopamine dans le cortex préfrontal et le striatum(25).

1.4 Recommandations thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie repose sur le schéma thérapeutique suivant(96).

Après diagnostic d'une schizophrénie débutante et dès la première crise, le traitement à administrer le plus précocement possible est un antipsychotique atypique par voie orale avec un relai possible par un antipsychotique atypique d'action prolongée en intra-veineuse. Parallèlement, une réhabilitation psycho-sociale du patient sera recommandée afin de prévenir le risque de rechutes. L'alliance thérapeutique avec le patient et sa famille est indispensable dès le début de la prise en charge afin de permettre une meilleure compliance aux soins. Une évaluation de l'efficacité du traitement sera réalisée après 6 semaines.

En cas de rémission au traitement de première intention, on procèdera à la poursuite d'un traitement anti-psychotique atypique par voie orale ou, en cas

d'inobservance ou de souhait du patient, à un traitement antipsychotique atypique d'action prolongée en intra-veineuse.

En cas d'échec du traitement de première intention, défini par une absence de réponse thérapeutique, une réponse incomplète ou une mauvaise tolérance aux médicaments ; on procédera à une évaluation de l'observance, avec le patient et sa famille, ainsi qu'à une éventuelle prise de toxiques tels que les stupéfiants.

Les alternatives thérapeutiques au traitement de première intention sont : l'augmentation de dose de l'antipsychotique initial, le changement d'antipsychotique atypique ou le passage à l'administration d'un neuroleptique classique. Une nouvelle réévaluation de l'efficacité du traitement de 2^{ème} intention sera réalisée après 6 semaines. En cas de rémission à ce traitement, il sera poursuivi pendant 4 à 6 mois à dose efficace afin d'éviter les rechutes. En cas d'échec d'un traitement par un autre antipsychotique atypique ou neuroleptique classique et si les traitements de première et de deuxième intentions ont bien été conduits, on administrera la Clozapine LEPONEX® comme traitement de 3^{ème} intention. Dans ce cas, la schizophrénie sera qualifiée de résistante aux traitements. En cas de rémission à la CLO, celle-ci sera poursuivie pendant 4 à 6 mois.

Si les rechutes sont multiples par défaut d'observance du traitement, on aura un passage obligatoire vers un antipsychotique injectable d'action prolongée. Avant instauration de ce traitement, la dose minimale efficace de la molécule administrée par voie orale sera déterminée et sa tolérance contrôlée. En cas d'handicap sévère lié à la maladie, une approche psycho-éducative pourra être conduite avec des spécialistes afin d'améliorer l'adaptation sociale.

1.5 Cas particulier de la grossesse

Concernant la grossesse et l'allaitement, le Centre de Référence des Agents Tératogènes nous donne plusieurs informations concernant la marche à suivre pour l'instauration ou la prolongation d'un traitement antipsychotique(97).

En prévision d'une grossesse, l'objectif est de réaliser une consultation médicale pré-conceptionnelle afin de reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de pathologie psychiatrique déséquilibrée et/ ou d'un traitement psychotrope lourd ; ou de réévaluer le bien-fondé du traitement et le réajuster si besoin. Le but est de limiter autant que possible les psychotropes pendant une éventuelle grossesse. Dans le cas où la grossesse se réalise, on utilisera les posologies minimales efficaces nécessaires à l'équilibre psychiatrique maternel.

Lors de la découverte d'une grossesse, il ne faudra en aucun cas arrêter le traitement préalablement instauré. Une consultation médicale sera requise pour refaire le point sur la prise en charge actuelle et réévaluer le rapport bénéfice/risque. Si le traitement est justifié, le traitement d'efficacité nécessaire devra être instauré, avec posologies minimales efficaces nécessaires à l'équilibre psychiatrique maternel sans pour autant sous-doser. En raison des modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse, si une diminution de l'efficacité se présente, une augmentation de dose doit être réalisée.

Pour la suite du traitement, on évitera tant que possible l'association de plusieurs psychotropes et on choisira de préférence un seul médicament par classe : un seul neuroleptique et/ou un seul antidépresseur et/ou un seul anxiolytique. Chez la femme enceinte, les antipsychotiques pour lesquels le recul sur l'utilisation est le plus important sont : l'Aripiprazole ABILIFY®, l'Olanzapine ZYPREXA®, la Quétiapine XEROQUEL® et la Risperidone RISPERDAL®. Viennent ensuite deux autres qui sont : la Chlorpromazine LARGACTIL® et l'Halopéridol HALDOL®. Si aucune de ces molécules n'est adaptée à une patiente, en raison d'une efficacité moindre, d'une mauvaise tolérance ou d'une mauvaise observance, d'autres classes, après évaluation du rapport bénéfice/risque, pourront être instaurées.

2 Les antipsychotiques : historique

Les antipsychotiques dits de « deuxième génération » ayant été découverts dans les années 1990, les classifications historiques suivantes concernent uniquement ce qu'on appelle aujourd'hui les antipsychotiques de « première génération »(25,98).

2.1 1960 : Classification clinique des neuroleptiques selon Lambert et Revol

Lambert et Revol ont classé les antipsychotiques du plus « incisif » au plus sédatif(99). Les neuroleptiques sédatifs sont caractérisés par une amélioration des symptômes tels que l'angoisse et l'agitation mais présentent de nombreux effets indésirables végétatifs. Les deux molécules les plus sédatives sont la Cyamémazine TERCIAN® et la Lévipromazine NOZINAN®.

Le terme « incisif » selon Lambert définit la capacité d'un neuroleptique à annuler la symptomatologie positive comme les hallucinations ou les délires, présentant un fort effet neuroleptique mais présentant de nombreux effets extrapyramidaux. La molécule la plus incisive est l'Halopéridol HALDOL®. Cette

classification permet d'associer une molécule à une symptomatologie prédominante donnée.

2.2 1961 : Classification clinique des neuroleptiques selon Delay et Deniker

La classification de Delay et Deniker complète la précédente(25,98). Delay et Deniker font figurer sur un histogramme les trois modes d'action des antipsychotiques : l'excitation, les délires et hallucinations et l'inertie psychomotrice, caractérisée par les symptômes tels que la passivité et la suppression des gestes.

2.3 1971 : Classification clinique des neuroleptiques selon Dekiner et Ginestet

Cette classification reprend celle de Lambert et Revol : les neuroleptiques sont classés sur un axe vertical selon leur effet sédatif ou desinhibiteur, permettant leur distinction selon quatre classes : les neuroleptiques sédatifs ayant des effets indésirables neuro-végétatifs importants avec la Lévipromémazine ou la Chlorpromazine, les neuroleptiques moyens avec La Thioridazine ayant des effets indésirables modérés, les polyvalents avec l'Halopéridol, la Fluphénazine présentant une action sédatrice mais également une diminution de la symptomatologie positive avec une réduction des hallucinations et des délires ou une action desinhibitrice stimulante améliorant la symptomatologie déficitaire. La dernière classe est celle des désinhibiteurs avec le Sulpiride notamment, qui présente à la fois une bonne tolérance et une très grande efficacité(25,98).

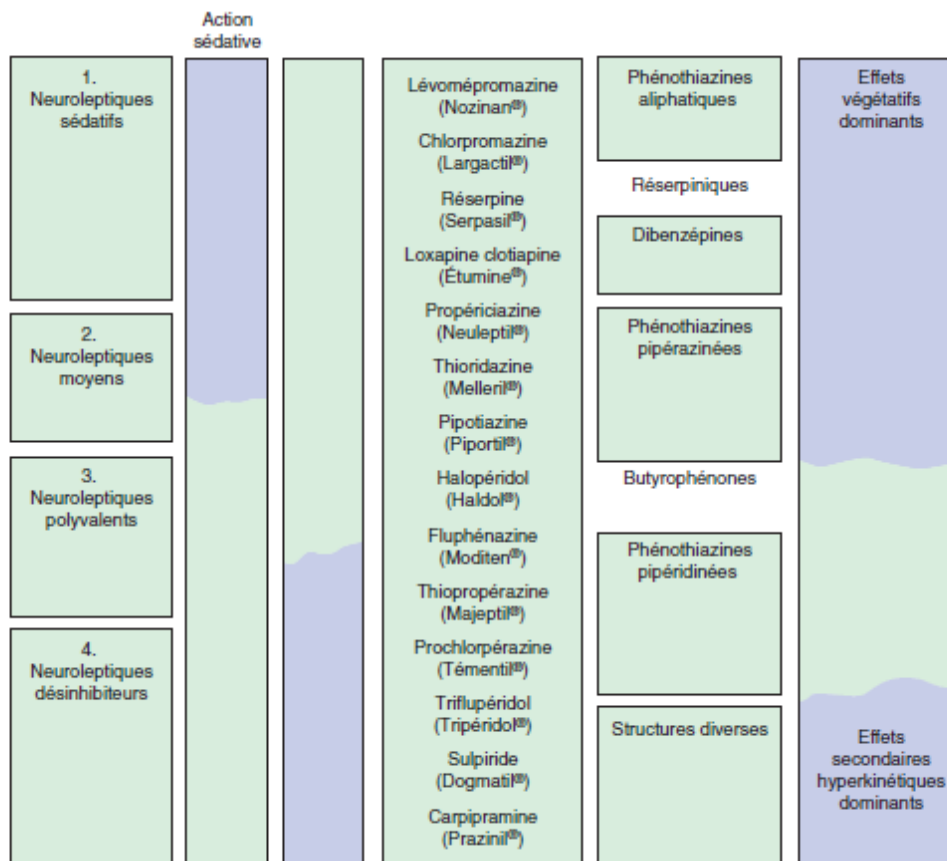


Figure 3: Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical d'après Delay et Deniker(25)

2.4 1972 : Classification clinique des neuroleptiques selon Bobon et al.

L'étoile de Liège d'après Bobon et al. nous précise la classification clinique des neuroleptiques(100). Ainsi, chaque neuroleptique présenterait, à une posologie donnée, six actions dont quatre se réfèrent aux effets thérapeutiques, à savoir : l'effet ataraxique (AT), l'effet anti-maniaque (AM), l'effet anti-délicant (AD), l'effet anti-autistique (AA) ; et deux aux effets secondaires, à savoir : l'effet adrénolytique (AL) et l'effet extra-pyramidal (EP). La disposition en étoile de ces actions permet une graduation numérotée de 0 à 5 de l'intensité de l'effet du neuroleptique. Ces effets sont classés de nul (0) à très puissant (5).

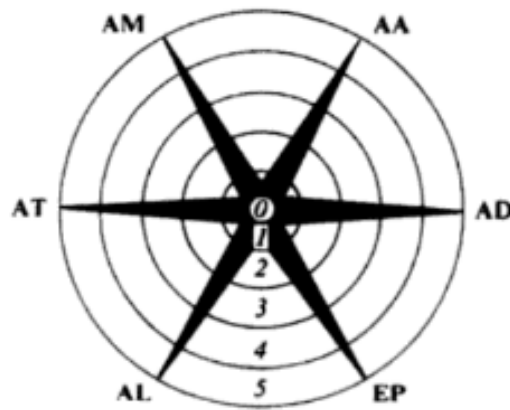


Figure 4: L'étoile de Liège d'après Bobon et al(25).

Prenons par exemple le profil de l'halopéridol selon l'étoile de Liège :

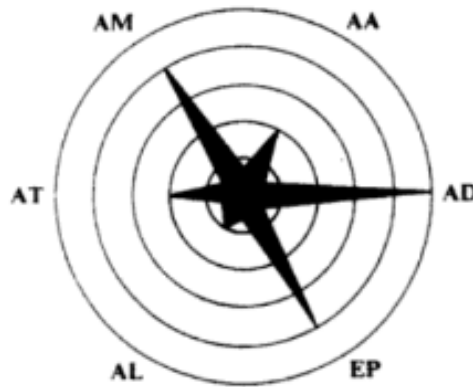


Figure 5: Profil de l'Halopéridol selon l'étoile de Liège d'après Bobon et al(25).

L'Halopéridol, à une dose de 15 mg par jour, présente un effet anti-délirant très puissant et anti-maniaque puissant avec comme effet indésirable prédominant le trouble extra-pyramidal. Ces affirmations le classent comme neuroleptique polyvalent, corroborant les classifications précédentes.

2.5 1978 : Classification clinique des neuroleptiques selon Petit et Colonna

Petit et Colonna introduisent la notion d'effet/dose(25). Ainsi, les antipsychotiques qualifiés de « monopolaires » comme la Cyamémazine présentent des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée et les antipsychotiques dits « bipolaires » comme l'Halopéridol, la Fluphénazine, la Pipotiazine sont soit stimulants ou désinhibiteurs lorsqu'ils sont utilisés à faible dose, soit réducteurs et sédatifs lorsqu'ils sont utilisés à forte dose.

2.6 1990 : L'apparition des neuroleptiques de « deuxième génération » ou « atypiques »

C'est 40 ans après la découverte de la Chlorpromazine que le traitement de la schizophrénie connaît une véritable avancée avec la Clozapine. La Clozapine a été introduite dès 1972 dans les études sur la schizophrénie, puis retirée du marché en 1975 en raison du risque d'agranulocytose, enfin réhabilitée en 1988 par les travaux de Kane sur la schizophrénie résistante. Kane met en évidence l'utilité clinique de la Clozapine entraînant une amélioration de la symptomatologie positive comme négative, mais donne à cette molécule une indication limitée à la schizophrénie résistante en raison du risque élevé d'agranulocytose(101). De plus, nous le développerons plus tard, ses effets indésirables extra-pyramidaux sont amoindris par rapport aux autres neuroleptiques en lien avec sa pharmacodynamie, ce qui la rend « atypique ».

Ainsi, on utilisera le terme « neuroleptique » pour qualifier les médicaments de première génération et « antipsychotiques » pour la deuxième génération, mettant en lumière l'effet antipsychotique des molécules de deuxième génération devant les effets indésirables neurologiques caractéristiques de la première génération.

La classe des neuroleptiques est complexe tant par sa pharmacodynamie que par ses effets thérapeutiques. C'est l'une des classes médicamenteuses les plus complexes car chaque molécule possède ses propres caractéristiques, comme en témoigne la pharmacologie détaillée ci-après.

3 Les neuroleptiques de « première génération » ou « typiques »

3.1 Classification chimique

Selon la structure chimique, les neuroleptiques de première génération peuvent être divisés en plusieurs groupes(102). Ainsi, on trouve :

- Le groupe des phénothiazines,
- Le groupe des thioxanthènes,
- Le groupe des butyrophénones.

3.1.1 *Le groupe des phénothiazines*

Le groupe prototypique le plus important en termes de structure chimique est le groupe des phénothiazines(25,98). Il peut être divisé en trois sous-classes, qui comprennent au total plus de quarante médicaments. On trouve les sous-classes suivantes :

- Les molécules aliphatiques : Levopromemazine NOZINAN®, Chlorpromazine LARGACTIL®, Cyamémazine TERCIAN®,
- Les molécules pipéridiniques : Pipotiazine PIPORTIL®,
- Les molécules pipéraziniques : le Fluphénazine MODECATE®, dernière molécule présente sur le marché qui n'est plus commercialisé depuis le 31 Mai 2019.

Parmi ces molécules, celles détenant une AMM sont présentées dans le tableau suivant(103–107) :

DCI	Spécialité	Forme Galénique	Dosage	Obtention AMM
Cyamémazine	TERCIAN®	Comprimé Sol.buvable Sol.injectable	25 ou 100mg 4% 50 mg/mL	1987, 1971 1971 1974
Chlorpromazine	LARGACTIL®	Comprimé Sol.buvable Sol.injectable IV	25 ou 100mg 4% 25 mg/mL	1973
Lévomépromazine	NOZINAN®	Comprimé Sol.buvable Sol.injectable IM	25 ou 100mg 4% 25 mg/mL	1956, 1958 1958 1956
Pipotazine	PIPORTIL® PIPORTIL L4®	Comprimé Sol.injectable IM	10 mg 25,100mg/mL	1975 1973
Propériciazide	NEULEPTIL®	Gélule Comprimé Sol. buvable	10 mg 25 mg 1%, 4%	1963 1972 1965, 1963

Tableau 1: Les phénothiazines(103–107)

Toutes partagent la structure de phénothiazine à trois cycles mais diffèrent par les chaînes latérales reliées à l'atome d'azote situé en position 10 de la phénothiazine et les substituants en position 2, ce qui affecte l'activité du médicament.

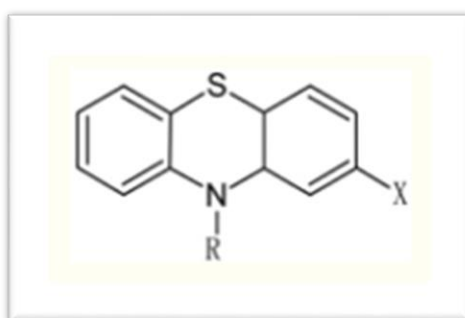


Figure 6: Structure de phénothiazine d'après Franck et al(25).

Les trois sous-groupes de phénothiazines ont été distingués en tenant compte de leur chaîne latérale en position 10. La puissance des médicaments dépend donc de leur chaîne latérale et, par conséquent, les phénothiazines aliphatiques pipéridines

peuvent être caractérisées comme des agents de puissance faible à moyenne, tandis que la puissance des pipérazines est moyenne à élevée.

Le groupe des dérivés aliphatiques est généralement caractérisé par des effets sédatifs et des effets secondaires extrapyramidaux et anti-muscariniques modérés.

Les pipéridines ont des effets sédatifs modérés, mais provoquent moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les autres groupes.

Les molécules pipéraziniques présentent moins d'effets sédatifs et antimuscariniques, mais des effets secondaires extrapyramidaux plus prononcés que dans le cas des phénothiazines aliphatiques et pipéridines.

3.1.2 Le groupe des thioxanthènes

Le groupe des thioxanthènes comprend deux molécules commercialisées(108,109) qui sont le Zuclopenthixol CLOPIXOL® et le Flupenthixol FLUANXOL®.

<i>DCI</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Forme Galénique</i>	<i>Dosage</i>	<i>Obtention AMM</i>
Flupenthixol	FLUANXOL®	Sol.buvable	4%	1987
		Sol.injectable IM	20 100mg/mL	1988, 1983
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®	Comprimé Sol. buvable	10 ou 25 mg 2%	1987
	CLOPIXOL action prolongée®	Sol.injectable IM	200mg/mL	

Tableau 2: Les thioxanthènes(108,109)

Les thioxanthènes présentent des effets sédatifs, extrapyramidaux et antimuscariniques modérés, tandis que les diphénylbutylpipéridines sont caractérisées par des effets sédatifs, antimuscariniques et extrapyramidaux réduits.

3.1.3 Le groupe des butyrophénones

Un autre groupe de neuroleptiques typiques est les butyrophénones. Parmi ce groupe, on trouve le Dropéridol, l'Halopéridol HALDOL®, la Pimpampérone DIPIPERON®, Penfluridol SEMAP®(110–112). A noter que le Dropéridol est commercialisé uniquement sous forme de générique, car la spécialité DROLEPTAN® a été retirée du marché le 19/01/2018.

<i>DCI</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Forme Galénique</i>	<i>Dosage</i>	<i>Obtention AMM</i>
Dropéridol	--	Sol.injectable IM	5mg/2mL	
Halopéridol	HALDOL®	Comprimé Sol.buvable Sol.injectable IM	1mg 2mg/mL 5 mg/mL	1960
	HALDOL Decanoas®	Sol.injectable IM action prolongée	50 mg/mL	
Penfluridole	SEMAP®	Comprimé action prolongée	20 mg	197'
Pipamérone	DIPIPERON®	Comprimé Sol.buvable	40mg 40mg/mL	1986

Tableau 3: Les butyrophénones(110–112)

Les propriétés pharmacologiques des butyrophénones sont similaires à celles des pipérazines. Leur effet antidopaminergique est plus élevé que les phénothiazines, mais les effets antihistaminiques, antiadrénergiques et anticholinergiques sont moins importants.

3.1.4 Le groupe des benzamides

Le groupe des benzamides comprend l'Amisulpride, le Sulpride et le Tiapride, mais seuls le Sulpiride et le Tiapride sont considérés comme des neuroleptiques de première génération(113,114).

<i>DCI</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Forme Galénique</i>	<i>Dosage</i>	<i>Obtention AMM</i>
Sulpride	DOGMATIL®	Gélule	50mg	1973
		Comprimé	50, 200mg	1974
		Sol.buvable	0,5 g/100mL	1974
Tiapride	TIAPRIDAL®	Comprimé	10mg	1974
		Sol.buvable	138mg/mL	
		Sol.injectable	100mg/2mL	

Tableau 4: Les benzamides(113,114)

3.2 Classification clinique

La classification clinique prend en compte la symptomatologie du patient. Ainsi, parmi les antipsychotiques classiques on trouve les antipsychotiques sédatifs, les anti-productifs, les anti-déficitaires et un antipsychotique polyvalent(98).

3.2.1 Les anti-psychotiques sédatifs

Les antipsychotiques sédatifs doivent leur propriété à l'antagonisme adrénergique α_1 . Ils ont une action sur l'agitation et l'angoisse retrouvée au cours des états psychotiques. Leurs effets indésirables prédominants sont de nature neurovégétative, avec de l'hypotension, de la tachycardie réflexe, de l'énurésie et de l'impuissance. Parmi eux on retrouve : la Chlorpromazine LARGATIL®, la Lévomépromazine NOZINAN®, la Cyamémazine TERCIAN®, le Flupentixol FLUANXOL®, le Zuclopentixol CLOPIXOL®, la Propériciazine NEULEPTIL®, la Pipamrénone DIPIPERON® et le Tiapride TIAPRIDAL®.

3.2.2 Les antipsychotiques anti-productifs

Les antipsychotiques anti-productifs agissent sur les délires, les hallucinations, l'agitation, l'angoisse. Les effets indésirables prédominants sont liés à l'antagonisme D2 nigro-striatal et sont d'ordre neurologique avec un syndrome extra-pyramidal. Parmi les antipsychotiques anti-productifs on retrouve : l'Halopéridol HALDOL®, HALDOL DECANOAS®, la Pipothiazine PIPORTIL®, le Penfluridol SEMAP®, la Loxapine LOXAPAC®.

3.2.3 Les anti-psychotiques anti-déficitaires

Les antipsychotiques anti-déficitaires agissent sur les déficits intellectuels dans l'autisme et l'apragmatisme qui est une incapacité à entreprendre des actions. Leurs effets indésirables principaux sont de nature métabolique avec une hyperprolactémie entraînant entre autres une galactorrhée chez la femme, une gynécomastie chez l'homme, une dysrégulation thermique. Ces effets indésirables résultent d'un antagonisme D2 dans la zone tubéro-infundibulaire. Parmi les antipsychotiques anti-déficitaires, on trouve : la Pimozide ORAP®, la Pipothiazine PIPORTIL® et l'Amisulpride SOLIAN®.

3.2.4 L'antipsychotique polyvalent : le Sulpiride DOGMATIL® PO, IM

Les propriétés du Sulpiride DOGMATIL® dépendent de la dose à laquelle il est utilisé. A dose faible il aura des propriétés anti-déficitaires, à dose forte des propriétés anti-productives et enfin à dose très forte un effet sédatif.

3.3 Puissance relative des neuroleptiques de première génération

La puissance relative des antipsychotiques typiques est exprimée par comparaison avec la Chlorpromazine et selon celle-ci, les neuroleptiques de première génération ont une puissance de faible à élevée(115). La mesure de « l'équivalence de la chlorpromazine » définit la dose de médicament en mg permettant d'obtenir le même effet que l'administration de 100 mg de chlorpromazine. Les exemples de médicaments antipsychotiques puissants sont l'Halopéridol et la Fluphénazine, tous deux avec une dose équivalente de chlorpromazine de 2 mg. La Thioridazine est un antipsychotique de faible puissance, selon cette classification, et est comparable à la Chlorpromazine - elle doit être administrée à la dose de 100 mg pour atteindre une puissance similaire à 100 mg de Chlorpromazine.

3.4 Effets biochimiques communs à tous les antipsychotiques

3.4.1 Sur le système dopaminergique

3.4.1.1 Fonctionnement d'une synapse dopaminergique

Les récepteurs à la dopamine sont des récepteurs transmembranaires à sept domaines, couplés aux protéines G. Il en existe 5 sous-types, séparés en deux familles nommées respectivement D1 et D2(116).

La première famille, nommée D1, comprend les récepteurs D1 et D5 couplés à une protéine G de type s stimulatrice (PGs). Lorsque ces récepteurs sont activés, il se produit une modification de la conformation de la protéine, activant une adénylate cyclase et aboutissant à la production d'AMPc. L'AMPc activera alors une protéine phospho-kinase A (PKA), induisant une modification de la perméabilité neuronale. On observe alors une augmentation du courant sodique et une diminution du courant potassique, à l'origine d'une dépolarisation membranaire et finalement d'un potentiel d'action générant l'influx nerveux.

La seconde famille, nommée D2, comprend les récepteurs D2, D3 et D4 couplés à une protéine G de type i inhibitrice (PGi) inhibant la production d'AMPc. La diminution d'AMPc entrainera une inactivation des canaux sodiques et potassiques, à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire ne donnant pas naissance à un influx nerveux.

3.4.1.2 Localisation des récepteurs dopaminergiques au niveau cérébral

Chaque récepteur a une répartition spécifique dans le cerveau. Les récepteurs D1 sont post-synaptiques et retrouvés principalement dans le striatum, le noyau accumbens, la substance noire, l'amygdale, le tubercule olfactif et le cortex frontal. Les récepteurs D5 sont retrouvés dans les régions corticolimbiques. Les récepteurs D2 sont pré- et post-synaptiques, ils sont principalement retrouvés dans le striatum, le noyau accumbens et le tubercule olfactif mais sont aussi présents en forte densité dans la substance noire, l'aire tegmentale ventrale, l'hypothalamus, l'aire corticale, le septum, l'hippocampe et l'amygdale. Les récepteurs D3 sont pré- et postsynaptiques et retrouvés majoritairement dans les régions limbiques qui reçoivent des afférences en provenant du noyau accumbens, du noyau de la strie terminale, et dans le tubercule olfactif. Les récepteurs D4 sont les sous-types des récepteurs dopaminergiques les moins exprimés dans le cerveau et se retrouvent notamment dans le cortex frontal et l'hippocampe(116).

3.4.1.3 Rôle et fonctionnement des récepteurs dopaminergiques

Concernant leurs fonctionnement et rôle(25), les récepteurs D1 agissent en facilitant la stimulation D2, ils permettent la motricité, améliorent l'apprentissage et la mémoire de travail. Ces récepteurs n'ont pas montré d'activité antipsychotique mais ils peuvent entraîner des dyskinésies et aggraver la symptomatologie du patient schizophrène. Les récepteurs D5 quant à eux ont un rôle mineur dans le contrôle des mouvements et les fonctions cognitives dépendant de l'hippocampe. Ces récepteurs contribuent, avec les récepteurs D2, à la régulation présynaptique de la libération de dopamine. Il n'existe pas de ligand spécifique des récepteurs D3, mais les benzamides comme le Sulpiride ou l'Amisulpride agissent sur ces deux récepteurs. L'antagonisme D3 pourrait améliorer certains symptômes négatifs ou la mémoire de travail. Les récepteurs D4 jouent un rôle dans les processus d'impulsivité et de mémoire de travail. Les antagonistes D3 et D4 sont plus ou moins sélectifs n'ont pas montré d'efficacité antipsychotique.

En dehors du système nerveux central, les récepteurs D1 participent à la régulation de la sécrétion de rénine. Les récepteurs D2 modulent la sécrétion d'aldostérone et sont très fortement exprimés dans l'hypophyse où ils participent à la régulation de la prolactine. Les récepteurs D1, D2 et D4 sont également présents dans la rétine.

3.4.2 Sur le système sérotoninergique

3.4.2.1 Fonctionnement d'une synapse sérotoninergique

La sérotonine, ou 5-hydroxy-tryptamine (5HT) est une amine biogène exerçant un rôle d'hormone et de neuromédiateur au niveau du système nerveux central, des plaquettes sanguines et des cellules entéro-chromaffines du tube digestif. Elle se lie à des récepteurs sérotoninergiques regroupés en sept familles nommées de 5HT1 à 5HT7(116).

Les récepteurs à la sérotonine sont répartis en 7 familles selon les analogies de structure des gènes(25,98). Ainsi, on trouve la famille des récepteurs 5-HT3 : ce sont des récepteurs canaux à perméabilité cationique. Leur stimulation entraîne une dépolarisation des cellules neuronales et génère un potentiel d'action.

La famille des récepteurs 5HT1, 2, 4, 5, 6 et 7 : ce sont des récepteurs couplés aux protéines G. leur stimulation entraîne une augmentation ou une diminution du potentiel d'action selon le neurone stimulé.

Les récepteurs 5HT4 somato-dendritiques sont couplés à une PGs. Comme nous l'avons vu dans la partie D.1.a) précédente sur le fonctionnement de la synapse dopaminergique, la stimulation de ces récepteurs entraîne une augmentation du courant sodique et une diminution du courant potassique, à l'origine d'une dépolarisation membranaire et finalement d'un potentiel d'action générant l'influx nerveux.

Les récepteurs 5HT1A, 5HT1B somato-dendritiques sont couplés à une PGi. Cela conduira à une diminution de l'AMPC, puis une inactivation des canaux sodiques et potassiques, à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire ne donnant pas naissance à un influx nerveux. Les récepteurs 5HT1D eux aussi couplés à une PGi exercent en plus, au niveau pré-synaptique, un rétro-contrôle négatif des protéines Gi.

3.4.2.2 Localisation de la sérotonine

La sérotonine est stockée au niveau plaquettaire à partir du plasma sanguin(25). A ce niveau, la libération de sérotonine via la stimulation des récepteurs 5HT2A permet d'amplifier l'agrégation ; la stimulation des récepteurs 5HT1 des muscles lisses vasculaires entraîne une vasoconstriction ; la stimulation des récepteurs endothéliaux 5HT2B et 5HT2C entraîne une vasodilatation par production de NO, donnant la propriété vasculaire hypertensive à la sérotonine.

Au niveau intestinal, la sérotonine est stockée majoritairement au niveau des cellules épithéliales du duodénum et du rectum. La stimulation des récepteurs 5HT3

et 5HT4 et 5HT2 entraîne une contraction des muscles lisses intestinaux, gastriques et œsophagiens lui accorde un rôle dans la motilité intestinale.

Au niveau du système nerveux central, les neurones centraux sérotoninergiques présentent des corps cellulaires situés dans les noyaux du raphé du tronc cérébral et se projettent dans l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière, donnant des effets soit excitateurs soit inhibiteurs sur les neurones centraux selon les récepteurs en jeu.

3.4.2.3 Rôle et fonctionnement des récepteurs sérotoninergiques

Les antipsychotiques ont un effet antagoniste 5-HT₂. Cet effet est plus marqué pour les antipsychotiques de deuxième génération par rapport à ceux appartenant à la première génération, en faisant leur caractéristique principale. De cette particularité est née en 1989 une classification permettant de distinguer les molécules de première et de deuxième génération : le taux d'occupation de Meltzer des récepteurs dopaminergiques par rapport à l'occupation des récepteurs sérotoninergiques. Ainsi, un rapport inférieur à 1 donne un taux élevé d'occupation des récepteurs sérotoninergiques et classe la molécule dans la première génération. Inversement, un rapport supérieur à 1 donne un taux élevé d'occupation des récepteurs dopaminergiques et classe la molécule dans la deuxième génération(25,117).

3.4.2.4 Cas particuliers

Certains antipsychotiques sont atypiques mais ne vérifient pas la balance d'occupation des récepteurs qui vient d'être évoquée. Ainsi, l'Amisulpride antagoniste D₂ et D₃ n'entraîne pas d'effets neurologiques ce qui implique que l'antagonisme sérotoninergique n'est pas suffisant pour qualifier un antipsychotique d'atypique. Inversement pour la Chlorpromazine et la Pipampérone : ces molécules sont des antagonistes sérotoninergiques sans être atypiques. Ainsi, le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ ne constitue donc pas un facteur suffisant pour considérer qu'un antipsychotique est atypique. Aussi, la sérotonine étant anorexigène, l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C} et 2A pourrait contribuer à la prise de poids fréquemment observée avec la Chlorpromazine et l'Olanzapine.

3.4.3 Sur le système cholinergique nicotinique

Le tabagisme concerne plus de 80% des patients schizophrènes(25,118). Il a été démontré que la consommation de tabac entraîne une diminution du score PANSS

ainsi qu'une diminution des effets indésirables extra-pyramidaux des schizophrènes par rapport à des sujets non-fumeurs(119). Une étude s'est intéressée à l'impact de la nicotine sur l'électrophysiologie du cerveau(120). Chez les sujets schizophrènes, il existe un défaut d'inhibition de l'onde P50 retrouvés dans l'audition. Cela se traduit par une anomalie du filtrage sensoriel dans la schizophrénie, entraînant une surcharge d'informations sensorielles mais aussi par des troubles de l'attention et des troubles cognitifs. Plusieurs types de récepteurs nicotiques sous-tendraient la production de cette onde comme les récepteurs β -2, α -4 et α -7. Les récepteurs α -7 sont plus particulièrement impliqués dans la sensorialité et leur stimulation entrainerait une dépolarisation des récepteurs glutamatergiques de l'hippocampe et du thalamus, zones impliquées dans le filtrage des informations sensorielles à destination du cortex.

L'utilisation d'agonistes α -7 en tant que substances antipsychotiques ou traitements complémentaires pro-cognitifs est en cours de recherche.

3.4.4 Sur les autres systèmes

Sur le système noradrénergique, les anti-psychotiques classiques ont un effet α 1 bloquant, responsable d'effets indésirables centraux comme la sédation et périphériques comme la vasodilatation avec hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme, la tachycardie réflexe, l'énurésie, les vertiges ou encore les troubles de l'érection.

Sur le système histaminique, l'effet est antagoniste histaminique H1, entraînant une sédation, une augmentation de l'appétit, une prise de poids. Cela confère également un effet anti-allergique.

Sur le système GABAergique, on aura une diminution du seuil épiléptogène, les contre-indiquant formellement en cas d'antécédents d'épilepsie.

Les anti-psychotiques classiques, ont aussi une action sur les douleurs neurogènes. C'est ce qu'on appelle la neuroleptanalgie.

3.5 Effets indésirables et prise en charge

On trouve deux types d'effets indésirables : les effets indésirables fréquents et prévisibles, les effets rares et imprévisibles. Les effets indésirables des deux générations seront étudiés dans la partie 3 et les molécules seront comparées entre elles(3,121).

3.5.1 Effets indésirables fréquents et prévisibles et prise en charge

3.5.1.1 Effets psychiques

Les anti-psychotiques classiques sont responsables d'effets indésirables tels que la somnolence diurne, la passivité via les effets anti-H1 et anti- α 1 ; on conseillera donc la prise le soir. On retrouve également des troubles de la mémoire et une confusion en raison des effets anticholinergiques, une inversion de l'humeur pouvant nécessiter l'administration d'un normothymique, une dépression pouvant nécessiter la prise d'un anti-dépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur sélectif de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA). Une réactivation de l'anxiété pourra être retrouvée notamment chez le sujet âgé, elle pourra être traitée par une benzodiazépine anxiolytique. Les troubles du sommeil pourront être pris en charge par une benzodiazépine hypnotique ou un apparenté aux benzodiazépines.

3.5.1.2 Effets neurologiques

Les effets neurologiques concernent surtout les neuroleptiques anti-productifs. On retrouve une diminution du seuil épiléptogène contre-indiquant leur utilisation en cas d'antécédent d'épilepsie et, en raison de l'antagonisme D2 de la voie nigro-striée, des effets extra-pyramidaux de plusieurs types.

Les effets extra-pyramidaux précoces : ils sont caractérisés par des dyskinésies et des dystonies aiguës.

Les effets extra-pyramidaux subaigus ou chroniques : ils sont caractérisés soit par un syndrome pseudo-parkinsonien avec akinésie, hypertonie, tremblements de repos ; soit par un syndrome akinéto-hypertonique avec akathisie et tasikinésie. En cas d'apparition d'un syndrome parkinsonien, il est recommandé d'utiliser des anti-parkinsoniens cholinergiques comme la Trihexyphénidyle, le Bipéridène, la Tropatépine ; mais en aucun cas des agonistes dopaminergiques, qui auront un antagonisme d'action avec les neuroleptiques classiques.

Les effets extra-pyramidaux tardifs : ils sont caractérisés par des dyskinésies tardives (DT) irréversibles non corrigées par les anticholinergiques.

3.5.1.3 Effets neurovégétatifs

Les effets neurovégétatifs des neuroleptiques classiques sont l'hypotension orthostatique et la tachycardie réflexe ; ils pourront être contre-balançés par l'administration d'Heptaminol HEPTAMYL® qui est un analeptique cardiocirculatoire. L'énurésie pourra être traitée par un antispasmodique comme l'Oxybutinine DITROPAN®.

On retrouve également des effets atropiniques dits effets anticholinergiques périphériques. Parmi eux on compte : une sécheresse buccale qui pourra être prise en charge par de la salive artificielle comme l'ARTISIAL® ou de l'Anetholtrithione SULFARLEM® ; une rétention urinaire ; une constipation qui pourra être traitée par l'administration d'un laxatif osmotique ou un laxatif de lest ; des troubles de l'accommodation ; une augmentation de la pression intra-oculaire ou encore une tachycardie.

3.5.1.4 Effets métaboliques

Les effets métaboliques dus tout d'abord à une hyperprolactinémie : cela entraîne chez la femme des troubles du cycle menstruel pouvant nécessiter l'administration concomitante d'oestroprogestatifs, une galactorrhée, une gynécomastie pouvant être traitée par la Bromocriptine PARLODEL® ; des troubles sexuels avec une frigidité, une baisse de la libido, et une possible impuissance chez l'homme.

Sont également retrouvés une dysrégulation thermique, une prise de poids, et une hyperglycémie nécessitant la mise en place d'un régime alimentaire particulier et la pratique d'une activité physique.

3.5.2 Effets indésirables rares et imprévisibles et prise en charge

Il existe de nombreux effets indésirables rares et imprévisibles mais on n'en exposera que les plus pertinents.

3.5.2.1 Cas particulier de la Clozapine

Les anti-psychotiques classiques appartenant à la famille des Phénothiazines, des Butyrophénones et des Benzamides entraînent d'importants troubles du rythme ventriculaire à type torsade de pointes par allongement de l'espace QT. Le groupe des Phénothiazines peut entraîner des réactions d'hypersensibilité et de

photosensibilisation. Tout comme la Clozapine LEPONEX®, les neuroleptiques classiques peuvent être responsables de leucopénie ou d'agranulocytose.

3.5.2.2 Le syndrome malin des neuroleptiques

3.5.2.2.1 Définition

Un syndrome malin des neuroleptiques peut survenir après l'administration de n'importe quel neuroleptique classique : ce syndrome est également nommé hyperthermie maligne(3).

Sur le plan clinique, ce syndrome se caractérise par une hyperthermie supérieure à 40° en l'absence d'infection en cours avec sueur, pâleur, déshydratation et polypnée en association avec une hypertonie ; des troubles tensionnels avec hypotension et collapsus ; des troubles respiratoires et cardiaques ; une altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Ce syndrome évolue dans la plupart des cas vers une rhabdomyolyse et une insuffisance respiratoire menant au décès dans 50% des cas.

Sur le plan biologique, on observera des signes de rhabdomyolyse avec augmentation des CPK, des transaminases et une myoglobinurie ; des signes de déshydratation avec une hyperprotidémie, une hypernatrémie, une acidose métabolique ; des signes d'insuffisance rénale avec une hyperkaliémie, une élévation de la créatininémie. Chez un patient traité par neuroleptique au long cours, le suivi de ces paramètres biologiques semble fondamental pour prévenir l'apparition de ce syndrome mortel.

3.5.2.2.2 Prise en charge

La prise en charge du syndrome malin doit se faire en urgence et en service de réanimation(122). Elle consiste à arrêter le neuroleptique puis à pallier les effets indésirables graves. Pour cela, seront réalisés : une administration intraveineuse de Dantrolène, myorelaxant utilisé pour lutter contre l'hypertonie ; une correction des troubles hydroélectrolytiques et plus particulièrement l'hyperkaliémie ; un refroidissement corporel ; une épuration extra-rénale de la myoglobine accumulée. Le patient devra être placé sous antibiothérapie à visée pulmonaire et sous assistance respiratoire.

On peut également retrouver un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Celui-ci est décrit par d'importants troubles digestifs avec nausées, vomissements,

diarrhées ; des troubles neurologiques avec de l'insomnie, des céphalées ; des complications extra-pyramidales avec l'apparition de la maladie de Parkinson, de dyskinésie ; ou encore une psychose induite.

3.6 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses des antipsychotiques classiques sont sensiblement les mêmes que celles des neuroleptiques atypiques. On note néanmoins des interactions propres à certaines familles chimiques de neuroleptiques classiques que nous relèverons ici(102).

3.6.1 Contre-indications

Les contre-indications médicamenteuses des neuroleptiques classiques sont les mêmes que celles de neuroleptiques atypiques à savoir l'association avec des **molécules dopaminergiques non anti-parkinsoniennes** telles que la Cabergoline DOSTINEX® ou le Quinagolide, par antagonisme d'action. Ces deux molécules sont des agonistes dopaminergiques D2 utilisés dans l'hyperprolactinémie (galactorrhée, infertilité chez la femme et gynécomastie, impuissance chez l'homme).

3.6.2 Associations déconseillées

Pour les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe tels que les Phénothiazines (Chlorpromazine, Lévomépromazine, Cyamémazine), les Butyrophénones (Halopéridol, Dropéridol, Pipampérone) et surtout les Benzamides (Amisulpride, Sulpiride), l'association avec d'autres molécules torsadogènes est déconseillée, par majoration du risque de torsade de pointe.

Tout comme les neuroleptiques atypiques, l'association avec un **normothymique à base de lithium** est déconseillée car elle peut entraîner un syndrome confusionnel, une hyper-réflexivité et parfois une augmentation de la lithémie avec un risque de surdosage. Cependant et dans le cadre du traitement des accès maniaques, on note que le normothymique a une synergie d'action avec les Phénothiazines.

3.6.3 Précautions d'emploi

En raison de la majoration des effets indésirables de type atropinique, l'association de Phénothiazines avec des médicaments anticholinergiques est déconseillée.

L'association de la Chlorpromazine avec la classe médicamenteuse des sulfamides hypoglycémisants est déconseillée, en raison du risque de déséquilibre du traitement hypoglycémiant par diminution de la libération d'insuline.

3.7 Autres contre-indications

En raison de leurs effets neurologiques, ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'épilepsie. En raison de leurs effets anticholinergiques périphériques, les neuroleptiques classiques sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie bénigne de la prostate. Leurs effets métaboliques les contre-indiquent en cas de prolactinome.

En raison des effets indésirables rares et imprévisibles qu'ils présentent, ils sont également contre-indiqués en cas d'antécédents d'agranulocytose et de troubles du rythme cardiaque type torsade de pointe.

De plus, via leur passage de la barrière foeto-placentaire et leur passage dans le lait maternel, ils sont formellement contre-indiqués lors du **premier trimestre de grossesse**.

4 Antipsychotiques atypiques – de 2^{ème} génération

Le terme « atypique » fait référence à la tendance diminuée des molécules à provoquer des effets secondaires moteurs, mais il est également utilisé pour décrire des composés qui ont un profil pharmacologique différent des antipsychotiques de première génération. Nous l'avons vu précédemment, la distinction entre les antipsychotiques de première et de deuxième génération repose sur des critères tels que : le profil des récepteurs cibles, la fréquence des effets secondaires extrapyramidaux qui est moins élevée dans le groupe de deuxième génération, l'efficacité dans le groupe de patients résistants au traitement et l'efficacité contre symptômes négatifs. Un nouveau système de nomenclature pour les médicaments psychotropes voit le jour, et définit les molécules sur le plan pharmacologique, c'est-à-dire selon leur mécanisme d'action, rassemblant les connaissances de la littérature sur le neurotransmetteur ciblé, la molécule.

4.1 Classification chimique

Les anti-psychotiques atypiques, dits de 2^{ème} génération, sont indiqués dans le traitement de la schizophrénie encore appelée psychose chronique(25,102,115). Ils sont classés en trois groupes selon leur structure chimique, à savoir :

- Le groupe des benzamides,
- Le groupe des diazépines et oxazépines,
- Les autres antipsychotiques ne présentant pas de structure chimique commune aux autres.

4.1.1 Le groupe des Benzamides

Comme nous l'avons vu précédemment, le groupe des benzamides comprend l'Amisulpride, le Sulpiride et le Tiapride, mais seul l'Amisulpride est considéré comme un anti-psychotique de deuxième génération(123).

DCI	Spécialité	Forme Galénique	Dosage	Obtention AMM
Amisulpride	SOLIAN®	Comprimé	100, 200, 400mg	1986, 1998, 1986
		Sol.buvable	100mg/mL	1999
		Sol.injectable IM	0,5 g/100mL	

Tableau 5: Les benzamides(123)

4.1.2 Le groupe des diazépines et oxazépines

Ce groupe chimique comprend la Clozapine LEPONEX®, l'Olanzapine et la Quétiapine(124–129).

DCI	Spécialité	Forme Galénique	Dosage	Obtention AMM
Clozapine	LEPONEX®	Comprimé	25 ou 100mg	1991
Loxapine	LOXAPAC®	Comprimé	25 ou 100mg	1978, 1995
		Sol.buvable Sol.injectable IM	2,5% 50mg/2mL	1980 1979
Olanzapine	ZYPREXA® ou ZALASTA®	Comprimé	5, 7,5, 10, 15 mg	1996
	ZYPADHERA®	Poudre pour susp.injectable à LP	210, 200 ou 405mg	2009
Quétiapine	XEROQUEL®	Comprimé LP	50, 300 ou 400mg	2010

Tableau 6: Les Diazépines et les Oxazépines(124–129)

4.1.3 Autres antipsychotiques

Les autres antipsychotiques ne sont caractérisés ni comme antipsychotiques atypiques, ni comme antipsychotiques de première génération(130–137). On trouve :

DCI	Spécialité	Forme Galénique	Dosage	Obtention AMM
Aripiprazole	ABILIFY®	Comprimé Sol.buvable Sol.injectable	5, 10, 15mg 1 mg/mL 7,5 mg/mL	2004 2005 2006
	ABILIFY MAINTENA®	Poudre pour susp.injectable à LP	300 ou 400mg	2013
Palipipéridone	TREVICTA®	Susp.injectable LP	175, 262, 350, 535 mg	2016
	XEPLION®	Susp.injectable LP	25, 50, 75, 100, 150mg	2011
Pimozide	ORAP®	Comprimé	1 ou 4mg	1971
Rispéridone	RISPERDAL®	Comprimé Sol.buvable	1, 2 ou 4mg 1mg/mL	1995 1997
	RISPERDAL CONSTA LP®	Poudre pour susp. Inj.	25, 37,5 ou 50mg/mL	2017

Tableau 7: Les autres antipsychotiques(130–137)

4.2 Mécanisme d'action

4.2.1 Notion d'atypie

Nous avons expliqué précédemment qu'un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et celui des récepteurs dopaminergiques D₂ supérieur à 1 défini par Meltzer(117) en 1989 constitue une caractéristique d'appartenance d'un antipsychotique à la seconde génération, mais que ce critère d'atypie n'était pas vérifié pour chaque molécule et donc non suffisant. Le profil pharmacodynamique de la Clozapine, chef de file de cette classe, a donc été étudié. C'est une molécule qui occupe faiblement les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃ mais de façon très puissante les récepteurs D₄. Par ailleurs, le rôle des récepteurs D₁ dans le profil atypique de la Clozapine a été avéré. L'efficacité de la Clozapine comme antipsychotique s'explique par une action concomitante d'ordre sérotoninergique, muscarinique, histaminergique et adrénergique.

La Rispéridone et l'Olanzapine ont une action antagoniste D₄ et D₂, avec une affinité de l'Olanzapine deux à quatre fois plus importante pour D₄ par rapport à D₂. L'Olanzapine a également une forte affinité dopaminergique D₁. Enfin, l'influence de

l'Olanzapine et de la Clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que nigrostriée. Il est donc possible que l'occupation conjuguée de plusieurs types de récepteurs à la dopamine joue un rôle dans le mécanisme d'action antipsychotique des molécules atypiques. Cependant, l'Halopéridol, la Fluphénazine, le Pimozide, le Dropéridol, et la Loxapine ont une bonne affinité pour les récepteurs D4 supérieure à celle de la Clozapine ; ce qui pourrait signifier que la spécificité des antipsychotiques atypiques ne repose pas sur leur activité antagoniste D4.

Les antipsychotiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide au récepteur dopaminergique. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs contrairement aux antipsychotiques classiques, dont l'affinité est en général plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux. Cela laisse penser que des molécules dont l'affinité pour les récepteurs D2 est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient néanmoins présenter une bonne efficacité antipsychotique. C'est le cas de la Clozapine et de la Quétiapine.

4.2.2 Effets biochimiques communs aux molécules de deuxième génération

Au niveau du système dopaminergique, les antipsychotiques atypiques tels que la Ziprasidone, la Palipéridone et l'Aripiprazole sont de puissants antagonistes des récepteurs D2 à la dopamine. La Clozapine et la Quétiapine possèdent de plus faibles effets antagonistes dopaminergiques D2.

Ils possèdent également des propriétés supplémentaires telles que l'antagonisme dopaminergique D4 mésolimbique, donnant un effet anti-productif ; l'antagonisme sérotoninergique 5HT2A et l'agonisme sérotoninergique 5HT1A.

Les antipsychotiques atypiques, administrés seuls ou en combinaison avec des antidépresseurs, ont également des propriétés antidépressives en lien avec l'inhibition de la recapture de la sérotonine et / ou de la noradrénaline. La Quétiapine et la Ziprasidone ont une faible liaison à ces sites.

L'antagonisme alpha 2 concerne la Quétiapine, la Clozapine, la Rispéridone et l'Aripiprazole avec des degrés de puissance variables.

Les antipsychotiques atypiques tels que l'Aripiprazole, la Quétiapine, l'Olanzapine, la Rispéridone et l'Asénapine possèdent un antagonisme et un agonisme

partiel D2 associés à l'antagonisme 5HT2A et présentent une plus grande efficacité pour les troubles maniaques.

Les antipsychotiques ont également un antagonisme histaminique, cholinergique muscarinique et alpha-adrénergique. Presque tous les antipsychotiques atypiques se lient aux récepteurs alpha-adrénergiques, mais les plus puissants sont la Clozapine, la Risperidone, l'Iloperidone et la Clozapine. La Quétiapine, la Clozapine et l'Olanzapine ont des propriétés anticholinergiques élevées, tandis que d'autres antipsychotiques atypiques ne se lient pas aux récepteurs cholinergiques muscariniques.

4.2.3 Cas particulier : l'Aripiprazole ABILIFY®

Au niveau du système dopaminergique : il a un effet agoniste partiel D2, moins actif que la dopamine. Cela permet une diminution des symptômes productifs liés à l'hypodopaminergie mésolimbique. Cet agonisme lui confère également une activité intrinsèque, entraînant une diminution des symptômes déficitaires due à l'hypodopaminergie mésocorticale. Au niveau des voies nigro-striatale et tubéro-infundibulaire, il n'y a pas de blocage ce qui permet une diminution des effets indésirables extra-pyramidaux et endocriniens.

Au niveau du système sérotoninergique, il produit un agonisme partiel 5HT1A permettant le traitement de la dépression associée mais aussi un effet antagonisme 5HT2A donnant un effet anti-psychothique.

Il n'a pas ou peu d'affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 , muscariniques M1 et histaminiques H1, diminuant ainsi les effets indésirables par rapport aux autres antipsychotiques atypiques.

4.3 Indications des molécules de deuxième génération

4.3.1 Indications communes

Leur tolérance étant meilleure que celle des neuroleptiques classiques, les antipsychotiques atypiques sont utilisés en 1^{ère} intention dans le traitement de la schizophrénie. Ils constituent une classe hétérogène en termes d'efficacité et de tolérance. Les données de la HAS de 2012 ne nous permettent pas, en instauration de traitement, de privilégier un antipsychotique atypique plutôt qu'un autre.

4.3.2 Cas particulier : la Clozapine LEPONEX®

La Clozapine est réservée aux patients schizophrènes ayant eu un échec, c'est à dire une absence de réponse ou mauvaise tolérance, à au moins deux traitements antipsychotiques bien conduits, dont au moins un antipsychotique atypique. Elle est donnée en dernière intention.

En effet, en raison de son risque accru d'agranulocytose, une surveillance hématologique stricte est nécessaire. Aussi, la prise de Clozapine est associée à un risque accru de myocardite, majoré lors des deux premiers mois de traitement, et qui s'est avéré fatal dans de rares cas.

4.4 Effets indésirables et prise en charge

Les effets indésirables des neuroleptiques(102) seront cités dans les paragraphes suivants, mais la partie 3 y sera entièrement consacrée.

4.4.1 Effets indésirables communs

De manière générale, les effets extrapyramidaux et atropiniques des antipsychotiques atypiques sont moins marqués qu'avec les neuroleptiques classiques. Des effets indésirables endocriniens, en particulier une prise de poids et un diabète, peuvent survenir.

Au niveau cardiovasculaire, les effets indésirables sont caractérisés par des troubles du rythme et un allongement de l'espace QT.

Au niveau du métabolisme lipidique, ils peuvent entraîner une hypercholestérolémie, nécessitant une surveillance accrue du poids, de l'IMC et un bilan lipidique régulier au cours du traitement. Ces médicaments peuvent nécessiter l'administration concomitante d'une statine.

4.4.2 Cas particulier : la Clozapine LEPONEX®

Au niveau hématologique, il y a une hématotoxicité avec un risque accru d'agranulocytose, ce qui contre-indique la molécule en cas d'antécédents de cette anomalie biologique. Une surveillance accrue de la numération formule sanguine sera à réaliser 1 fois par semaine les 18 premières semaines du traitement, puis 1 fois par mois.

Si le patient présente une infection et un taux de leucocytes inférieur à 3,5 G/L, sachant que les normes sont comprises entre 4 et 10 G/L, un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 2 G/L sachant que les normes sont comprises entre 2 et 7,5 G/L, la fréquence de la numération formule sanguine devra passer à 2 fois par semaine.

Si le patient présente une infection et un taux de leucocytes inférieur à 3 G/L sachant que les normes sont comprises entre 4 et 10 G/L, un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,5 G/L sachant que les normes sont comprises entre 2 et 7,5 G/L, l'arrêt du traitement sera immédiat.

Un carnet de suivi, avec un bilan sanguin daté et validé par le médecin devra être présenté par le patient avant toute délivrance à l'officine.

4.5 Interactions médicamenteuses

4.5.1 Contre-indications

Parmi les contre-indications formelles avec les neuroleptiques atypiques on trouve, par antagonisme d'action, l'association avec des **molécules dopaminergiques non anti-parkinsoniennes** telles que la Cabergoline DOSTINEX® ou le Quinagolide. Ces deux molécules sont des agonistes dopaminergiques D2 utilisés dans l'hyperprolactinémie (galactorrhée, infertilité chez la femme et gyécomastie, impuissance chez l'homme).

4.5.2 Associations déconseillées

Parmi les associations déconseillées avec les neuroleptiques atypiques, on trouve : la **Dopathérapie, les anti-Parkinsoniens dopaminergiques**, par antagonisme d'action et majoration et/ou aggravation des troubles psychotiques dans la maladie de Parkinson.

L'association avec un **normothymique à base de lithium**, peut entraîner un syndrome confusionnel, une hyper-réflexivité et parfois une augmentation de la lithémie avec un risque de surdosage.

4.5.3 Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi concernent les **médicaments abaissant le seuil épileptogène**, les **anti-hypertenseurs**, par majoration de l'hypotension avec risque d'hypotension orthostatique et tachycardie réflexe ; **l'alcool**, par majoration de la sédation.

4.6 Autres contre-indications

Les antipsychotiques atypiques passent la barrière foeto-placentaire et passent dans le lait maternel, ce qui les contre-indique formellement lors du **premier trimestre de grossesse**.

5 Cas particulier des antipsychotiques atypiques et neuroleptiques classiques d'action prolongée

Parmi les antipsychotiques atypiques d'action prolongée, on retrouve :

Aripiprazole ABILIFY MAINTENA®

Olanzapine ZYPADHERA®

Palipéridone TREVICTA®, XEPLION®

Rispéridone RISPERDALCONSTA®

Parmi les antipsychotiques classiques d'action prolongée, on retrouve :

Flupentixol FLUANXOL® LP

Halopéridol HALDOL®

Pipotiazine PIPOTRIL®

Zuclopthérixol CLOPIXOL ACTION PROLONGEE®

Ils doivent être systématiquement proposés en cas de difficultés d'observance et sont recommandés dès le 1er épisode, en relai précoce de la voie orale et en fonction du choix des patients, car ils améliorent l'observance et diminuent le risque de rechute. Les antipsychotiques classiques et la Rispéridone d'action prolongée ont l'AMM chez les patients stabilisés par un antipsychotique oral, alors que les antipsychotiques atypiques d'action prolongée ont l'AMM chez les patients stabilisés sous le même produit par voie orale.

La Palipéridone, dont la forme orale n'est pas commercialisée, dispose de deux formes d'action prolongée, l'une en injection mensuelle (XEPLION) qui dispose d'une AMM chez les patients ayant précédemment répondu à la Rispéridone orale, et l'autre en injection trimestrielle (TREVICTA) qui a l'AMM chez les adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de Palipéridone. La Palipéridone en injection trimestrielle représente, selon la HAS, une alternative aux injections mensuelles dans les situations où l'espacement des injections ne serait pas préjudiciable au suivi régulier du patient. Par ailleurs, la Palipéridone en injection mensuelle a, selon la HAS,

un intérêt clinique insuffisant, si elle est utilisée sans stabilisation préalable par un traitement oral, car elle ne permet pas d'ajustement de posologie et comporte des risques en ce qui concerne la tolérance. Les effets indésirables de ces médicaments par voie injectable sont identiques à ceux des mêmes médicaments administrés par voie orale.

6 Tendances actuelles et nouvelles approches des traitements

6.1 Les antipsychotiques atypiques (ATA) plus efficaces que les antipsychotiques typiques (AT) dans le traitement des psychoses et du déficit cognitif

Les grandes tendances du traitement pharmacologique de la schizophrénie s'installent dans la comparaison de l'efficacité et de la tolérance des neuroleptiques classiques par rapport aux neuroleptiques atypiques, respectivement appelés neuroleptiques de première et de deuxième génération(138). La comparaison de ces molécules sera plus particulièrement développée dans la partie 3.

6.1.1 Tolérance

Comme nous l'avons exposé précédemment, les AT ont un mécanisme antagoniste dopaminergique D2 responsable de nombreux effets indésirables allant de la maladie de Parkinson au syndrome malin des neuroleptiques ou encore à l'hyperprolactinémie. Les ATA sont des molécules utilisées en première intention dans le traitement des troubles bipolaires, dans la dépression résistante au traitement, le trouble obsessionnel-compulsif et trouble du spectre autistique, là où les AT ne sont utilisés qu'en deuxième intention. La raison principale de la préférence clinique de ces médicaments est leur plus grande tolérance.

Cependant, parmi les ATA plus utilisés dans la schizophrénie, la Rispédirone et la Palipéridone produisent une hyperprolactinémie supérieure aux AT. La Clozapine, chef de file des ATA, présente un effet antagoniste sérotoninergique plus puissant que l'effet dopaminergique, à l'origine de sa meilleure tolérance. Les ATA ont une diversité d'effets pharmacologiques plus importante que les AT, ce qui expliquerait leur efficacité plus importante. L'Aripiprazole possède un agonisme partiel dopaminergique D2 ; action renforcée par un antagonisme de récepteurs 5-HT_{2A}, deux agonismes partiels 5-HT_{1A} et D₃. Certains ATA n'ont pas d'effet antagoniste 5-HT_{2A} comme l'Amisulpride, et la Cariprazine. L'Amisulpride s'est avéré être un puissant antagoniste

de la 5-HT7, ce qui lui confère d'importants avantages dans le traitement de la dépression et des troubles cognitifs de la schizophrénie.

Certains des ATA comme la Clozapine et l'Olanzapine peuvent produire une prise de poids importante chez de nombreux patients, alors que d'autres comme la Quétiapine et la Risperidone ne sont pas à l'origine de cet effet indésirable. L'Aripiprazole, l'Asénapine, la Cariprazine et Lurasidone, sont eux à l'origine d'une prise de poids plus modérée.

6.1.2 Efficacité

Une enquête approfondie a été menée sur les différences d'efficacité pour divers signes cliniques de schizophrénie entre les AT et les ATA. Chez les patients extrêmement psychotiques non résistants au traitement, les études n'ont montré aucune différence notable dans l'efficacité du traitement du syndrome positif par ATA ou AT. Les études chez des patients chroniques(139), il n'a pas été trouvé d'avantages à l'un ou l'autre type d'antipsychotique, à l'exception de l'Olanzapine qui s'est révélée être plus tolérée. D'autres études regroupant des patients de premier épisode de schizophrénie(140) ont montré un net avantage pour l'Amisulpride, l'Olanzapine, la Quétiapine et la Ziprasidone par rapport à l'Halopéridol sur le long terme mais pas en termes d'efficacité de traitement de la psychopathologie.

La diversité des mécanismes d'action des ATA est intéressante dans le traitement de la psychose chez les patients qui ne répondent pas aux AT. Le mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques est à lui seul plus fort que les effets antagonistes 5-HT2A combinés et les effets D2 seuls. La stimulation directe ou indirecte dopaminergique, secondaire à la libération de dopamine dans de multiples régions du cerveau antérieur et dans le striatum, ainsi que la stimulation indirecte muscarinique et nicotinique des récepteurs de l'acétylcholine induisant la libération d'acétylcholine, sont des facteurs clés de l'efficacité des ATA, très certainement pour la cognition, mais aussi pour l'effet antipsychotique.

Certains des ATA, en particulier la Cariprazine et la Blonanserin, sont des agonistes partiels ou antagonistes du récepteur D3. La modulation du récepteur D3 est l'une des actions de certains ATA, avec l'antagonisme 5-HT6 et 5-HT7, leur permettant d'être efficaces lorsque d'autres ATA n'ayant pas cette action n'atteignent pas les bénéfices souhaités. En raison de cette grande variabilité de pharmacodynamie, le passage à la

Clozapine, traitement de dernière intention, ne doit être envisagé qu'après échec d'un ou plusieurs ATA. Il a été suggéré que la durée minimale de traitement permettant de déterminer les patients répondeurs au traitement antipsychotique est de deux semaines. Cependant, il existe des preuves que les essais sur deux semaines sont insuffisants pour identifier la plupart répondeurs, même chez les patients au premier épisode de schizophrénie(141). Des stratégies pharmacogénétiques peuvent dans certains cas permettre le choix d'une molécule.

6.2 Traitement des troubles cognitifs et de la DT par la N-demethylclozapine et autres agonistes muscariniques

Les troubles cognitifs sont retrouvés chez la plupart des patients schizophrènes et c'est d'ailleurs l'un des syndromes fonctionnels les plus invalidants. Ils trouvent leur origine dans une multitude de facteurs génétiques, neurodéveloppementaux et environnementaux complexes. La diversité de cette physiopathologie a longtemps laissé penser aux chercheurs qu'aucun traitement ne s'avèrerait efficace.

Il a été prouvé chez les animaux que les ATA améliorent les troubles de la cognition : ces effets ont été observés par des mécanismes directs ou indirects sur les récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, gaba-ergiques et glutamatergiques sur des neurotrophines et la neuréguline qui sont des protéines fondamentales du neurodéveloppement(142). Des méta-analyses issues d'essais cliniques contrôlés sur les ATA démontrent des avantages significatifs des ATA par rapport aux AT dans l'amélioration de la cognition(143). Ainsi, la Clozapine et plus particulièrement son métabolite actif principal, la N-deméthylclozapine (NDMC) présenterait des propriétés permettant de surmonter l'antagonisme muscarinique M1 de la Clozapine, ce qui améliorerait considérablement la mémoire de travail. Des agonistes spécifiques muscariniques M1 pourraient constituer une avancée majeure dans le traitement des troubles cognitifs.

Les ganglions de la base, en particulier du striatum dorsal (dSTR), est impliqué dans l'apparition des effets secondaires extra-pyramidaux retrouvés dans la physiopathologie de la schizophrénie(144), ce qui en fait un objet d'étude intéressant. Le lien entre cette partie du cerveau et l'apparition de troubles cognitifs reste encore à démontrer.

Les patients qui développent une DT sous ATA ou sous AT ont une déficience cognitive plus grave que ceux qui ne développent pas de DT(145) : cela démontre que la DT peut réduire la capacité des ATA à améliorer la cognition chez les patients schizophrènes. Cela suggère aussi que le site d'action des ATA est en partie sur le striatum dorsal. C'est l'une des raisons majeures qui a conduit à éviter l'utilisation des AT de manière conventionnelle ou en dose augmentée dans le traitement de la schizophrénie. Une action supplémentaire antagoniste D2 de l'Halopéridol peut également empêcher les ATA d'améliorer la mémoire chez les rongeurs traités avec la Phencyclidine, un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate. La DT est souvent irréversible mais peut être supprimé par un traitement par Tétrabénazine, ou plus récemment un isomère de la Tétrabénazine ou la Tétrabénazine deutérée. Ces deux ATA et AT peuvent supprimer TD, mais pourraient aggraver le dysfonctionnement striatal chez les personnes vulnérables(146).

Il est préférable de prévenir la DT en minimisant l'utilisation des ATA, en particulier chez les patients qui développent un trouble extra-pyramidal au début du traitement ; mais aussi d'envisager les mécanismes intrinsèques éventuels des ATA comme l'effet antagoniste 5HT1A, afin de réduire les troubles extra-pyramidaux produits par l'antagonisme D2.

6.3 Agonistes inverses de la sérotonine pour le traitement de schizophrénie

La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} par des hallucinogènes comme le LSD, la mescaline ou la psilocybine entraîne un syndrome positif avec idées délirantes, notamment avec hallucinations visuelles plutôt qu'auditives. A l'inverse, les antagonistes 5-HT_{2A} de la sérotonine comme la Ritansérine suppriment ces effets. Il a ainsi été prouvé que l'antagonisme du récepteur 5HT_{2A} retrouvé avec la Clozapine et d'autres ATA était une clé du traitement des troubles cognitifs chez le patient schizophrène(147). Deux agonistes inverses sélectifs de 5-HT_{2A} : M100907 et SR43469B ; testés chez des patients avec syndrome psychotique important, se sont avérés virtuellement aussi efficaces que l'Halopéridol en monothérapie.

La Pimavansérine, agoniste inverse sélectif de 5-HT_{2A}, en association avec une dose sous-efficace de Rispéridone, est aussi efficace que des doses complètes de Rispéridone ou Halopéridol dans la schizophrénie extrêmement psychotique(148). Cette efficacité est visible au bout de 2 semaines seulement, contre 6 pour le traitement classique par ATA et les effets secondaires d'ordre métabolique et

hormonaux sont moins prononcés. La Pimavanserine n'a pas potentialisé l'effet de l'Halopéridol, ce qui montre que l'agonisme inverse 5-HT_{2A} peut ne pas être additif lorsqu'il est combiné avec blocage D₂ complet. Ainsi, d'autres aspects de la pharmacologie des ATA peuvent être nécessaires pour développer pleinement les avantages de l'agonisme inverse 5-HT_{2A}. Les agonistes inverses 5-HT_{2A} pourraient apporter une contribution majeure au traitement des phases psychotiques de la schizophrénie en augmentant la dose minimale efficace des ATA.

La Pimavanserine et la Tandospirone, en association avec une faible dose d'Halopéridol, ont permis d'améliorer la mémoire visuelle immédiate des rats subchroniques traités au Phencyclidine, preuves que l'antagonisme 5-HT_{2A} peut apporter une contribution pour améliorer les troubles cognitifs associés à la schizophrénie.

6.4 Traitement de la schizophrénie résistante : la Clozapine

On entend par schizophrénie résistante aux traitements les patients présentant une persistance des syndromes négatifs et positifs malgré les doses standards d'ATA ou d'AT. La seule molécule désignée comme permettant la levée de résistance est la Clozapine, mais les effets indésirables sont nombreux. Cette efficacité nécessite une durée de traitement plus longue que pour les ATA ou les AT efficaces dans la schizophrénie, où la durée moyenne du traitement est de 2 à 6 semaines. L'administration en voie injectable des molécules d'action prolongée : la Melperone, l'Aripiprazole, la Risperidone et l'Olanzapine sur une durée de 6 mois s'est avérée être aussi efficace que la Clozapine(142). Néanmoins, certains patients restent non répondeurs à ces traitements. Une alternative aux traitements médicamenteux reste à développer. Le traitement de la schizophrénie en amont, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ou encore la pharmacogénétique sont à envisager.

6.5 Traitement de la schizophrénie en amont

6.5.1 Traitement médicamenteux

Comme nous l'avons précédemment développé, la physiopathologie de la schizophrénie prend naissance dès la vie in-utéro et se développe davantage au début de l'adolescence, stade d'apparition de la déficience cognitive et du retrait social. Ainsi, il est intéressant de procéder à un traitement au début de l'évolution de la

psychopathologie plutôt que d'attendre l'apparition d'une symptomatologie représentative d'une schizophrénie établie.

En effet, des études pré-cliniques(149) ont montré que les doses nécessaires de Lurasidone un antipsychotique atypique et de Tansospirone un agoniste partiel 5-HT1A pour empêcher l'apparition des troubles cognitifs chez le rat traité par des antagonistes des récepteurs NMDA et la Phencyclidine, sont significativement plus élevées que les doses nécessaires pour inverser les troubles cognitifs déjà établis. D'autres études ont été réalisées(150) afin d'observer les avantages de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dans la prévention de l'apparition de l'état psychotique chez le sujet à risque mais les résultats n'ont pas été significatifs.

6.5.2 Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

La schizophrénie étant une maladie multidimensionnelle, le TCC comme traitement adjuvant s'avère intéressante dans le traitement des symptômes invalidants comme la symptomatologie négative ou les troubles cognitifs. Les interactions individuelles avec les thérapeutes et même la thérapie de groupe impliquant parfois des membres de la famille, ont également produit des résultats positifs. Il a également été démontré chez le patient schizophrène que la TCC augmente l'activité inhibitrice cérébrale et induisait également des changements de structure et fonction du cerveau(151).

Chez le rat traité par antagonistes du récepteur NMDA du glutamate, il a été prouvé qu'un enrichissement environnemental améliore la mémoire et l'apprentissage. Ainsi, les essais cliniques de nouveaux traitements médicamenteux dans le traitement des troubles cognitifs de la schizophrénie avec ou sans TCC est intéressante(152).

6.6 Pharmacogénétique et traitement adapté

L'intérêt de la mise en évidence de biomarqueurs dans le choix de l'ATA le plus efficace est nécessaire tant la variabilité inter-individuelle des réponses aux thérapies et des effets secondaires est grande(153).

Des études épigénétiques ont étudié la corrélation entre le taux de certains métabolites au niveau cérébral et périphérique et l'amélioration de la symptomatologie, des effets indésirables de la schizophrénie : dyskinésie, troubles cognitifs, symptômes positifs et négatifs et gain de poids. Il a été montré sur de petits échantillons que l'expression des gènes impliqués dans la fonction synaptique, notamment des gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, sérotoninergiques 5HT2A, nicotiques et

gaba-ergiques est le plus souvent liée à une amélioration clinique. Parce que la vulnérabilité inter-individuelle aux traitements est importante dans la schizophrénie, une étude génétique plus large type GWAS a été réalisée(154). Il a été montré chez les patients présentant une schizophrénie bruyante et traitée par Lurasidone, que les mutations concernant les gènes d'adhésion synaptique, les gènes d'épissage alternatifs et les gènes des canaux ioniques ont une influence positive sur la symptomatologie. De plus, les principaux gènes de prédisposition de la schizophrénie qui contribuent à la prédiction de la réponse à la Lurasidone sont liés au neurodéveloppement, à la biologie synaptique, à l'inflammation et aux histones.

En raison de leur efficacité plus importante dans la prise en charge des troubles cognitifs et de la symptomatologie positive, mais aussi en raison d'une meilleure tolérance, l'utilisation des médicaments antipsychotiques atypiques comme la Clozapine, l'Amisulpride et la Cariprazine est en pleine croissance. A l'inverse, l'utilisation des antipsychotiques classiques comme l'Halopéridol voient leur utilisation décroître.

7 Les molécules à l'étude dans le traitement des troubles associés à la schizophrénie

7.1 Effets de l'agoniste dopaminergique D1 DAR-0100A sur la mémoire de travail chez les sujets à personnalité schizotypique

Les troubles cognitifs dans la schizophrénie impactent la qualité de vie du patient et restent très souvent résistants aux traitements antipsychotiques standards. Des agents pharmacologiques prometteurs en phase préclinique tels que le MK-0777, un agoniste partiel $\alpha_2 \alpha_3$ du GABA(155) ; ou encore le MK-0249, un agoniste inverse des récepteurs H3(156) ; n'ont malheureusement montré aucune efficacité sur ces troubles lors des phases cliniques. Cependant, la déficience de mémoire de travail a été établie comme marquée dans les troubles cognitifs du spectre de la schizophrénie, ce qui justifie l'intérêt de la recherche de nouveaux médiateurs dans ce domaine. Il a été montré que le récepteur dopaminergique D1 joue un rôle dans la modulation de la mémoire de travail au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Chez les patients atteints de schizophrénie non encore traités par antipsychotiques, la disponibilité de ce récepteur s'est avérée être accrue : c'est ce qui a amené à penser qu'une hyper-régulation D1, en réponse à l'hypodopaminergisme retrouvé dans la schizophrénie, serait une alternative thérapeutique pour l'amélioration des déficits cognitifs.

Cependant, l'effet des molécules agonistes directes D1 sur la mémoire de travail n'a pas encore été cliniquement prouvé(157) .

C'est vers la fin des années 90 que le premier agoniste D1 complet et sélectif a été décrit(158): il s'agit de la dihydrexidine (DHX), qui présente une affinité pour le récepteur D1 dix fois plus puissante que la dopamine elle-même, avec une activité intrinsèque complète dans tous les systèmes dans laquelle elle a été testée à ce jour. La DHX a une affinité plus importante pour le récepteur D1 que pour le récepteur D2. Il a été prouvé qu'elle améliore la mémoire de travail chez les modèles animaux normaux comme pathologiques, mais les essais cliniques ont été limités en raison de la courte durée d'action du médicament, de l'unique voie d'administration disponible qui est parentérale et de l'hypotension sévère qu'elle entraîne chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson(159).

C'est en 2007 que la NIMH affirme les données de sécurité favorables pour le DHX et pour l'énantiomère actif, le DAR-0100A, permettant d'évaluer les effets du DHX sur les troubles cognitifs de la schizophrénie et d'optimiser ses paramètres de perfusion. Ici, l'étude réalisée vise à déterminer si le DAR-0100A peut améliorer les troubles cognitifs des patients à personnalité schizotypique non médicamentés, en utilisant deux tests d'évaluation de la mémoire de travail verbale : le test PASAT et les tests N-back(160). Le premier groupe a reçu en intra-veineuse 30 minutes d'une dose de DAR-0100A de 15 mg / 150 mL pendant 4 jours consécutifs, le groupe placebo a reçu de la solution saline. Le traitement par DAR-0100A est associé à une amélioration significative de PASAT par rapport au placebo. La performance sur le ratio N-back est également considérablement améliorée, mais ce résultat reste peu exploitable. Le DAR-0100A est généralement bien toléré, sans effets indésirables médicaux ou psychiatriques graves : les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre léger à modéré et généralement passagers. On retrouve principalement de la sédation, des étourdissements, une tachycardie et une hypotension ; mais aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pendant l'étude.

Bien que préliminaires, ces résultats apportent un soutien clinique supplémentaire au potentiel des agonistes dopaminergiques D1 pour traiter les troubles de la mémoire de travail retrouvés dans la schizophrénie. Il s'avère donc utile de poursuivre les études cliniques avec un échantillon plus important et une batterie neuropsychologique plus complète à l'inclusion, ainsi que la mesure des taux sériques de DAR-0100A.

7.2 L'estradiol

Les estrogènes sont des molécules qui ont déjà montré un effet psychoprotecteur par leur rôle dans la défense contre les lésions neuronales, l'inflammation, le stress oxydatif, l'ischémie et l'apoptose, la neurogenèse, la plasticité, la remyélinisation et la connectivité neuronale. L'hypothèse d'un lien entre le taux d'estrogène cérébral et l'évolution de la schizophrénie a été émise pendant de nombreuses années. En effet, l'incidence de la schizophrénie chez les hommes, associée à des preuves de vulnérabilité accrue à la psychose pendant les périodes d'épuisement estrogénique des femmes(161) a incité à considérer l'œstrogène comme médiateur des symptômes de la schizophrénie. Chez l'homme comme l'animal, les effets de l'estradiol sont retrouvés au niveau cortical et sous cortical du cerveau, influençant les circuits neuronaux et expliquant la pathogénèse. De plus, les estrogènes modulent l'activité de trois neuromédiateurs impliqués dans la symptomatologie de la schizophrénie : la dopamine, la sérotonine et le glutamate. En effet, chez le rat, les estrogènes augmentent les concentrations en sérotonine(162), stimulent les récepteurs au glutamate(163) et augmentent la libération de dopamine(164) au niveau cortical et striatal. Chez les sujets sains comme chez les patients atteints de schizophrénie, il a été démontré une corrélation entre les taux sériques d'estradiol et l'amélioration du bien-être et de la cognition(161). A l'inverse, les femmes atteintes de schizophrénie présentent un taux d'estradiol diminué, une altération de la fertilité et des dysmenorrhées(165). Ainsi, les estrogènes, plus particulièrement chez les femmes, pourraient constituer un traitement utile dans l'amélioration de la symptomatologie de la schizophrénie.

Une étude chez les femmes en âge de procréer a révélé qu'une dose de 2mg per os d'estradiol, en association avec un traitement classique de la schizophrénie entraîne une récupération rapide lors de la crise(166). D'autres études ont exploré la voie transdermique sur 4 semaines : la première a révélé une réduction significative du syndrome positif chez les patientes recevant une dose de 100 µg contre 50 µg ou un placebo ; la seconde confirme ce résultat sur un échantillon plus important. Cependant, en concordance avec la littérature, il n'a pas été noté d'amélioration du syndrome négatif(167).

Une étude datant de 2015 a donc été réalisée sur 8 semaines chez les femmes schizophrènes en âge de procréer afin d'observer les effets de l'administration d'une

dose de 200µg d'estradiol sur les syndromes négatifs comme positifs, mais aussi sur la symptomatologie générale, par rapport à une dose de 100µg ou un placebo(168). L'échelle PANSS a été utilisée pour mesurer l'efficacité du traitement sur la symptomatologie positive, négative et sur les symptômes généraux. Il a été démontré une diminution du score PANSS général pour les doses de 100µg comme de 200µg, avec un effet plus marqué pour la dose la plus importante. Sur l'ensemble des groupes et par rapport au placebo, le nombre de cas d'apparition d'une symptomatologie positive est diminué. Concernant la cognition et plus précisément la mémoire immédiate, la différence entre les groupes n'est pas significative. Cependant, aucun effet négatif de l'estradiol sur la cognition n'est remarqué. Les effets indésirables liés aux estrogènes telle que l'augmentation de la sensibilité mammaire n'ont pas été retrouvés, on note néanmoins des troubles du cycle menstruel avec irrégularité des règles à la fin du traitement.

7.3 Les inhibiteurs de la recapture de la glycine : la Bitopertine

L'administration chez des volontaires sains d'antagonistes du récepteur du N-Méthyl-D-Aspartate tels que la Phencyclidine et la Kétamine induisent des effets stimulants du psychisme s'apparentant aux syndromes positifs, négatifs et aux troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie(53,62,149). Aussi, dans la population schizophrène, l'administration de ces molécules aggrave ces signes ; c'est la raison pour laquelle un déficit d'expression du récepteur au N-Méthyl-D-aspartate constitue une hypothèse dans l'origine de certains symptômes négatifs de la schizophrénie.

La glycine est un co-agoniste des récepteurs au N-Méthyl-D-aspartate. Ainsi, l'inhibition de la recapture de la glycine, via le blocage de l'un de ses transporteurs, permettrait d'en augmenter la concentration synaptique et donc d'augmenter la transmission de N-Méthyl-D-aspartique. Cela représenterait une stratégie efficace dans la suppression des symptômes négatifs. La Bitopertine est l'un des puissants inhibiteurs sélectifs de la recapture de la glycine au niveau synaptique et agit via le blocage du transporteur de type 1 de la glycine (GlyT1). Une étude clinique de phase 2 a été réalisée chez les patients schizophrènes à dominante négative afin d'étudier l'effet de la Bitopertine sur les symptômes négatifs(169). Le recensement de la population repose sur l'échelle PANSS. Les résultats ont montré que l'administration durant 8 semaines de Bitopertine réduit de manière significative les symptômes négatifs par rapport aux patients schizophrènes ayant été traités par placebo. De plus,

il a été démontré une survenue des effets indésirables dose-dépendante. Les effets indésirables retrouvés à toutes les doses testées sont les suivants : de la somnolence, des vertiges et des maux de tête. La Bitopertine n'a, contrairement aux neuroleptiques fréquemment utilisés dans la schizophrénie, aucun effet néfaste sur le poids, sur les paramètres biologiques y compris le glucose, les triglycérides et le cholestérol, ou sur l'électrocardiogramme notamment l'espace QT. L'échantillonnage trop petit et la courte durée de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration significative de la qualité de vie. Actuellement, des essais de phase 3 évaluant l'effet des traitements adjuvants par Bitopertine sont en cours et fourniront une évaluation détaillée de ses effets sur les symptômes positifs persistants chez les patients atteints de schizophrénie chronique.

7.4 Les acides gras oméga-3 poly-insaturés (ω 3 AGPI)

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 représentent une alternative potentielle de traitement aux antipsychotiques, diminuant considérablement les risques en matière de tolérance et de comorbidité. C'est en 1998 que Horrobin propose une hypothèse de la schizophrénie comme trouble du métabolisme des phospholipides membranaires(170), et cela a été confirmé plus tard avec l'observation d'une réduction des taux d'AGPI dans les érythrocytes, les fibroblastes cutanés et les tissus cérébraux dans les cellules en culture de patients schizophrènes. Plus précisément, il a été démontré que l'administration pendant 12 semaines d'acide eicosapentaénoïque (EPA), en complément d'un traitement antipsychotique, présente un effet positif sur la symptomatologie par rapport à un placebo. De plus, les patients ayant bénéficié de l'EPA ont besoin d'une dose d'antipsychotique 20% moins importante, suggérant que des ω 3 AGPI peuvent faciliter la réponse au traitement antipsychotique(171). Les avantages sur le long terme n'ont cependant pas été démontrés.

Une étude portant sur des médicaments prodromiques de la schizophrénie chez les sujets à risque élevé fournit des preuves préliminaires que l'administration d'un ω 3 AGPI riche en EPA peut empêcher la conversion en psychose et donc l'apparition du premier épisode(172). L'hypothèse que les ω 3 AGPI puissent être efficaces dans la prévention de la rechute de la maladie après traitement efficace d'un premier épisode psychotique se justifie. Ces agents seraient préférables aux antipsychotiques dans la mesure où ce sont des molécules naturelles bien tolérées sur le long terme. Aussi, l'administration concomitante d'un ω 3 AGPI et d'un anti-oxydant neuroprotecteur plutôt qu'un ω 3 AGPI seul, en amont du traitement antipsychotique, serait bénéfique pour la

réduction des dommages neuronaux. Chez l'animal, l'acide α -lipoïque améliore la symptomatologie de la schizophrénie(173). Plus précisément, l'augmentation en acide α -lipoïque améliore la fonction mitochondriale. L'effet de cette association dans la prévention des rechutes chez les sujets traités avec succès par les antipsychotiques pendant 2 à 3 ans après le premier épisode de schizophrénie, trouble schizo-affectif ou schizophréniforme a été étudiée. Les patients ont chacun reçu soit deux ω 3 AGPI : l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque en association avec l'acide α -lipoïque ; soit un placebo. Les sujets ont été suivis pendant deux ans ou jusqu'à la rechute. Sur les participants ayant suivi le traitement pendant 2 ans, 90% ont rechuté avec un délai moyen d'apparition de rechute de 40 semaines et 5% ont terminé sans rechute. Concernant les patients ayant bénéficié du placebo, aucun n'a terminé sans rechute, avec un délai moyen d'apparition de rechute de 38 semaines. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en termes de gravité des symptômes de rechute. Il n'a pas été démontré de manière significative que l'association de deux ω 3 AGPI avec l'acide α -lipoïque constitue une alternative à la maintenance du traitement antipsychotique dans la prévention des rechutes.

7.5 Le TC-5619 : un agoniste α 7 des récepteurs nicotiques (α 7 NNR) dans le traitement des troubles cognitifs et des symptômes négatifs

Le NIMH, via son programme MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) a soutenu une initiative visant à faciliter la mise au point d'agents pharmacologiques visant à améliorer la cognition chez les patients atteints de schizophrénie. Cela a été accompli grâce à l'établissement d'un consensus auquel ont participé des représentants du monde universitaire, de l'industrie pharmaceutique et du gouvernement. Cette assemblée a abordé les obstacles au développement de médicaments, notamment : l'absence d'un instrument bien accepté pour mesurer la neurocognition dans les essais cliniques; l'absence de consensus sur la ou les meilleures cibles moléculaires pour le développement de médicaments; l'absence de consensus concernant le protocole d'essai optimal pour une comédication qui améliore la cognition lorsqu'elle est associée à un antipsychotique ou un agent à large spectre qui améliore la cognition et traite la psychose; et les approches adoptées par des organismes de réglementation tels que la US Food and Drug Administration pour approuver et étiqueter un nouvel agent. Parmi les cibles de médicaments proposées pour le dysfonctionnement cognitif

dans la schizophrénie étaient retrouvés les récepteurs nicotiques α -neuronaux (NNR). Une initiative semblable à grande échelle pour les molécules tests ciblant les symptômes négatifs dans la schizophrénie est retrouvée.

Il a été démontré de nombreuses fois le rôle favorable des α 7 NNR dans le traitement de la schizophrénie. En effet, des études chez le rat datant des années 1990 ont démontré que les antagonistes α 7 produisent des déficits de déclenchement sensoriels et peuvent ainsi représenter un substitut thérapeutique à la schizophrénie(174). De plus, il a été démontré que le gène codant pour l' α 7 NNR présente un lien avec l'apparition de déficits sensoriels dans la schizophrénie(175). Des études post mortem sur des cerveaux de patients schizophrènes ont renforcé cette hypothèse en détectant une activité réduite de la transcription des sous unités α 7 dans l'hippocampe et noyau réticulé(176)(177).

Une étude multicentrique internationale a étudié les effets du TC-5619 sur 24 semaines dans le traitement des troubles cognitifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie chez des patients traités par antipsychotique de nouvelle génération, en comparaison avec un médicament placebo. Le TC-5619 est un agoniste sélectif d' α 7 NNR. La principale mesure d'efficacité EST l'échelle SANS d'évaluation des symptômes négatifs. Les mesures secondaires reposent notamment sur les échelles CSB, PANSS, SANS et CGI-I et CGI-S. Des études chez le rat transgénique présentant une symptomatologie à dominante positive ou négative ont montré que le TC-5619 améliore la symptomatologie ; d'autres études chez l'animal naïf ont également démontré l'amélioration des troubles cognitifs(178).

Chez l'homme sain, l'administration de doses uniques de TC-5619 est bien tolérée jusqu'à la dose seuil de 404mg. Chez les patients schizophrènes traités par Quétiapine ou Risperidone, l'association avec cette molécule a montré un bénéfice favorable sur le syndrome positif comme sur les troubles cognitifs par rapport aux patients ayant bénéficié du placebo. Cette étude de phase 2 a été réalisée afin d'examiner l'efficacité, la sécurité et la tolérance de TC-5619 chez un plus grand nombre de patients schizophrènes et de comparer deux dosages : 5mg, dose déjà testée antérieurement ; et 50 mg, une dose plus importante jamais étudiée. Concernant l'efficacité, les résultats primaires n'ont montré aucune différence significative entre les deux dosages par rapport au médicament placebo. L'effet du TC-5619 sur le score composite SANS démontre une amélioration significative dans les

résultats primaires chez les patients fumeurs avec la dose de 50mg, mais ce résultat n'est pas confirmé par les résultats secondaires. Cependant, dans la mesure où aucune concordance ni discordance n'a préalablement été établie entre la symptomatologie de la schizophrénie et le tabac dans les différents pays, on ne peut pas considérer ce résultat comme significatif. Les résultats secondaires ne démontrent d'ailleurs aucune différence significative en faveur de l'une ou l'autre dose chez les fumeurs.

Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer la contradiction des résultats entre l'étude actuelle et les études antérieures sur l'effet du TC-5619 dans la schizophrénie. Tout d'abord, la période de traitement et le schéma posologique, la posologie elle-même dans la mesure où de fortes doses peuvent saturer le système nerveux ; le critère tabac : les fumeurs ayant reçu le TC-5619 ont obtenu un double effet nicotinique.

7.6 Le Tocilizumab

Durant la dernière décennie, la recherche en immunologie dans le traitement de la schizophrénie a pris de l'ampleur. Un traitement anti-inflammatoire associé à un traitement antipsychotique pourrait avoir un rôle dans la psychopathologie et les troubles de la cognition des patients atteints de schizophrénie.

L'interleukine 6 (IL6) est une cytokine pro-inflammatoire produite par les leucocytes et les astrocytes de la microglie du système nerveux central. Il a été retrouvé un lien entre un taux élevé d'IL6, une réduction du volume hippocampique, une cognition faible et la symptomatologie clinique de la schizophrénie. Le Tocilizumab est un immunosuppresseur, anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous classe des immunoglobulines G1 dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL6 humaine. Le Tocilizumab est une molécule également utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde active et sévère des adultes, mais aussi dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 1 an et plus ; avec une administration intra-veineuse toutes les 4 semaines(179). Ainsi, le Tocilizumab, en association avec les autres traitements antipsychotiques, pourrait améliorer considérablement les troubles cognitifs et donc la qualité de vie des patients schizophrènes.

Une étude rapportant les effets d'un traitement associatif de la schizophrénie avec le Tocilizumab a été menée sur 8 semaines(180). Tous les patients inclus dans

l'étude sont âgés de 18 à 55 ans et présentent une schizophrénie ou un trouble schizophrénique diagnostiqué selon les critères du DSM-IV. Ces patients n'ont pas de traitement en cours par Clozapine, n'ont pas été hospitalisés pour cause psychiatrique au cours des trois derniers mois et sont sous traitement antipsychotique depuis au moins 1 mois. La symptomatologie a été évaluée selon les échelles PANSS et BACS, et les taux de marqueurs de l'inflammation tels que la protéine-C réactive (CRP), les interleukines 2, 6, 8 et 10 et le TNF- α ont été mesurés. Il a été démontré qu'un traitement associatif de la schizophrénie avec le Tocilizumab entraîne une amélioration de la cognition chez les patients schizophrènes, au niveau du « digit symbol substitution test (DSST) » ou test de substitution de symbole numérique ; comme au niveau de la cognition générale. Le DSST est un test neuropsychique sensible aux lésions cérébrales, à la démence, à l'âge et à la dépression mais non sensible à la localisation des lésions cérébrales. Il présente un ensemble de paires de chiffres-symboles, par exemple, 1 / -, 2 / \perp (...) 7 / ,, 8 / X, 9 / =, suivies d'une liste de chiffres. Sous chaque chiffre, le sujet doit écrire le symbole correspondant le plus rapidement possible. Le nombre de symboles corrects dans le temps imparti est mesuré. Le DSST permet ainsi de mesurer la vitesse de traitement de l'information non associée à des régions spécifiques du cerveau ou à des circuits neuronaux fonctionnels. Un score faible traduit un mauvais pronostic et des troubles cognitifs. Le Tocilizumab pourrait être un traitement efficace dans les troubles cognitifs liés à la schizophrénie, mais ses effets indésirables et son coût élevé de 1000 dollars pour la plus faible dose sont des éléments à prendre en considération en regard de son utilité clinique. De plus, étant donné les effets irréversibles de l'immunosuppression, tels que le risque majoré d'infections, le développement de cancers et l'apparition d'ulcères, l'utilisation de ce traitement nécessite au préalable une évaluation du rapport bénéfice/risque. En revanche, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, il ne présente aucun effet indésirable périphérique. Le Tocilizumab n'a démontré aucun effet positif sur la psychopathologie, cependant les patients traités présentent une symptomatologie stable, moins sévère que ceux n'ayant pas bénéficié du traitement. Concernant la dépression, l'association du Tocilizumab avec l'Infliximab chez les sujets présentant une inflammation améliorerait la symptomatologie.

7.7 Les antagonistes des récepteurs endocannabioïdes

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) est la principale molécule psychoactive du cannabis naturel et peut produire, chez des sujets sains et à dose suffisante, des

psychoses transitoires via la stimulation des récepteurs endocannabinoïdes CB1(181), retrouvés de façon ubiquitaire dans le cerveau et plus particulièrement dans l'hippocampe, l'amygdale, le cervelet, les noyaux gris centraux et le cortex pré-frontal. Ils sont principalement exprimés sur les terminaisons glutamatergiques et GABAergiques. Ainsi, après stimulation par des cannabinoïdes, ils inhibent les effets pré-synaptiques et donc la libération de glutamate ou de GABA, modifiant ainsi l'équilibre entre le système inhibiteur et le système excitateur et ainsi l'équilibre dopaminergique(182). L'effet le plus communément documenté est une élévation concomitante de la libération de dopamine au niveau du cortex antérieur.

En lien avec la schizophrénie, caractérisée par une hyperdopaminergie sous-corticale responsable du syndrome positif ainsi que par une hypodopaminergie frontale responsable du syndrome négatif, une étude s'est intéressée au THC, plus précisément a regardé si les propriétés psychotomimétiques du THC chez l'homme sont médiées par un excès de libération de dopamine. Il a été montré que le THC provoque une augmentation de la libération endogène de dopamine dans le striatum ventral et le putamen dorsal. Par la suite, une symptomatologie psychotique a été observée mais aucune différence n'a été constatée concernant la libération de dopamine(183). Cependant, l'administration répétée de stimulants comme le cannabis induit une régulation des récepteurs CB1 striataux et l'antagonisme de ces récepteurs CB1 altère la sensibilisation aux stimulants. Ainsi, l'administration par micro injections d'un antagoniste puissant de CB1 directement dans le striatum ventral réduit la dépendance à la méthamphétamine(184). Le Rimonabant est l'un des premiers antagonistes des récepteurs CB1 dont l'action sur la symptomatologie de la schizophrénie n'a pas été prometteuse, en raison de l'effet inhibiteur du THC qui n'est que partiel(56).

Une autre manipulation de cannabinoïdes a montré plus de promesses. Le cannabidiol (CBD), constituant du cannabis « naturel », semble avoir chez l'homme des propriétés anxiolytiques et possiblement antipsychotiques(48). À faible dose, le CBD a une action antagoniste sur les agonistes des récepteurs CB1 et une action inhibitrice de la recapture de l'adénosine. Il a également une action inhibitrice sur une molécule endocannabinoïde et agit sur le GPR55, un récepteur cannabinoïde. Un essai de CBD en comparaison avec l'Amisulpride chez 42 patients schizophrènes a

montré une efficacité équivalente, mais d'autres données sur le long terme sont nécessaires avant de pouvoir conclure à des effets antipsychotiques(185).

Le concept pharmacologique simple de l'axe D2 → endocannabinoïde → CB1, qui décrit les relations physiologiques des deux systèmes neurochimiques au sein du striatum montre que des manipulations pharmacologiques dirigées contre les récepteurs CB1 peuvent susciter des réponses pro-psychotiques comme antipsychotiques. De plus, ces manipulations semblent être efficaces contre les psychoses induites par la dopamine D2, laissant place, peut-être dans l'avenir, à de nouvelles molécules dans le traitement de la schizophrénie.

Partie 3 :

Tolérance et efficacité des antipsychotiques,
comparaison des deux générations

1 Antipsychotiques de deuxième génération et tolérance

C'est en 1952 que la Chlorpromazine a été découverte et utilisée pour la première fois dans la psychose, révolutionnant ainsi le traitement des troubles psychiatriques, diminuant le nombre d'hospitalisations et dévoilant la première molécule de ce qu'on appelle aujourd'hui les antipsychotiques de première génération. En effet, une étude de 1956 montre que l'introduction des antipsychotiques de première génération entraîne l'amélioration des troubles comportementaux dans les maladies mentales sévères, notamment une amélioration de la symptomatologie positive tels que les délires et hallucinations(186). Ces effets sont la conséquence d'un blocage dopaminergique fort et des actions anticholinergiques et antihistaminergiques. Cependant, la Chlorpromazine n'a eu aucun effet positif sur la symptomatologie négative, les troubles cognitifs et moteurs.

C'est la découverte, plus tard, des antipsychotiques de deuxième génération avec la Clozapine qui donnera une amélioration de cette symptomatologie via un double mécanisme d'action : le blocage sérotoninergique puissant et le blocage dopaminergique puissant et rapide. La différence principale de tolérance des antipsychotiques de première génération par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération s'explique notamment par leur pharmacodynamie. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les antipsychotiques de deuxième génération présentent une action antagoniste dopaminergique D2 moins spécifique, une action sérotoninergique plus forte, des activités alpha adrénergiques, anti-histaminiques et anticholinergiques variables. Avec l'apparition de ces antipsychotiques de deuxième génération, les problèmes de tolérance ont basculé des troubles extra-pyramidaux invalidants vers des troubles cardiométaboliques affectant la santé sur le long terme.

2 Antipsychotiques de deuxième génération : rapport bénéfice/risque et mortalité

2.1 Rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice risque des médicaments antipsychotiques de deuxième génération varie en fonction des populations de patients. En effet, une revue recensant des essais randomisés, des études observationnelles et des méta-analyses portant sur les effets indésirables d'un traitement antipsychotique chez des sujets adultes atteints de démence montre que, en comparaison avec un placebo, des molécules

telles que l'Aripiprazole, la Risperidone et l'Olanzapine n'entraînent qu'une amélioration modeste des symptômes neuropsychiatriques(187). La Quétiapine n'entraîne pas d'amélioration de ces signes. De plus, chacune de ces quatre molécules est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde, et la Risperidone et l'Olanzapine sont également associées à un risque accru de fracture de la hanche.

2.2 Mortalité

Il n'a pas été mis en évidence de différence de mortalité entre les risques évoqués ci-dessus. Des études observationnelles suggèrent que les antipsychotiques atypiques exposent à un risque plus faible de mortalité toutes causes confondues et un risque plus faible d'apparition de symptômes extrapyramidaux, mais exposent les patients à un risque plus élevé d'AVC par rapport aux antipsychotiques conventionnels. (187) Ainsi, pour traiter l'agitation des adultes atteints de démence progressive, l'instauration de traitement par des antipsychotiques atypiques peut être réalisée sous surveillance des symptômes comportementaux, en informant les patients et leurs familles des risques associés.

2.3 Extension d'indications

Les maladies mentales graves comprennent notamment le trouble dépressif majeur, le trouble bipolaire et les troubles du spectre de la schizophrénie, représentent un problème de santé publique majeur, représentant un fardeau sanitaire et social et économique important. Les manifestations de ces troubles, caractérisées notamment par des dysfonctions cognitives et fonctionnelles ne sont traitées que partiellement par les traitements de première intention(188). C'est la raison pour laquelle, en plus de la schizophrénie et des troubles schizo-affectifs, l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération a été étendue : ils sont maintenant utilisés comme traitement d'appoint chez les patients atteints de trouble dépressif majeur résistant aux antidépresseurs classiques, dans les troubles bipolaires et pour le traitement des symptômes comportementaux associés à la démence.

3 Mécanismes à l'origine des différents profils de tolérance et d'innocuité

Une revue a passé au peigne fin la littérature afin d'établir une clé de sécurité et de tolérance de certains antipsychotiques de première et de deuxième génération

dans les maladies mentales graves(189). Cette revue a également établi les mécanismes pharmacologiques à l'origine des différences de tolérance et d'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération.

En date du 20 Décembre 2016, les recherches dans la base de données PubMed et MEDLINE ont permis de recenser les effets indésirables des antipsychotiques de deuxième génération suivants : sédation, troubles cognitifs, gain de poids et obésité, syndrome métabolique avec augmentation du périmètre abdominal, dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle ; des effets indésirables neuromoteurs avec symptômes extra-pyramidaux, bradykinésie, dystonie musculaire, akathisie, dyskinésie tardive ; au niveau cardiaque un allongement de l'intervalle QT, infarctus du myocarde, myocardite et cardiomyopathie, maladies coronariennes, AVC, hypotension ; au niveau pulmonaire des pneumonies et des insuffisances respiratoires aiguës, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses : des effets indésirables gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhée et constipation ; une bouche sèche, hyposialie, caries dentaires ; une toxicité hépatique, des troubles urinaires et rénaux, une leucopénie, une agranulocytose et une thrombocytopénie, Ostéopénie, ostéoporose et fractures osseuses, une frénésie alimentaire, des compulsions de jeu, un dysfonctionnement du système sexuel et reproducteur ; des effets indésirables endocriniens : acidocétose, hypothyroïdie et hyponatrémie, hyperprolactinémie et prolactinome ; des cancers du sein et du col utérin ; un syndrome neuroleptique malin.

Concernant la pharmacodynamie, les profils de plusieurs antipsychotiques de première génération et tous les antipsychotiques de deuxième génération commercialisés en Europe et aux États-Unis ont été inclus. Pour les profils de tolérance et d'innocuité propres à chaque médicament, ont été pris en compte certains antipsychotiques de première génération comme : la Chlorpromazine (CPZ), l'Halopéridol (HAL), la Loxapine (LOX), le Molindone (MOL) et Perphénazine (PER) et les antipsychotiques de deuxième génération avec Amisulpride (AMI), l'Aripiprazole (ARI), l'Asénapine (ASE), le Brexpiprazole (BRE), la Cariprazine (CAR), la Clozapine (CLO), l'Iloperidone (ILO), la Lurasidone (LUR), l'Olanzapine (OLA), la Palipéridone (PALI), la Risperidone (RIS), la Quétiapine (QUE), Sertindole (SER) ; Zotépine (ZOT) et Ziprasidone (ZIP).

3.1 Sédation

La sédation peut être une cible thérapeutique dans le traitement aigu des patients atteints de maladie mentale grave présentant une agitation ou des symptômes comportementaux sévères, mais elle présente des effets néfastes sur les performances cognitives, l'activité physique avec notamment un comportement sédentaire et une augmentation du poids corporel. La sédation s'explique par le blocage des récepteurs histaminergiques. Cet effet est plus marqué pour la CLO, la ZOT et CPZ, puis cet effet diminue progressivement de manière successive avec la QUE, OLA, ZIP, ASE, HAL et RIS à LUR, ARI, ILO, SER, PALI et AMI(189).

3.2 Troubles cognitifs

Dans le premier épisode schizophrénique, les antipsychotiques de première génération comme ceux de deuxième génération sont susceptibles de faire apparaître des troubles cognitifs.

L'effet des antipsychotiques sur la cognition du patient schizophrène est multifactoriel et peut être influencé par les capacités cognitives de base de l'individu, l'anxiété, l'humeur, la symptomatologie positive et négative. Cependant, on sait que la performance cognitive est influencée par de fortes doses de molécules à forte activité anticholinergique et avec un fort blocage dopaminergique D2. Ainsi, des molécules comme RIS et HAL altèrent la fonction cognitive par diminution de la neurotransmission dopaminergique ; des molécules comme CLO, OLA et QUE entraînent des troubles cognitifs via leurs activités anticholinergique et antidopaminergique D2 prononcées. D'un point de vue pharmacologique, l'IRA, contrairement à d'autres antipsychotiques, améliore la cognition en raison de son agonisme partiel dopaminergique D2 et d'une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques. Les données cliniques ne semblent malheureusement pas confirmer de telles attentes car l'administration d'IRA ou de BRE chez les patients schizophrènes n'a aucun impact sur la cognition(189).

3.3 Prise de poids et obésité

Les antipsychotiques forts de première génération sont réputés pour n'avoir qu'un faible impact sur le gain de poids et donc l'obésité, ce qui n'est pas le cas des antipsychotiques de première génération de faible puissance et la plupart des antipsychotiques de 2^{ème} génération qui peuvent considérablement augmenter le

risque d'obésité chez le patient schizophrène. Les antipsychotiques de forte puissance sont les molécules qui provoquent un blocage dopaminergique D2 important et sont responsables notamment de troubles moeurs tels que les tremblements. Parmi elles, on retrouve notamment l'HAL.

Cependant, cet effet indésirable est plus ou moins marqué selon l'antipsychotique de deuxième génération, et certains antipsychotiques de première génération peuvent même induire un gain de poids plus important que des antipsychotiques de deuxième génération spécifiques. Les molécules HAL, ZIP, LUR, ARI, BRE, CAR et AMI sont associés à une faible prise de poids ; PALI, RIS et QUE induisent une prise de poids modérée ; et SER, CPZ, augmentent fortement le poids corporel, avec un IMC extrême, effet encore plus marqué avec le traitement par CLO, ZOT et OLA.

La molécule la moins impactante au niveau du poids du patient schizophrène est l'ASE, qui entraîne le plus petit gain de poids. Dans tous les cas, tous les antipsychotiques sont associés à une prise de poids souvent importante, particulièrement lors de la première administration(189).

3.4 Syndrome métabolique et ses composants : tour de taille, dyslipidémie, diabète sucré et hypertension

Les antipsychotiques peuvent de manière directe ou non affecter la santé cardiaque et métabolique de diverses manières, allant de l'augmentation de l'appétit et de l'apport alimentaire à un mode de vie plus sédentaire via la sédation ou les troubles extra-pyramidaux. Dans une certaine mesure, il a été démontré que les effets indésirables des antipsychotiques sont indépendants des paramètres du mode de vie. Néanmoins, l'association de ces molécules augmente de manière considérable l'apparition d'un syndrome métabolique.

Une étude réalisée sur quatre-vingts patients atteints de schizophrénie recevant une monothérapie par antipsychotique de deuxième génération pendant au moins 3 mois a procédé à un dépistage de syndrome métabolique(190).

Le syndrome métabolique est défini par la société française de cardiologie(191) non pas comme une maladie à proprement parler, mais par la présence chez un même individu de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques à savoir des troubles d'origine lipidique, glucidique ou vasculaire, en association avec un excès de poids. L'ensemble de ces désordres métaboliques augmente considérablement le risque de

diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'AVC. La signification clinique exacte du syndrome métabolique diffère selon les pays et les organismes de santé. Selon la Fédération Internationale du diabète(192), une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'elle présente une obésité abdominale, avec un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes, et au moins deux des facteurs suivants : une hypertriglycéridémie avec un taux de triglycérides supérieur ou égal à 150 mg/dL ; un taux de cholestérol HDL inférieur à 40 mg/dL pour l'homme et inférieur à 50 mg/dL pour la femme ; une tension artérielle supérieure ou égale à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique ; une glycémie veineuse à jeun supérieure ou égale à 100 mg/L.

Dans cette étude, la prévalence du syndrome métabolique est de 35%, avec un LDL-cholestérol élevé, une hyperglycémie à jeun démontrant un diabète et un tour de taille augmenté. Ceci montre que la prise d'antipsychotiques de deuxième génération expose à un risque élevé de développer un syndrome métabolique, entraînant ainsi une comorbidité et une mortalité considérables. C'est une information à prendre en compte dans le choix thérapeutique, afin de prévenir, détecter et traiter cette affection. Ainsi, la sécurité et la tolérance des antipsychotiques de deuxième génération soulève de nombreuses préoccupations quant à leur utilisation généralisée.

De plus, une méta-analyse a montré que l'utilisation des antipsychotiques de première comme de deuxième génération dans les maladies mentales graves augmente le risque de syndrome métabolique par rapport à une non utilisation (193). Selon la même analyse, l'impact métabolique des antipsychotiques est variable. Le risque le plus faible est retrouvé pour les molécules comme ARI, BRE, CAR, LUR, ZIP et aux antipsychotiques de première génération à haute puissance et le risque le plus élevé est associé aux molécules CPZ, CLO, OLA et QUE. Tous les autres antipsychotiques sont considérés comme présentant un risque modéré. Les données à plus long terme font toujours défaut avec les antipsychotiques de seconde génération les plus récents comme le BRE et CAR.

3.5 Effets secondaires neuromoteurs : syndrome extra-pyramidal, bradykinésie, dystonie, akathisie et dyskinésie tardive

Les effets secondaires moteurs sont liés à l'antagonisme dopaminergique D2 et à l'agonisme sérotoninergique 5HT2A. Les antipsychotiques de deuxième

génération provoquent peu d'effets secondaires extrapyramidaux, mais on note néanmoins des différences entre les molécules.

3.5.1 Troubles extra-pyramidaux

Une méta-analyse réalisant des comparaisons directes entre des antipsychotiques de deuxième génération utilisés dans le traitement de la schizophrénie ou des troubles apparentés a été réalisée(194). Les molécules étudiées sont : AMI, ARI, CLO, OLA, la QUE, la RIS, le SER, la ZIP et la ZOT. Le critère d'analyse mettant en évidence les troubles extrapyramidaux est l'utilisation d'un antiparkinsonien. La RIS était associée à une plus grande utilisation d'antiparkinsoniens que la CLO, l'OLA, la QUE et la ZIP. La ZIP a montré une plus grande utilisation d'antiparkinsoniens que OLA et la QUE, et la ZOT plus que la CLO. Il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et ses comparateurs : OLA, RIS ou ZIP. La QUE a montré une utilisation significativement moins importante de médicaments antiparkinsoniens que les 3 autres antipsychotiques de deuxième génération auxquels elle était comparée : OLA, RIS et ZIP. Cette étude met en évidence des différences relativement faibles, mais elles sont à prendre en compte par le clinicien dans le choix des médicaments.

De plus, une autre étude a classé les antipsychotiques de deuxième génération utilisés dans la schizophrénie par ordre décroissant d'apparition des effets extrapyramidaux(195). Ainsi, les symptômes extra pyramidaux sont retrouvés de manière importante avec HAL et EPS, de manière modérée avec RIS, PALI et LUR, et CPZ ; des symptômes extra-pyramidaux plus faibles sont observés avec ASE, ZIP, AMI, ILO et ARI; et un symptôme extra-pyramidal encore plus faible observé avec QUE, OLA, SER et CLO. La CAR présente un agonisme partiel de D2 mais semble pourtant augmenter le risque de symptômes extra-pyramidaux selon une méta-analyse récente à travers le maladie mentale grave, peut-être en raison d'un antagonisme 5HT2A relativement faible.

3.5.2 Akathisie

L'akathisie est définie par le collège français de neurologie comme une forme particulière de dyskinésie(196). Il s'agit d'un mouvement anormal, désordonné ou/et dystonique caractérisé par un piétinement incessant, un besoin impérieux de mouvements constants, associée à des marches de haut en bas, et des croisements et décroisements de jambes en position assise. Cette dyskinésie s'améliore après une réduction de la dose de médicament ou une co-administration de benzodiazépines. L'akathisie peut survenir à la fois avec des antipsychotiques de première comme de

deuxième génération, mais les antipsychotiques de première génération sont plus susceptibles de produire une akathisie cliniquement pertinente. D'autres analyses comparatives montrent que l'IRA induit plus d'akathisie que d'OLA dans la schizophrénie et les troubles bipolaires, la CLO et RIS plus que ZIP, et RIS plus que SER(197).

3.5.3 Dyskinésies tardives

L'incidence des dyskinésies tardives, d'akathisies, de dystonies induites par les antipsychotiques dans la population atteints de schizophrénie est six fois plus faible pour la deuxième génération par rapport à la première génération. Cet effet indésirable n'est pas la conséquence d'une prédisposition génétique, car il est prévisible et sa prévalence est souvent augmentée par la prise de molécules anticholinergiques, un âge avancé, un traitement antipsychotique intermittent, une accumulation de dose, ou encore une symptomatologie négative ou cognitive marquée.

À l'heure actuelle, aucun antipsychotique spécifique de deuxième génération ne peut être considéré comme conférant un risque de dyskinésie tardive plus élevé que d'autres dans la schizophrénie. Les taux de dyskinésie tardive avec les antipsychotiques de deuxième génération sont considérés comme faibles par rapport aux antipsychotiques de première génération, même dans la population âgée particulièrement vulnérable. Cependant, les estimations des risques ne sont pas disponibles pour les patients naïfs d'antipsychotiques de première génération.

Un travail américain portant sur des patients âgés de 55 ans a déterminé l'incidence de la dyskinésie chez les patients particulièrement vulnérables, naïfs d'antipsychotiques, traités par l'un des deux antipsychotiques de deuxième génération suivant : la RIS ou l'OLA(198). Les analyses comprennent un peu plus de 200 sujets principalement diagnostiqués avec une démence pour la majorité, un trouble majeur de l'humeur, et avec une cible principale du traitement qui est la psychose. Avec la RIS, administrée pour 155 patients, le taux cumulé de TD était de 5,3% après 1 an et 7,2% après 2 ans. Avec l'OLA, administrée chez 48 patients, le taux cumulé de TD était de 6,7% après 1 an et 11,1% après 2 ans. Le risque de TD est plus élevé chez les femmes, les Afro-Américains et les patients sans antécédent de traitement antidépresseur ou avec co-traitement avec antipsychotique de première génération. Les taux de TD pour les patients gériatriques traités avec la RIS et l'OLA étaient comparables et nettement inférieurs à ceux retrouvés avec l'utilisation des antipsychotiques de première génération. Ces informations sont pertinentes pour tous

les patients recevant des antipsychotiques, pas seulement les personnes âgées particulièrement sensibles.

3.6 Crises d'épilepsie

Presque tous les antipsychotiques ont été associés à risque majoré de convulsions. Une étude basée sur des données de pharmacovigilance de 1984 à Juin 2011 a recensé les effets indésirables de convulsions relatifs à la prise antipsychotiques(199). Plus de 3200 effets indésirables ont été notifiés pour les antipsychotiques de seconde génération et plus de 2000 pour les antipsychotiques de première génération. Le risque de faire des convulsions est 3,2 fois plus élevé avec les antipsychotiques de seconde génération qu'avec des antipsychotiques de première génération. De plus, si on exclut la CLO du groupe des antipsychotiques de deuxième génération, ce risque diminue pour tomber à 2. Ainsi, les molécules de deuxième génération peuvent entraîner un risque de crises convulsives plus élevé que celles de première génération, mais pas seulement en raison de la CLO : ceci s'explique par la propriété des molécules de deuxième génération à entraîner plus d'anomalies électroencéphalographiques que de nombreuses molécules de première génération. Plus précisément, par ordre décroissant d'intensité, parmi les antipsychotiques de deuxième génération, la CPZ semble entraîner le risque plus élevé de faire des convulsions. Viennent ensuite l'OLA et le QUE.

Le mécanisme d'action précis de l'induction des crises d'épilepsie par les antipsychotiques est encore inconnu, mais la littérature a démontré un rôle protecteur des agonistes dopaminergiques D1 et D2 dans les effets convulsifs et létaux de la cocaïne(200). Chez la souris, les résultats concernant l'administration aiguë de cocaïne montrent que les récepteurs dopaminergiques D3 sont impliqués dans le mécanisme d'amortissement des effets toxiques de la cocaïne, notamment les convulsions, une découverte qui pourrait avoir un rapport avec les troubles psychiatriques de la toxicomanie, la schizophrénie et la dépression bipolaire.

3.7 Allongement de l'intervalle QT, variabilité de la fréquence cardiaque et infarctus du myocarde

3.7.1 Syndrome de Brugada et allongement de l'espace QT

Il a été démontré que les patients atteints de schizophrénie ont une prédisposition aux troubles du rythme comme le syndrome de Brugada. L'Orphanet

définit le syndrome de Brugada comme un ensemble de signes cliniques avec survenue de syncopes ou de mort subite en rapport avec des tachy-arythmies ventriculaires chez des patients ayant un cœur structurellement normal avec un aspect de bloc de branche droit et un sus-décalage du segment ST dans les dérives précordiales droites à l'électrocardiogramme(201). Le marqueur Brugada-ECG est donc un marqueur de mort subite cardiaque. De plus, l'Orphanet précise la prévalence estimée est 1 sur 1 000 dans les pays asiatiques, l'Asie constituant probablement un berceau du syndrome. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. Des mutations ont été identifiées dans un gène qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique dans 25 % des cas seulement. Ces anomalies génétiques sont responsables d'une réduction de la densité du courant sodique et expliquent l'aggravation des anomalies électrocardiographiques engendrées par les antiarythmiques bloqueurs des canaux sodiques. Le pronostic est grave chez les patients symptomatiques et repose sur la prévention de la mort subite par l'implantation d'un défibrillateur automatique. La décision thérapeutique est beaucoup plus délicate chez les sujets asymptomatiques, sans antécédents familiaux.

Une étude a analysé les ECG de près de 300 patients schizophrènes et plus précisément les mesures standards telles que la fréquence cardiaque, les intervalles PQ, QRS et QT, ainsi que la présence ou l'absence du Brugada-ECG(202). Les résultats ont été comparés avec des sujets non schizophrènes d'âge comparable. Il a été démontré que le marqueur Brugada-ECG est plus répandu chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains. De plus, les patients atteints de schizophrénie ont des intervalles QT plus longs, avec un allongement généralement plus long par rapport à la population normale et des fréquences cardiaques plus élevées. La conséquence directe d'un allongement de l'intervalle QT est la torsade de pointe, pouvant entraîner la mort subite par arrêt cardiaque. La prévalence de Brugada-ECG est augmentée lorsque les patients atteints de schizophrénie sans médicament bloquant les canaux sodiques étaient comparés aux témoins. Cette modification a été mise en évidence deux semaines après l'instauration d'un traitement antipsychotique, et la femme jeune est la plus touchée par rapport aux hommes (203).

Selon plusieurs méta-analyses et études individuelles sur la schizophrénie(189), l'ARI, le BRE, la RCA et l'OIT ne semblent pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur le QT dans la schizophrénie, tandis que l'ASE, le CLO, OLA et QUE peuvent avoir un effet modéré, et enfin, AMI, PALI, RIS, ZIP et SER ainsi que la thioridazine ont été associés à la plus longue prolongation du QT.

3.7.2 *Infarctus du myocarde*

Une étude nationale taïwanaise récente portant sur plus de 17 000 sujets a examiné, dans un intervalle de temps de 14 jours, les effets de la consommation d'antipsychotiques sur le risque de présenter une arythmie ventriculaire ou un infarctus du myocarde(204). L'utilisation d'antipsychotiques est associée à un risque 1,5 fois plus élevé de présenter une arythmie ventriculaire ou d'infarctus du myocarde. Une distinction entre les antipsychotiques première génération et de deuxième génération montre que le risque de présenter une arythmie ventriculaire ou un infarctus du myocarde est légèrement supérieur avec les antipsychotiques de première génération par rapport à la deuxième génération. Les antipsychotiques à risque accru sont : la Clothiapine, HAL, la Prochlorpérazine, la Thioridazine, OLA, la QUE, la RIS et le Sulpiride. L'association était significativement plus élevée à court terme. Le risque le plus accru concerne OLA.

3.7.3 *Variabilité de la fréquence cardiaque*

Chez les patients atteints de troubles bipolaires, il a été montré que les antipsychotiques de première génération réduisent la variabilité de fréquence cardiaque, notamment les molécules ayant une forte affinité pour le récepteur dopaminergique D2(205). En effet, les récepteurs présynaptiques D2 jouent un rôle dans l'inhibition de l'activité des nerfs sympathiques ; ainsi leur antagonisme pourrait augmenter l'activité sympathique. Une étude a émis l'hypothèse que l'exposition chronique aux antipsychotiques serait associée à une diminution de la variation de la fréquence cardiaque et une variation de la pression artérielle. Après avoir analysé les ECG de 50 patients atteints de troubles bipolaires, recensé leurs antécédents médicamenteux sur les cinq dernières années, les résultats montrent que l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération ayant de fortes affinités pour le récepteur dopaminergique D2 est associée à une variabilité réduite de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'augmentation de l'effet avec une exposition chronique, ce qui suggère que les effets sont aigus et peuvent donc être davantage liés à une altération de la fonction autonome qu'aux anomalies cardiovasculaires structurelles.

3.8 Hypotension

L'hypotension est un effet secondaire augmentant le risque de chutes, entraînant parfois des fractures, des accidents ischémiques transitoires, plus rarement des infarctus du myocarde et finalement la mort dans les cas les plus graves(189).

L'hypotension orthostatique est médiée par le blocage des récepteurs adrénergiques α_1 et les études précliniques montrent qu'elle est rencontrée avec les antipsychotiques ayant une affinité élevée pour ce récepteur, tels que ILO, ZIP, RIS, QUE, ASE, HAL, CPZ et PER. Chez l'homme, il a été démontré que la Clozapine, antipsychotique de deuxième génération, est la molécule qui augmente le plus le risque d'hypotension en instauration de traitement, ce qui justifie une augmentation progressive des doses avec une première dose faible .

3.9 Myocardite et cardiomyopathie

La myocardite d'origine médicamenteuse est une maladie rare, mais potentiellement fatale qui peut survenir à la suite de l'administration d'antipsychotiques. Les effets secondaires cardiaques de ces molécules comme l'hypertension et la tachycardie sont observés à l'instauration du traitement et sont la plupart du temps bénins et transitoires. Cependant, l'incidence de la cardiotoxicité potentielle associée à ces agents est inconnue. En raison de la présentation clinique très variable de myocardite d'origine médicamenteuse, le diagnostic est souvent retardé, entraînant des dommages myocardiques irréversibles et conduisant à un mauvais pronostic pour le patient. Il a été démontré que le risque de myocardite est plus élevé avec le CLO, avec une élévation de la troponine, des protéines C-réactives et des polynucléaires éosinophiles.

Des chercheurs ont étudié le cas d'un homme de 18 ans diagnostiqué avec trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) traité de façon chronique par méthylphénidate, un psychostimulant d'action centrale qui agit par augmentation de la concentration des monoamines au niveau de la fente synaptique(206). Trois semaines avant son admission, le patient a été traité par QUE pour TDAH comorbide avec trouble bipolaire sous-jacent. Le patient présente une douleur thoracique sévère, associée à des nausées et des vomissements. L'ECG initial montre une élévation du segment ST. Après mise sous anti-agrégant plaquettaire, le patient a subi une angiographie coronarienne montrant des artères coronaires dégagées et pas de dissection aortique. Le bilan sanguin a montré une augmentation dans la troponine I haute sensibilité (hsTnI), des créatinines phosphokinases et du cholestérol total. L'échocardiogramme a montré une légère altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. Le deuxième jour d'admission, le taux de hsTnI a diminué et il n'avait aucune douleur. Cependant, une IRM cardiaque au gadolinium montre la

présence de deux des trois critères de Lake Louise. Les critères de Lake Louise sont des indicateurs d'une myocardite et sont les suivants : hyperhémie myocardique, mise en évidence par rehaussement précoce global du myocarde au gadolinium lors d'une séquence pondérée, œdème myocardique régional ou global, mis en évidence par hypersignal en séquence pondérée, nécrose myocardique ou fibrose le plus souvent multifocale. La myocardite induite par la QUE entraîne une inflammation du myocarde soit par des effets toxiques directs sur les cardiomyocytes, soit par induction d'une réaction d'hypersensibilité provoquant une myocardite éosinophile. D'autres marqueurs de souffrance cardiaque sont également retrouvés : on observe une augmentation des troponines I et T, une augmentation de la CPK, une augmentation de la CRP ainsi qu'une augmentation du taux de sédimentation érythrocytaire, mais ces signes ne sont pas spécifiques de la myocardite. La nécessité d'une surveillance cardiovasculaire plus formelle pour les patients ayant commencé un traitement antipsychotique est donc nécessaire pour prévenir d'une éventuelle mortalité.

Une autre étude observationnelle australienne montre qu'une cardiomyopathie peut également survenir avec le CLO, pouvant conduire à une insuffisance cardiaque(207).

3.10 Maladie coronarienne et accident vasculaire cérébral

Selon plusieurs méta-analyses, les sujets affectés par des maladies mentales sévères, comme les troubles bipolaires et la schizophrénie, présentent systématiquement un risque jusqu'à deux fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde(189). Néanmoins, les données de la littérature concernant les nouveaux antipsychotiques de deuxième génération, tels que l'OIT, le LUR, le BRE et le RCA sont inexistantes. Plus particulièrement, on sait que la consommation d'antipsychotiques, première et deuxième générations confondues, entraînent un risque 1,6 fois plus élevé de présenter un AVC et un risque 1,8 fois plus élevé de présenter un infarctus du myocarde par rapport à la non-consommation. Ces risques sont d'autant plus marqués avec HAL, CPZ, OLA, RIS et QUE. Comme nous l'avons vu précédemment, les antipsychotiques ont un effet sur le métabolisme. Ils augmentent le risque de prise de poids, d'obésité et la survenue d'un syndrome métabolique, qui sont tous les trois des facteurs de risque cardiovasculaire. Ceci explique qu'ils augmentent le taux d'accidents cardiovasculaires.

Les scientifiques, via des modèles animaux, se penchent actuellement sur un éventuel mécanisme toxique direct des antipsychotiques sur le système cardiovasculaire. Quarante cœurs de cobaye préalablement isolés et perfusés avec du tampon ont été stimulés à différentes longueurs de cycle de stimulation et exposés à des concentrations croissantes d'OLA(208). L'OLA est une molécule connue comme torsadogène, allongeant l'espace QT à l'ECG. L'étude a pour but de caractériser les effets de l'OLA sur la repolarisation cardiaque et d'évaluer ses effets sur le courant potassique sortant impliqué dans la repolarisation cardiaque. Les résultats montrent que l'OLA augmente la durée du potentiel d'action de manière concentration-dépendante. Ainsi, l'OLA possède des effets électrophysiologiques cardiaques directs similaires à ceux des antiarythmiques de classe III. Ces résultats offrent une nouvelle explication potentielle des effets d'allongement de l'intervalle QT observés pendant le traitement par l'OLA chez les patients schizophrènes.

3.11 Pneumonie, insuffisance respiratoire aiguë et apnée du sommeil

3.11.1 Pneumonie

La pneumonie est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Récemment, il a été suggéré une association entre l'utilisation d'antipsychotiques et le risque de pneumonie chez les patients âgés. Ainsi, une méta-analyse a recensé des études cas témoins, tous âges et sexes confondus, comparant la survenue de pneumonie chez les sujets prenant des médicaments antipsychotiques par rapport à ceux n'en prenant pas(209). Les sujets étaient tous diagnostics confondus, l'étude ne portant pas exclusivement sur l'utilisation des antipsychotiques dans le cadre de la schizophrénie. Le but est de déterminer si les médicaments antipsychotiques de première et de deuxième génération augmentent le risque de pneumonie chez les personnes âgées comme les plus jeunes, et de déterminer le risque propre à chaque molécule. Les résultats montrent que les patients traités par des antipsychotiques de première génération présentent un risque 1,7 fois plus élevé de présenter une pneumonie par rapport aux témoins. Ce risque est 2 fois supérieur lorsque la molécule est classée parmi les antipsychotiques de deuxième génération. Les résultats sont significatifs et ce quels que soient les diagnostics cliniques et les tranches d'âges incluses, assurant qu'il n'y a pas de corrélation positive entre l'âge et la pneumonie. On conclut que le risque de présenter une pneumonie est accru lors d'un traitement par antipsychotique de

première comme de deuxième génération et que ce risque concerne les patients âgés comme jeunes.

3.11.2 Pneumonie et sujets âgés

La population âgée étant considérée comme particulièrement fragile, une étude de cohorte a examiné l'effet individuel de chaque antipsychotique de deuxième génération sur le risque de pneumonie chez les patients âgés de plus de 65 ans(210). La cohorte comprend plus de 90 000 patients, chacun suivi pendant une période d'un an et dans tous les cas il s'agit d'une instauration de traitement. Parmi les patients, plus de 46% utilisent la Quétiapine, 34% la RIS, 12% l'OLA, 7% l'Aripipzarole et 1% la Ziprasidone. Les résultats donnent près de 13,5% de diagnostic de pneumonie pour ces patients, risque 1,1 fois plus élevé avec la RIS et 1,1 fois plus élevé avec l'OLA par rapport à l'utilisation de Quétiapine. Ainsi, l'utilisation de la RIS et de l'OLA chez le sujet âgé de plus de 65 ans augmente le risque de diagnostic de pneumonie. La QUE reste l'antipsychotique présentant le moins de risque. Ces informations sont à prendre en compte dans l'instauration d'un traitement antipsychotique chez le sujet âgé.

3.11.3 Récidive de pneumonie

On se demande si l'effet de pneumonie est réversible à l'arrêt du traitement antipsychotique et s'il est de nouveau présent à la réintroduction. Une étude cas-témoin réalisée à Taïwan entre 2000 et 2008 a estimé, chez plus de 2200 patients schizophrènes, le risque de récurrence de pneumonie après ré-exposition à un traitement antipsychotique(211). Les expositions aux antipsychotiques sont classées par type, durée et dose quotidienne et le risque de récurrence de pneumonie est évalué pour chaque molécule lors de sa réintroduction. Sur l'ensemble de la cohorte, près de 500 sujets développent une récurrence de pneumonie après réintroduction d'un antipsychotique, 1500 autres cas n'ayant pas récidivé ont été pris comme témoins. Les résultats montrent que la CLO est la seule molécule associée à une nette augmentation dose-dépendante du risque de récurrence de pneumonie récurrente, avec un risque multiplié par 1,4. De plus, les patients exposés un second temps à la CLO ont un risque près de 2 fois plus élevé de présenter une pneumonie par rapport à ceux recevant la CLO pour la première fois, et ce risque est associé au sexe. En effet, les femmes réexposées à la CLO sont près de 5 fois plus sensibles à la récurrence que les hommes.

Chez les patients souffrant de pneumonie pendant le traitement par la Clozapine, les médecins doivent soigneusement considérer le risque accru de récurrence de pneumonie lors de la réintroduction de cette molécule.

Sur un échantillon plus large, les antipsychotiques de première et de deuxième génération augmentent le risque de pneumonie, même dans des indications qui ne sont pas la schizophrénie ou les troubles bipolaires. Plus de preuves suggèrent que la pneumonie explique la mortalité plus élevée des antipsychotiques de première génération par rapport à la deuxième génération, population âgée comme population jeune.

3.11.4 Insuffisance respiratoire aiguë

La littérature rapporte que l'insuffisance respiratoire aiguë est un facteur de comorbidité fréquente dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires, car c'est un événement rencontré avec la prise d'antipsychotiques. Une étude taiwanaise a déterminé si l'utilisation d'antipsychotiques chez les patients atteints d'une broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO) entraînait un risque d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA)(212). L'étude a recensé de 2000 à 2011 tous les cas de diagnostic d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une intubation ou une ventilation mécanique assistée chez des patients atteints de BPCO. L'âge moyen des patients atteints d'IRA est de 75 ans. Afin de ne s'intéresser qu'à l'insuffisance respiratoire aiguë iatrogène, tous les cas avec antécédents d'IRA, de cancer du poumon, d'IRA cardiogénique ou traumatique sont exclus. L'utilisation d'antipsychotiques a été comparée sur deux périodes : la période à risque d'IRA de J1 à J14 ; et la période contrôle, de J75 à J88 précédant l'événement. Parmi les 61 000 cas atteints de BPCO, plus de 5000 sont atteints d'IRA. Parmi ces patients atteints d'IRA 12% ont suivi un traitement antipsychotique pendant la période à risque, contre 9% pendant la période contrôle, donnant un risque en moyenne 1,7 fois plus élevé de présenter une IRA après un traitement antipsychotique, quelle que soit la molécule. Plus précisément, le risque est 1,4 fois plus élevé à dose quotidienne faible et 3,8 fois plus élevé pour une dose quotidienne forte, montrant l'effet dose-dépendant. Ainsi, une attention particulière doit être accordée dans l'instauration de traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes atteints de BPCO.

3.11.5 Apnée obstructive du sommeil

Une étude observationnelle s'est intéressée à la prévalence de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) chez les sujets atteints de maladies mentales graves telles que le trouble dépressif majeur, le trouble bipolaire ou la schizophrénie(213).

L'AOS est une cause de comorbidité et de mortalité prématurée(214). Selon l'OMS, elle se caractérise par des épisodes récurrents d'obstructions pharyngées pendant le sommeil entraînant une réduction du flux d'air pouvant provoquer des troubles du sommeil. Ainsi, ce trouble entraîne de nombreux effets indésirables tels que la somnolence diurne et un dysfonctionnement cognitif. Elle peut également entraîner le développement de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension ou des maladies métaboliques comme le diabète et engendre des conséquences néfastes sur la qualité de vie, source d'anxiété et de dépression. Ces facteurs de comorbidités sont fréquemment retrouvés chez les sujets atteints de maladie mentale grave et il est logique de supposer que ce groupe peut être à risque accru d'AOS. Ainsi, l'identification et la gestion de l'AOS chez les personnes atteintes de maladies mentales graves peuvent être importantes dans la prévention ou l'atténuation des comorbidités cardio-métaboliques associées à ces pathologies.

Dans cette méta-analyse, douze études comprenant plus de 570 000 participants d'âge moyen 38,3 ans, d'indice de masse corporelle moyen 25,9 ont été recensées. Le pourcentage homme/femme est de 45% d'hommes pour 55% de femmes. L'AOS a ici été définie par la présence de plus de 5 événements apnéiques par heure et a été diagnostiquée par polysomnographie ou par indice d'apnée-polypnée. Les études cliniques nous donnent, dans la population atteinte de troubles mentaux graves, une prévalence de l'AOS de 25,7%, et cette prévalence est majorée à 36,3% chez les patients atteints de trouble dépressif majeur, contre 24,5% chez les sujets atteints de troubles bipolaires et 15,4% chez les schizophrènes. L'IMC et l'âge sont deux facteurs augmentant cette prévalence. Ainsi, les sujets atteints de troubles mentaux graves et plus particulièrement de trouble dépressif majeur développent plus fréquemment une AOS par rapport à la population normale. Il est donc essentiel de dépister l'AOS dans la population schizophrène, en corroboration avec la mesure d'IMC, afin d'éviter une éventuelle mort subite.

3.12 Embolie pulmonaire et thrombo-embolie veineuse

Il est avéré que les patients atteints de schizophrénie sous antipsychotique présentent un état d'hypercoagulabilité globale(189). Cela donne naissance chez les schizophrènes au risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) pouvant se compliquer en embolie pulmonaire (EP) et induire la mort subite. Les premières études observationnelles des années 1950 étudiant les antipsychotiques montrent que ces derniers constituent un facteur de risque de contracter une EP, mais des études ultérieures infirment cette hypothèse. L'étude du lien entre la survenue de METV et la prise d'antipsychotiques a donc récemment été réitérée.

Une méta-analyse a recensé des articles permettant de déterminer si la prise d'antipsychotiques augmente réellement le risque de MTEV et d'EP et, si oui, de déterminer le risque associé aux antipsychotiques de première génération, de deuxième génération et enfin le risque associé à chaque molécule de chaque classe(215). Sur la base de 1 386 citations, 30 études sont potentiellement pertinentes. Seules 17 d'entre elles ont été incluses dans la méta-analyse, expliquant les résultats très hétérogènes. La principale mesure des résultats est la présence de TEV ou d'EP chez les individus exposés aux médicaments antipsychotiques par rapport aux individus non exposés ou exposés antérieurement aux médicaments antipsychotiques. Les résultats montrent significativement que l'exposition aux antipsychotiques entraîne un risque 1,5 fois plus élevé de développer une MTEV par rapport aux individus non exposés, mais cette exposition n'augmente pas de manière significative le risque d'EP. Concernant la distinction entre les antipsychotiques de première et de deuxième génération, les résultats entre les études sont très hétérogènes et présentent un intervalle de confiance très élevé, ne permettant pas de conclure à une différence entre ces derniers. De plus, les études fournissant les données sur chaque molécule sont très incertaines et peu exploitables(215).

3.13 Effets indésirables gastro-intestinaux

Les données antérieures de la littérature rapportent que les effets secondaires gastro-intestinaux des antipsychotiques sont majoritairement représentés par la constipation dont la gravité varie de la constipation légère à l'obstruction intestinale fatale et / ou à l'ischémie. Cet effet est retrouvé chez 50% des patients exposés aux antipsychotiques, plus particulièrement chez 60% sous Clozapine, entraînant une

utilisation accrue de laxatifs chez les patients exposés. Plusieurs mécanismes impliquant les neurotransmetteurs sont responsables de cet effet, notamment l'inhibition du système nerveux parasympathique entraînant une diminution de la libération d'acétylcholine physiologiquement responsable de l'augmentation des sécrétions digestives et du péristaltisme ; et l'antagonisme des récepteurs à la sérotonine, aggravant le problème(216). De plus, les données de pharmacovigilance montrent que parmi les antipsychotiques, la CLO présente la mortalité liée à la constipation la plus élevée. Notamment, 70 décès sont comptabilisés aux USA entre 1997 et 2009, avec un taux de mortalité trois fois supérieur à celui de l'agranulocytose induite par la Clozapine(195).

Bien que ce spectre d'effets indésirables ait été attribué à « l'hypomotilité gastro-intestinale », les temps de transit gastro-intestinal chez les patients traités par antipsychotiques n'ont pas été mesurés auparavant, ce qui rend ce mécanisme spéculatif. Une étude s'est intéressée au temps de transit colique des patients sous traitement antipsychotique hospitalisés en psychiatrie et les a comparés avec une population non exposée(217). Le transit a été analysé via des méthodes standardisées utilisant des marqueurs radio-opaques. Les résultats tiennent compte de la classe d'antipsychotique, de la dose, de son effet anticholinergique, de la durée du traitement, ainsi que l'âge, le sexe et l'origine ethnique de chaque patient. Les antipsychotiques étudiés sont les suivants : CLO, OLA, RIS, PALI ARI, Zuclopenthixol et HAL. Pour les patients n'ayant pas reçu de CLO, le temps de transit colique médian était de 23 heures. Pour les patients sous CLO, le temps de transit médian était quatre fois plus long que celui des autres antipsychotiques. 80% des patients sous CLO présentaient une hypomotilité colique, effet retrouvé avec aucun autre antipsychotique. Dans le groupe CLO, les temps de transit du côlon droit, du côlon gauche et du rectosigmoïde étaient tous nettement anormaux suggérant une pathologie pan-colique. L'hypomotilité s'est produite indépendamment du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique ou de la durée du traitement par la CLO. Les temps de transit étaient positivement corrélés avec le taux plasmatique de CLO, mais pas avec la durée du traitement, la charge antipsychotique totale ou les facteurs démographiques. Cette étude corrobore les résultats précédents suggérant que la CLO induit chez les patients schizophrènes une hypo-mobilité gastro-intestinale forte. Un traitement laxatif préventif est recommandé lors du démarrage de la CLO afin de ne pas compromettre l'adhésion au traitement. La sensibilité à la douleur des patients atteints de schizophrénie étant prouvée(218), il est essentiel de suivre cet effet indésirable.

Plus précisément, une étude a permis de faire la distinction entre les molécules antipsychotiques. Ainsi, OLA, la CLO et les antipsychotiques très anticholinergiques impactent fortement le transit, alors que les antipsychotiques BRE, CAR, LUR, PALI ayant une faible affinité cholinergique ne l'impactent pas(219).

3.14 Sécheresse buccale, hypersalivation et carie dentaire

La sécheresse buccale est un effet secondaire anticholinergique, le plus fréquent avec la CLO, l'OLA, la QUE et les antipsychotiques de première génération à faible effet anticholinergique, ce qui augmente le risque de carie dentaire.

Une étude de cohorte a étudié le lien entre les médicaments antipsychotiques et le risque de survenue de carie dentaire chez les patients atteints de schizophrénie nouvellement diagnostiquée(220). Pour cela, plus de 3600 patients nouvellement diagnostiqués schizophrènes ont été suivis pendant un an. L'exposition aux antipsychotiques et aux autres potentielles molécules a été classée selon leur type et leur durée. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 59,5% présentent le besoin d'un soin pour carie dentaire. Chez les patients schizophrènes, un âge plus jeune, le sexe féminin, un revenu élevé, des antécédents de carie dentaire et une exposition aux antipsychotiques de première génération et aux antihypertenseurs ne sont pas des facteurs influençant la survenue de caries. Cependant, l'hyposalivation, connu comme étant un effet indésirable fréquemment rencontré lors de la prise d'antipsychotiques de première génération et d'antihypertenseurs, augmente le risque de survenue de caries dentaires.

L'hypersalivation pour la survenue de caries dentaires est reconnue comme un facteur protecteur, mais cette dernière engendre une diminution de la qualité de vie et des interactions sociales. Ces résultats suggèrent que les cliniciens devraient prêter attention aux facteurs de risque de survenue de caries dentaires chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques et des antihypertenseurs de première génération à ces patients(220).

3.15 Hépatotoxicité

Le lien entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition de lésions hépatiques n'est pas établi car, les antipsychotiques de première et de deuxième génération ayant des pharmacodynamies et pharmacocinétiques variées, aucun mécanisme unique n'a été mis en évidence.

Une étude systématique a recensé des cas d'anomalies biologiques de la fonction hépatique chez les patients soumis à un traitement antipsychotique chronique(221). L'exploration hépatique biologique met en évidence un fonctionnement normal du foie chez 78% des patients soumis à un traitement antipsychotique chronique. Dans tous les groupes recevant des antipsychotiques de manière chronique, le risque de présenter une anomalie hépatique est supérieur aux groupes témoins. Néanmoins, le pourcentage médian de patients présentant une anomalie de la fonction hépatique avec la prise d'antipsychotique est de 32%, avec une fourchette de 5% à 78%. Le pourcentage médian de patients présentant des élévations cliniquement significatives est de 4%, avec une fourchette de 0% à 15%. Le grand intervalle de confiance rend ces résultats discutables.

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est une élévation des transaminases. Les anomalies surviennent dans les 6 semaines après l'instauration du traitement et sont généralement asymptomatiques, soit avec une stabilité de l'anomalie sans aggravation si prise sur le long terme et soit disparition si arrêt du traitement. Les résultats de l'étude prouvent que les antipsychotiques peuvent être associés à une hépatite sévère, mais très rarement mortelle. Cette mortalité est retrouvée avec la prise de CPZ pouvant entraîner des lésions hépatiques aiguës. On en conclut que les anomalies hépatiques chez les patients schizophrènes avec un traitement antipsychotique chronique sont courantes, mais généralement légères et transitoires. Très rarement, une lésion hépatique grave ou mortelle peut survenir.

De plus, la CLO semble conférer un risque relativement élevé de lésions hépatiques, en particulier par rapport à HAL(222). Les facteurs tels que l'âge avancé, des doses quotidiennes élevées d'antipsychotiques, l'abus d'alcool et des antécédents de maladie hépatique, mais aussi l'association avec certaines molécules antiépileptiques comme le Valproate sont des facteurs de prédisposition à une éventuelle atteinte hépatique. D'un point de vue pharmacocinétique, PALI qui est une molécule ne subissant pas dans son métabolisme un premier passage hépatique et ZIP qui n'est que partiellement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, sont les antipsychotiques les plus sûrs pour préserver le foie(189).

3.16 Fonction urinaire et rénale

Concernant l'élimination, les molécules comme PALI, CLO, ILO, OLA, QUE et RIS sont excrétés dans l'urine, tandis que ARI et ZIP sont excrétés dans les selles. Ces deux derniers ne nécessitent donc pas d'ajustement de posologie chez l'insuffisant rénal. Le LUR possède une élimination rénale, nécessitant une adaptation posologie en cas d'IE. LA RCA et l'AMI ont une élimination exclusivement rénale et sont déconseillés en cas d'IR(189).

Une revue a rassemblé des données de la littérature jusqu'en Juin 2015 comprenant les termes « anti-dépresseur », « antipsychotique » et « rétention urinaire » afin de déterminer quelle classe de médicaments est associée de la rétention urinaire et à quelle fréquence(223).

Le collège d'urologie définit la rétention aiguë d'urine comme l'impossibilité totale et brutale d'uriner malgré la réplétion vésicale(224). Elle s'accompagne d'une envie pressante et douloureuse d'uriner. Elle traduit le plus souvent la présence d'un obstacle sous-vésical empêchant l'évacuation des urines. Le diagnostic repose sur la constatation clinique du globe vésical. Le globe vésical correspond à une vessie douloureuse et tendue.

Les études de la revue ayant pris en compte la définition correcte de la rétention aiguë d'urine concluent que cette dernière est apparue chez 1 patient sur 21 exposés à la Ziprasidone, 17,6% avec l'Imipramine et seulement 0,1% avec des antidépresseurs tricycliques. Cette rétention est absente pour les 1 200 patients sous Duloxétine, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline. Elle a été rapportée chez 0,025% des patients sous inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. La rétention d'urine a également été signalée chez des patients sous antipsychotiques de première génération, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline, mais les études n'ont pas donné leur définition de rétention urinaire. La majorité des rapports de cas ont signalé une amélioration de la rétention urinaire à l'arrêt ou à la réduction de la dose. Les antipsychotiques et les antidépresseurs interagissent avec le système urinaire de plusieurs façons : via le système cholinergique mais aussi via des effets dopaminergiques ou sérotoninergiques centraux.

Les cliniciens qui instaurent un traitement par antipsychotique chez un patient schizophrène doivent tenir compte de ces données dans le choix du traitement le plus adapté pour un patient donné, en particulier chez les sujets âgés souffrant

d'insuffisance rénale. Enfin, une insuffisance rénale aiguë peut survenir dans le contexte de la rhabdomyolyse en tant que conséquence grave du syndrome neuroleptique malin, comme nous le verrons plus loin.

3.17 Ostéopénie, ostéoporose et fractures osseuses

3.17.1 Ostéopénie et ostéoporose

La schizophrénie est associée à des comorbidités supplémentaires par rapport à la population générale notamment l'ostéoporose, facteur récemment mis en lumière dans la littérature.

L'ostéoporose est définie comme « une maladie squelettique systémique caractérisée par une faible densité osseuse et une détérioration microarchitecturale du tissu osseux, avec pour conséquence une augmentation de la fragilité osseuse et de la sensibilité à la fracture »(225). L'ostéoporose est souvent décrite comme une « maladie silencieuse », bien qu'elle soit un facteur de prédiction des fractures. L'ostéoporose peut entraîner des fractures vertébrales, des fractures de la hanche et d'autres complications potentiellement mortelles. C'est une maladie qui peut avoir un impact sur les activités de la vie quotidienne et donc sur la qualité de vie. La méthode standard d'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) est l'absorptiométrie à rayons X à double énergie. La DMO est généralement exprimée à l'aide d'un T-score basé sur une norme de population et Z-score et en g / cm². Le T-score est défini par la différence entre la DMO du patient et la DMO moyenne du jeune adulte, divisée par l'écart type de la DMO d'un jeune adulte ; le Z-score est défini par la différence entre la DMO du patient - DMO moyenne du groupe d'âge et de sexe, divisée par écart-type de la DMO d'un groupe d'âge et de sexe. L'ostéoporose représente une comorbidité importante dans la schizophrénie car elle peut être liée à la maladie mentale en raison d'un mauvais mode de vie ou d'une élévation de la prolactine produite par les antipsychotiques. Bien qu'une diminution de la DMO chez les patients atteints de schizophrénie ait été mise en évidence, les mécanismes, la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients schizophrènes n'ont pas encore été élaborés. Au cours des 5 dernières années, il y a eu des études sur ce phénomène, s'intéressant principalement aux effets hyperprolactinémisants des antipsychotiques sur la DMO.

Une revue s'est donc penchée sur la relation entre la DMO et la schizophrénie, en déterminant le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses chez les patients atteints de schizophrénie(226). L'impact de l'hyperprolactinémie induite par les

antipsychotiques sur le métabolisme osseux a également été déterminé. Pour rappel, la prolactine qui entraîne un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus est responsable d'une diminution de production des hormones FSH et LH par l'hypophyse, entraînant une diminution des taux d'estrogènes et de progestérone chez la femme et de testostérone chez l'homme. Les estrogènes sont associés au métabolisme osseux.

Parmi les 16 études recensées, 15 soit 93,8% notifient une DMO plus faible chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins, mais tous les résultats ne sont pas cohérents dans toutes les régions étudiées. De plus, le risque d'avoir une fracture lorsqu'on est schizophrène est plus élevé dans 2 études sur 2 et avec la prise d'antipsychotiques pour 3 études sur 4. Les différences sont dues à un exercice physique insuffisant, une mauvaise nutrition, le tabagisme, la consommation d'alcool et de faibles niveaux de vitamine D. Au total, 9 études sur 15, soit 60,0%, examinant la relation entre l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques et la perte de DMO ont révélé certains effets de l'hyperprolactinémie. Cependant, les résultats sont mitigés en raison de faibles effectifs. On en conclut que la schizophrénie est associée à une réduction de la DMO et une augmentation du risque de fracture. La prévention, la détection précoce et l'intervention sont nécessaires avant l'instauration d'un traitement. L'impact de l'hyperprolactinémie produite par les antipsychotiques et un mauvais mode de vie reste incertain et doivent être réévalués.

3.17.2 Fractures

Parallèlement aux maladies cardio-vasculaires, les fractures expliquent également une partie de la mortalité plus élevée des antipsychotiques de première génération par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération chez les personnes âgées(227).

Ainsi l'ostéopénie, l'ostéoporose et les fractures doivent être particulièrement préoccupantes chez les femmes pendant la pré-ménopause lorsque le risque d'ostéoporose est élevé.

3.18 Chutes

Nous venons d'expliquer que la schizophrénie, en raison d'un métabolisme osseux altéré, dû notamment à un manque d'activité physique et de déficit en vitamine D, est associée à une réduction de la DMO et une augmentation du risque de fracture. Le risque de chute étant augmenté avec la prise d'antipsychotiques, la prévalence des fractures est donc majorée chez les schizophrènes.

Dans la population âgée de plus de 65 ans, une étude danoise a étudié le lien entre la prise d'antipsychotiques et la survenue de fractures de la hanche, du bassin et des membres supérieurs(228). Pour cela, 1,5 millions de sujets ont été inclus et un suivi a été réalisé sur plus de 9 ans. Aucun sujet n'a été exposé aux antipsychotiques dans l'année précédant le début de l'étude et 93000 sujets ont débuté un traitement. L'exposition a été subdivisée en trois périodes : J0 à J30, J31 à J365, plus de 365 jours après initiation du traitement. Les résultats montrent que, parmi l'ensemble des sujets exposés ou non aux antipsychotiques, 16% ont présenté une fracture. Concernant les sujets exposés, le risque est majoré les 30 premiers jours suivant l'instauration du traitement, avec un risque 3 fois plus élevé pour l'Halopéridol, 2,3 pour l'OLA, 2,2 pour le Zuclopenthixol, 2,1 pour la Quétiapine, 2 fois plus élevé pour la Risépridone, 1,4 pour le Flupenthixol, 1,2 pour la Lévipromazine par rapport à la population non exposée. On en conclut que l'utilisation d'antipsychotiques est associée à un risque de fracture chez les sujets âgés notamment pendant la période initiale de traitement.

Ainsi, une prophylaxie individuelle contre les chutes, passant par une analyse pharmacologique des effets indésirables des médicaments présents sur l'ordonnance, ainsi que l'intervention d'un ergothérapeute dans le domicile, doivent être envisagées.

Cependant, chez les patients âgés, les antipsychotiques semblent être associés à un risque de chute plus faible que les antidépresseurs ou les benzodiazépines dans les 24 premières heures après la première administration(189). Il reste difficile de déterminer si le risque de chutes chez la personne âgée est dû à la sédation, à la déficience visuelle, à l'hypotension ou aux effets secondaires moteurs, mais un modèle multifactoriel est probablement le plus à même d'expliquer l'augmentation du risque. Les données manquent sur l'incidence des chutes chez les adultes atteints de schizophrénie et de troubles bipolaires, bien que l'on sache que ce groupe présente un risque accru de fractures liées aux chutes.

3.19 Frénésie alimentaire, jeu pathologique et troubles du contrôle des impulsions

3.19.1 Frénésie alimentaire

Les antipsychotiques de deuxième génération induisent fréquemment une prise de poids. Une étude s'est intéressée à la survenue de comportements alimentaires anormaux tels que l'envie de manger ou la frénésie alimentaire chez trente patients atteints de schizophrénie, de trouble schizophréniforme ou de trouble schizo-affectif traités soit par OLA soit par Clozapine(229). Dans les deux groupes de

traitement, le nombre de patients signalant une envie de manger, présentant une frénésie alimentaire ou les deux, a augmenté au fil du temps de traitement. La probabilité de ressentir une envie alimentaire à tout moment pendant le traitement est plus élevée dans le groupe traité par l'OLA par rapport au groupe traité par Clozapine. La probabilité d'avoir des crises de boulimie à tout moment pendant le traitement médicamenteux était numériquement plus élevée dans le groupe OLA par rapport au groupe Clozapine.

On en conclut que la Clozapine et l'OLA peuvent provoquer une envie alimentaire et une frénésie alimentaire et l'OLA dans une plus large mesure, provoquant une prise de poids, facteur de comorbidité

3.19.2 Jeu pathologie et impulsions

Concernant les troubles d'impulsions, d'hypersexualité, d'achat compulsif et de jeu pathologique, l'Aripiprazole est une molécule qui peut aggraver ces troubles en raison de son activité agoniste partielle des récepteurs à la dopamine. Ces effets indésirables sont aussi fréquemment retrouvés chez les patients Parkinsoniens traités par dopathérapie.

Ainsi, une étude s'est intéressée aux comportements d'addiction aux jeux chez deux groupes de patients : le premier sous dopathérapie et le deuxième sous Aripiprazole(230). Après analyse, deux tendances cliniques se dégagent : les patients du groupe sous Aripiprazole sont jeunes, impulsifs et à la recherche de nouveautés et présentent des antécédents de toxicomanie, avec une première expérience du jeu à l'adolescence ; alors que les patients du groupe dopathérapie sont âgés et ont commencé à jouer tard dans la vie. On en conclut que les patients du groupe Aripiprazole sont des joueurs pathologiques plus graves que les patients du groupe Dopathérapie. L'Aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2, tandis que la dopathérapie comprend un agoniste complet des récepteurs D2. Cependant, le mécanisme de déclenchement du développement de l'addiction au jeu est complexe et ne peut être attribué uniquement aux effets pharmacodynamiques des médicaments dopaminergiques. En effet, les facteurs de vulnérabilité individuels et les facteurs environnementaux doivent être pris en compte.

Par conséquent, le risque de jeu pathologique doit être évalué lors de la prescription d'Aripiprazole à de jeunes patients impulsifs ayant des antécédents de toxicomanie et à ceux ayant un profil élevé de recherche de nouveauté.

3.20 Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de comorbidité dans les maladies mentales graves telles que la schizophrénie ou les troubles bipolaires. Le traitement antipsychotique ne semble pas augmenter le risque de fumer.

Une étude a observé si certains types d'antipsychotiques entraînent une réduction du tabagisme chez les patients schizophrènes(231). Pour cela, un peu plus de trois cents fumeurs atteints de schizophrénie, dont 88,9% d'hommes, ont testé pendant 8 semaines des médicaments antitabac à savoir : un patch transdermique de nicotine à forte dose, un patch à faible dose et le Bupropion. Les antipsychotiques étudiés sont de première comme de deuxième génération, y compris les antagonistes de la sérotonine-dopamine comme la RIS, les antagonistes des récepteurs D2 / D3 comme l'Amisulpride et des agonistes partiels des récepteurs de la dopamine comme l'Aripiprazole. Un modèle linéaire a été utilisé pour déterminer si les types d'antipsychotiques prédisent des changements dans le nombre de cigarettes fumées par jour et le score du test Fagerstrom a été utilisé pour évaluer pour la dépendance à la nicotine. Les résultats montrent que le type d'antipsychotique n'a pas de lien significatif à l'arrêt du tabac. En ce qui concerne la réduction du tabagisme, le type d'antipsychotique est significativement prédictif d'un changement de nombre de cigarettes consommées par jour et des scores de Fagerstrom. Les intervalles de confiance à 95% des moyennes de changement estimés des deux scores précédents ne contiennent pas de zéro uniquement chez les sujets sous antipsychotique atypique ou Clozapine. Ces résultats montrent que les antipsychotiques de première génération et la Clozapine améliorent la réduction du tabagisme par rapport aux antipsychotiques atypiques à l'exception de la Clozapine chez les patients schizophrènes. Les mécanismes sous-jacents aux effets de divers antipsychotiques sur la réduction du tabagisme ne sont cependant pas encore définis. On en conclut que les antipsychotiques de première génération et la Clozapine augmentent les chances d'arrêter de fumer chez les patients atteints de schizophrénie.

Cependant, la fumée de tabac a un impact sur le métabolisme des psychotropes en agissant comme inducteur enzymatique des cytochromes P450, le CYP1A2 en particulier. Ainsi, comme la fumée de tabac induit une diminution du taux de psychotropes dans le sang, la pharmacocinétique de l'OLA et de la Clozapine est tabagique-dépendante. Une étude a démontré qu'une augmentation de dose de 50% est requise pour obtenir le même effet (232) et qu'il existe un risque de surdosage à

l'arrêt du tabac. Nous le verrons par la suite, les propriétés cognitives améliorant l'administration de nicotine pulsatile peuvent constituer un auto-traitement par les patients atteints de maladie mentale grave dans le but d'améliorer la fonction cognitive, altérée en raison de la maladie et de son traitement.(233)

3.21 Cancers

3.21.1 Comportement de dépistage défavorable

Le dépistage est une mesure importante pour réduire l'incidence du cancer et ainsi la mortalité. De manière générale, on en sait peu sur le comportement personnes atteintes de maladies mentales graves vis-à-vis du dépistage du cancer.

Dans cette population particulière, une étude chinoise a examiné l'utilisation du dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus, de la prostate et du cancer colorectal et a identifié les facteurs associés à leurs comportements de dépistage, c'est-à-dire la réalisation ou non de ce dépistage(234). Le pourcentage de dépistage du cancer parmi ceux qui répondent aux critères d'une recommandation particulière de dépistage sont : 20,8% pour la mammographie ; 36,5% pour l'examen clinique des seins ; 40,5% pour le frottis utérin ; 12,8% pour l'examen de la prostate ; et 21,6% pour le dépistage du cancer colorectal. Il existe des facteurs influençant le caractère à effectuer le dépistage ou non. Ainsi, le facteur « état matrimonial » est important pour la mammographie, l'examen clinique des seins et le frottis utérin; le facteur « conviction que le cancer peut être guéri s'il est détecté tôt » est un facteur important pour le test de frottis et le dépistage colorectal; le facteur « croyance que l'on peut avoir un cancer sans avoir de symptômes » est un facteur important pour l'examen clinique des seins et le test de frottis; le facteur « croyance que l'on aura un risque plus élevé si un membre de la famille a eu un cancer » est un facteur important pour l'examen clinique des seins; et enfin la « self-efficacy » ou auto-efficacité est un facteur significatif pour l'examen clinique des seins et le comportement du test de frottis. Le concept d'auto-efficacité imaginé par Bandura en 1977(235) est présenté comme la conviction d'une personne en sa capacité de réussir à manifester un comportement requis pour produire des résultats donnés. C'est un concept largement répandu dans les domaines de l'éducation, la psychologie cognitive et sportive, la sociologie, la santé.

On en conclut que l'utilisation du dépistage du cancer chez les personnes atteintes de troubles bipolaires ou de schizophrénie à Hong Kong est faible. De plus, les croyances au sujet du cancer et de l'auto-efficacité sont associées au comportement de réalisation du dépistage. En plus des facteurs de risque liés au mode

de vie tels que le tabagisme, la consommation de café ou de tabac, la sédentarité, les patientes atteintes de maladies mentales graves subissent souvent moins de dépistage médical que la population générale et présentent un risque de cancer du sein et de cancer utérin plus élevé que dans la population générale.

Dans cette population, il serait donc intéressant d'améliorer l'information sur les dépistages recommandés.

3.21.2 Hyperprolactinémie

Un mécanisme qui pourrait expliquer un risque accru de cancérogénèse est l'hyperprolactinémie engendrée par les antipsychotiques. En effet, une hyperprolactinémie est retrouvée dans les cancers du sein et de la prostate notamment. Cependant, des études datant de 2015(236) s'accordent à dire que l'implication de l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques dans l'apparition des cancers chez les patients schizophrènes est limitée et controversée. L'une d'entre elles a réalisé l'état actuel des connaissances concernant le lien entre l'hyperprolactinémie et le risque de survenue de cancer du sein chez les patientes traitées par antipsychotiques. Les résultats des études prospectives évaluant la relation entre la prolactinémie pré-diagnostique et le risque de cancer du sein chez la femme sont limités et uniquement corrélationnels.

Jusqu'à aujourd'hui, aucun lien de causalité entre l'administration chronique d'antipsychotiques et la tumorigénèse mammaire chez l'Homme n'a été démontré. D'autres facteurs de risque de cancer du sein autres que la prolactinémie tels que la nulliparité, l'obésité, le diabète sucré et les comportements de vie malsains tels que l'alcoolisme, le tabagisme, la sédentarité sont probablement plus pertinents dans les cas individuels de cancer du sein au sein de la population des patientes atteintes de schizophrénie. Ainsi, les antipsychotiques ne doivent pas être refusés pour des raisons de prévention du cancer du sein aux patientes qui ont besoin de ce médicament, même si des facteurs de risque classiques de cancer du sein sont présents.

Une étude suédoise s'est plus particulièrement penchée sur le risque de développer un cancer du sein engendré par chaque molécule antipsychotique et plus précisément la RIS, connue comme la molécule la plus susceptible d'entraîner une hyperprolactinémie(237). Pour cela, un suivi de femmes traitées par antipsychotiques entre 2006 et 2012 a été réalisé. Le suivi moyen était de 2,6 ans. La cohorte comprend près de 56 000 femmes âgées de plus de 18 ans dont 22 500 ont été exposées à la RIS, 25 000 à des antipsychotiques atypiques autres que la RIS, 8 500 à des antipsychotiques de première génération. Les patientes recevant à deux reprises le

même antipsychotique sur une période de trois mois, les femmes ne présentant aucun antécédent de cancer et celles ayant réalisé un traitement antérieur par la PALI n'ont pas été incluses. Un modèle de régression statistique a ensuite été utilisé pour déterminer le risque relatif entre les antipsychotiques et l'apparition d'un cancer du sein.

Les résultats de l'étude montrent qu'il n'y a pas de risque accru de présenter un cancer du sein chez les utilisatrices de RIS par rapport aux autres antipsychotiques atypiques ou par rapport à un antipsychotique de première génération. On en conclut que l'utilisation de la RIS ne confère pas un risque accru à court terme de cancer du sein par rapport à d'autres antipsychotiques.

3.22 Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

3.22.1 Définition du syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est défini comme une réaction de type idiosyncrasique rare du fait d'une utilisation plus raisonnée et prudente des neuroleptiques(122). La cause est médicamenteuse, à savoir intoxication médicamenteuse ou toxidrome. La fréquence est estimée entre 0,02 % et 3 % des personnes recevant des neuroleptiques. Le syndrome s'installe progressivement dans les jours suivant l'introduction d'un neuroleptique. Plus rarement, il s'agit d'heures ou de semaines. D'un point de vue symptomatologique, il se traduit par des troubles de la conscience ; une hyperthermie grave avec une température supérieure à 39 °C ; un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec une tachycardie, une pression artérielle variable et une rigidité musculaire avec augmentation des CPK 4 fois supérieures aux normes (normes homme : 15 à 130 UI/L, femme : 15 à 90 IU/L), pouvant aller jusqu'à une myoglobinurie au bilan biologique. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Il est ainsi nécessaire de le différencier d'une infection, d'une aggravation d'un état neurologique ou psychiatrique, d'un pseudosyndrome malin de la maladie de Parkinson lié à un arrêt ou une décroissance de la Levodopa ou d'un agoniste dopaminergique.

Ce syndrome est une urgence médicale qui doit être connue de tous, puisqu'il met en jeu le pronostic vital. La mortalité est estimée à 10 % et la durée d'évolution est de 1 à 2 semaines. Le mécanisme du SMN reste inconnu, même si un excès de blocage des récepteurs centraux à la dopamine paraît le plus probable. L'hypothèse d'un lien avec l'hyperthermie maligne de l'anesthésie impliquant une anomalie des

canaux calciques RYR1 des muscles striés squelettiques a été évoquée devant des similitudes sémiologiques. Toutefois, aucun argument solide n'étaye cette hypothèse.

3.22.2 Antipsychotiques impliqués

Il a été démontré que le SMN peut survenir à la fois avec des antipsychotiques de première comme de deuxième génération, et plus particulièrement avec les antipsychotiques de première génération suivants : Flupentixol, HAL, Fluphénazine, Thioridazine, CPZ, Trifluopérazine, LOX, Périciazine, Méthotriméprazine, Prochlorpérazine et Zuclopenthixol, ainsi qu'avec CLO, OLA, RIS, QUE, ARI, PALI, ASE et ZIP(238). Une autre étude affirme que les SMN associés à la prise d'antipsychotiques de première génération sont plus fréquents, plus graves, de durée et de mortalité plus importante par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération, et la Clozapine est la molécule qui induirait le plus de risque(239).

Les cliniciens doivent savoir que le SMN est retrouvé avec presque tous les antipsychotiques, y compris ceux les plus récemment commercialisés. Apparemment moins sévère que le SMN induit par des antipsychotiques plus anciens, le SMN induit par les antipsychotiques de deuxième génération est un risque à prendre en compte par les cliniciens et les signes évocateurs sont à surveiller lors de l'instauration de traitement.

3.23 Mortalité

L'impact de la prise d'antipsychotiques sur le long terme sur la durée de vie a récemment reçu un grand intérêt notamment parce que la mortalité des sujets atteints de schizophrénie est nettement supérieure à la population générale.

Ainsi, une revue a évalué, via 12 études, le lien entre l'exposition aux antipsychotiques et la mortalité chez les personnes atteintes de schizophrénie(240). Parmi les 5 études s'intéressant à l'impact de posologie des antipsychotiques sur la mortalité des patients schizophrènes, 60% ont montré un lien significatif. Parmi les 4 études s'intéressant à l'impact d'un traitement par association de plusieurs antipsychotiques, 50% ont démontré des effets négatifs sur l'espérance de vie. Certaines études ont révélé une corrélation positive entre la mortalité cardiovasculaire et la prise d'antipsychotiques. Cependant, en raison d'un temps de suivi trop court, les preuves d'effets différents sur la mortalité en faveur de la deuxième génération par rapport aux antipsychotiques de première génération ne sont pas significatives et ne

permettent pas de conclure que l'une ou l'autre des classes induit une mortalité plus importante. Cependant, l'exposition à long terme aux antipsychotiques augmente la mortalité dans la schizophrénie.

Comme nous l'avons vu précédemment, la mortalité du patient traité par antipsychotiques s'explique par d'autres facteurs associés notamment les pneumonies, les maladies cardiovasculaires, les fractures de hanche, les arythmies cardiaques et autres désordres métaboliques.

3.24 Syndromes de sevrage et de rebond

3.24.1 Définition du syndrome de sevrage

L'OMS définit le syndrome de sevrage comme un ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable(241), ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre psychologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la dépendance, sous son acceptation psychopharmacologique plus limitée. L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation.

3.24.2 Définition du phénomène de rebond

Le phénomène de rebond observé à l'arrêt d'un traitement par psychotrope se caractérise par une réapparition du symptôme initialement traité à l'origine de la prescription médicamenteuse(242) : dépression, symptomatologie positive. L'intensité du symptôme lors de la phase de rebond est supérieure au symptôme initial. Ce phénomène de rebond a initialement été décrit avec un agoniste α_2 adrénergique anti-hypertenseur qui est la Clonidine CATAPRESSAN®.

3.24.3 Clinique observée

Parmi les symptômes retrouvés lors du sevrage des psychotropes, on trouve : des troubles neurologiques avec des tremblements des extrémités, de la langue ou des paupières, des engourdissements, des paresthésies, des vertiges, des lipothymies, de l'ataxie, des crises convulsives de type grand mal ; des signes

cardiovasculaires avec une tachycardie, une hypotension orthostatique ; des troubles psycho-comportementaux avec de l'agitation psychomotrice, de l'anxiété, des crises de larmes, de l'irritabilité, de l'insomnie, de la confusion, un mode de pensée persécutoire, hallucinations ou illusions transitoires touchant tous les sens ; un syndrome pseudo-grippal avec des myalgies, des frissons, de la sédation, une rhinorrhée, de l'asthénie, des céphalées(243). En règle générale, le rebond histaminergique comprend l'anxiété, l'agitation, l'insomnie, l'agitation et le syndrome extra-pyramidal ; le rebond cholinergique est marqué par l'agitation, la confusion et le syndrome extra-pyramidal; et le rebond dopaminergique peut se manifester par une augmentation des symptômes psychotiques, de la manie, de l'agitation, de l'agressivité, de l'akathisie ou de la dyskinésie.

3.24.4 Mécanisme pharmacologique

D'un point de vue pharmacologique, les syndromes de retrait ou de rebond sont induits par l'inversion soudaine du blocage des récepteurs lorsque le médicament préalablement instauré est interrompu brutalement et que le médicament instauré après le changement est un antagoniste des récepteurs comparativement moins efficace. L'un des facteurs associés aux réactions de sevrage est la demi-vie plasmatique(244). On considère qu'il faut environ cinq demi-vies pour qu'un composé soit complètement éliminé, c'est pourquoi il est important pour les cliniciens de prendre en compte ce paramètre lors de l'arrêt d'un traitement ou d'un passage à un autre antipsychotique. Parmi les antipsychotiques, ceux possédant les demi-vies les plus courtes sont ceux à libération immédiate. Plus précisément, par demi-vie croissante, on trouve : la QUE et la ZIP avec une demi-vie de 12 heures ; l'AMI, le CLO, le HAL et le PER avec une demi-vie allant 12 à 24 heures ; la RIS, PALI et OLA avec une demi-vie allant de 20 à 36 heures. Les molécules ARI, BRE, CAR et SER ont les demi-vies les plus longues, allant de 50 à 100 heures.

Le déterminant le plus important du rebond est la durée de fixation du médicament à son récepteur dopaminergique D2 : ainsi la CLO se fixe très peu de temps à son récepteur ; l'OLA et la QUE se fixent un peu plus longtemps. L'HAL s'attache très longtemps.

En plus de ces syndromes de « rebond pharmacodynamique », un « rebond pharmacocinétique » peut survenir la dose de l'antipsychotique nouvellement instauré n'est pas adaptée ou qu'il a une demi-vie beaucoup plus longue que l'antipsychotique tout juste arrêté. Dans ce cas, le patient pourra souffrir d'un sur ou d'un sous-dosage temporaire.

3.25 La grossesse et l'allaitement

3.25.1 Utilisation des antipsychotiques pendant la grossesse

Les antipsychotiques sont couramment utilisés dans le traitement des troubles psychiatriques sévères et résistants. Une revue de la littérature s'est intéressée à la tératogénicité de ces molécules, première et deuxième génération. Les données ont recensé les résultats des recherches depuis 1950 jusqu'à Juillet 2008 avec les mots clés suivants : « grossesse », « médicaments psychotropes », « antipsychotiques typiques/ de première/ de deuxième génération » et « neuroleptiques »(245). Les résultats d'analyse montrent que les antipsychotiques de première et de deuxième génération sont associés à un risque accru de complications néo-natales. Plus précisément, les antipsychotiques de deuxième génération augmentent le risque de diabète gestationnel et augmentent le ratio taille/poids de naissance sur âge gestationnel par rapport aux antipsychotiques de première génération. On en conclut que l'instauration d'un traitement antipsychotique chez la femme enceinte doit se faire préférentiellement par antipsychotique de première génération. Lorsque la grossesse survient durant le traitement, il sera toujours préférable de garder la classe d'antipsychotique en cours d'utilisation afin de préserver la stabilité psychiatrique de la patiente.

3.25.2 Utilisation des antipsychotiques pendant l'allaitement

L'utilisation des antipsychotiques pendant l'allaitement dépend de sa capacité ou non à passer dans le lait maternel. Ainsi, une étude danoise a recensé les données de la Danish Psychiatric Society, la Danish Pediatric Society et la Danish Society of Clinical Pharmacology afin de déterminer les lignes directrices à suivre pour l'utilisation des psychotropes durant la grossesse et l'allaitement chez les personnes atteintes d'une pathologie psychiatrique lourde(246). L'étude nous donne des résultats concernant les antidépresseurs, les troubles bipolaires, l'épilepsie et la schizophrénie. Concernant la schizophrénie et les troubles bipolaires, l'OLA, la RIS, la QUE et la Clozapine peuvent être utilisées pendant l'allaitement car seul 0,2% de la dose passe dans le lait maternel. Cependant, l'utilisation de la CLO et de l'AMI doit être évitée(247). Ainsi, il est important que les professionnels de santé qui instaurent des traitements chez les femmes en âge de procréer atteintes d'une maladie psychiatrique discutent de la nécessité de médicaments psychotropes pendant la grossesse et de la manière de les administrer.

3.26 Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques

Des mesures de suivi cardiométaboliques ont été établies par l'ANSM en Mars 2010 et Octobre 2018 concernant la prise de médicaments antipsychotiques, de première comme de deuxième génération(248). En effet, ces deux types peuvent provoquer, non avec la même importance, des effets indésirables de type prise de poids et troubles des métabolismes glucidique et lipidique. Ainsi les patients sous antipsychotiques atypiques, plus particulièrement l'OLA et la Clozapine présentent un risque plus important que ceux traités par des antipsychotiques classiques.

Les mesures concernent tout d'abord la prévention. Avant l'instauration de traitement, il est recommandé de réaliser un interrogatoire mettant en lumière les facteurs de risques cardiovasculaires du patient : âge ; antécédents personnels et familiaux d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, de maladie thrombo-embolique veineuse ; traitements en cours ; habitudes alimentaires et activité physique pratiquée ; tabagisme. Sur le plan clinique, l'indice de masse corporelle (IMC) mesuré ainsi que le périmètre ombilical donnera une idée de l'éventuel surpoids du patient. Sur le plan biologique, seront mesurés les paramètres de glycémie à jeun dans la détection éventuelle d'un diabète ; le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, les triglycérides afin de déceler une éventuelle dyslipidémie.

Pendant le traitement, une surveillance du poids et de l'IMC sera à réaliser le premier mois. Au troisième mois, un bilan complet devra être réalisé. Le poids, l'IMC et le périmètre ombilical devront ensuite être contrôlés tous les trimestres. La glycémie et la pression artérielle 1 fois par an, puis un bilan lipidique devra être réalisé tous les 5 ans.

Cette surveillance variera selon les facteurs de risque trouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement, et du traitement antipsychotique choisi.

Afin de détecter toute éventuelle anomalie du durant le traitement, il faudra également faire prendre connaissance au patient des signes cliniques d'un diabète : polyurie ou augmentation du volume des urines, polydipsie ou soif intense avec augmentation d'absorption de liquide entraînant une polyurie, une perte de poids. On recommandera également des règles hygiéno-diététiques à savoir : effectuer une activité physique modérée d'au moins 30 minutes 3 fois par semaine ; avoir une alimentation riche en fibres et en légumes, éviter les graisses animales et favoriser les graisses végétales, avoir une consommation d'eau d'au moins 1,5L par jour.

Conclusion

Le diagnostic de la schizophrénie reste encore aujourd'hui purement clinique et l'étiologie exacte de la maladie reste encore inconnue. La plupart des classifications utilisées en pratique courante, comme le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) ou l'International Classification of Diseases (ICD) 4, sont basées sur la description de symptômes et confèrent au diagnostic de schizophrénie une valeur très relative. Le diagnostic génétique mené dans la schizophrénie permettra ainsi d'apporter à la prise en charge de la maladie une meilleure compréhension de l'origine des symptômes mais aussi la mise en place de stratégies de prévention les plus adaptées possibles.

Par ailleurs, les traitements pharmacologiques disponibles pour traiter les symptômes de la maladie sont peu spécifiques et entraînent de nombreux effets secondaires. Ils sont utilisés majoritairement depuis une soixantaine d'années. Ainsi, l'identification précise des causes de la maladie permettra l'élaboration de traitements ciblés sur des voies biologiques solidement documentées. En effet, le manque de succès des recherches médicamenteuses dans le cadre du traitement de la schizophrénie est dû à un manque de pertinence dans le choix des cibles médicamenteuses, ou une mauvaise prise en compte des différents sous-types de la maladie. Ces dernières années, de nombreuses recherches ont tenté de développer de nouveaux traitements, prenant en compte l'ensemble de la symptomatologie. Ainsi, le D1DAR 0100A, agoniste dopaminergique; la Bitopertine, inhibiteur de la recapture de la glycine; l'estradiol ; les acides gras oméga-3-insaturés; les anti-inflammatoires ; les antioxydants ; les antagonistes $\alpha 7$ des récepteurs nicotiques ; l'immunosuppresseur Tocilizumab se sont avérés efficaces en monothérapie comme adjuvants du traitement des troubles cognitifs associés à la schizophrénie sur des modèles animaux. Il a été ainsi prouvé chez les rats traités au phencyclidine, que l'association d'un agoniste inverse 5-HT_{2A} et d'un agoniste mGluR2 permettait de restaurer la reconnaissance visuelle de la cognition.

Nous avons également montré que le choix thérapeutique a beaucoup d'importance afin d'augmenter la tolérance, réduire les effets indésirables et diminuer les troubles cognitifs des patients. Les tendances actuelles en matière de traitement de la schizophrénie et les nouvelles approches s'intéressent à l'utilisation préférentielle des antipsychotiques atypiques par rapport aux antipsychotiques classiques ; à

l'utilisation de la Clozapine dans la schizophrénie résistante ; à l'utilisation des agonistes muscariniques dans le traitement des troubles cognitifs ; à l'utilisation des agonistes inverses de la sérotonine comme traitement adjuvant ; à l'utilisation d'une thérapie cognitivo-comportementale ou encore à la pharmacogénétique pour la mise en place d'un traitement plus adapté.

Bibliographie

1. GHT Paris. Histoire de la schizophrénie - Repères et lectures. Service Bibliothèques & Documentation GHT Paris; 2018.
2. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016.
4. Llorca P-M. La Schizophrénie. Orphanet; 2004.
5. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 22 août 2009;374(9690):635-45.
6. Peretti C-S, Martin P, Ferreri F. Schizophrénie et cognition. John Libbey Eurotext; 2004. 150 p.
7. Van der Does AJW, Van den Bosch RJ. What determines Wisconsin card sorting performance in schizophrenia? *Clin Psychol Rev*. 1 janv 1992;12(6):567-83.
8. Gold JM. Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia | *JAMA Psychiatry* | JAMA Network [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/497753>
9. Yoshida T, Suga M, Arima K, Muranaka Y, Tanaka T, Eguchi S, et al. Criterion and construct validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One*. 2011;6(5):e20469.
10. Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Falissard B. [Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)]. *L'Encephale*. déc 2008;34(6):557-62.
11. Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL. Mild Head Injury. Oxford University Press; 1989. 305 p.
12. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *Br J Psychiatry*. nov 1989;155(7):49-52.
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
14. Singh MM, Kay SR. A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*. 21 août 1975;43(2):103-13.
15. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh*. juill 2007;4(7):28-37.
16. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. oct 2013;150(1):3-10.
17. Gaebel W, Zielasek J, Cleveland H-R. Psychotic disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatry*. juin 2013;6(3):263-5.

18. Jablensky A, McNeil TF, Morgan VA. Barbara Fish and a Short History of the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 21 2017;43(6):1158-63.
19. Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry.* mars 1992;49(3):221-35.
20. McNeil TF, Fish B, Schubert EW. Prospective study of pandysmaturation and adult mental disorder in high-risk and normal-risk offspring. *J Psychiatr Res.* avr 2011;45(4):561-7.
21. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* 1983 1982;17(4):319-34.
22. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 11 févr 2016;530(7589):177-83.
23. Murray RM, Lewis SW, Reveley AM. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 4 mai 1985;1(8436):1023-6.
24. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr Bull.* 21 2017;43(6):1190-6.
25. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr.* nov 2005;2(4):282-99.
26. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* août 2007;3(4):495-500.
27. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-20.
28. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;91(4):415-33.
29. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* févr 2015;29(2):97-115.
30. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, et al. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* oct 1997;54(10):959-65.
31. Thomas EHX, Bozaoglu K, Rossell SL, Gurvich C. The influence of the glutamatergic system on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:369-87.
32. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry.* oct 2007;164(10):1593-602.
33. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1 déc 1998;44(11):1081-9.

34. Chengappa KNR, Turkin SR, DeSanti S, Bowie CR, Brar JS, Schlicht PJ, et al. A preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnosine to improve cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 2012;142(1-3):145-52.
35. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. [Could we use a serum level of glycine as a prognostic factor of its efficacy in schizophrenic patients?]. *Psychiatr Pol.* juin 2010;44(3):395-404.
36. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 14 sept 2019;21(10):100.
37. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2003;60(6):565-71.
38. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 7 nov 1997;28(1):1-38.
39. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 22 août 2009;374(9690):635-45.
40. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* janv 2005;162(1):12-24.
41. Eranti SV, MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* janv 2013;43(1):155-67.
42. Hutchinson G, Takei N, Fahy TA, Bhugra D, Gilvarry C, Moran P, et al. Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* déc 1996;169(6):776-80.
43. Boydell J, van Os J, McKenzie K, Allardyce J, Goel R, McCreadie RG, et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ.* 8 déc 2001;323(7325):1336-8.
44. Seidman LJ, Cherkerzian S, Goldstein JM, Agnew-Blais J, Tsuang MT, Buka SL. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med.* janv 2013;43(1):119-31.
45. Stilo SA, Gayer-Anderson C, Beards S, Hubbard K, Onyejiaka A, Keraite A, et al. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychol Med.* avr 2017;47(5):913-24.
46. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* oct 2005;31(4):795-9.
47. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* nov 2012;38(6):1118-23.
48. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* oct 2013;162B(7):661-70.
49. Shaw E, Woolley DW. Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide. *Science.* 20 juill 1956;124(3212):121-2.

50. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T, et al. Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry*. déc 1986;21(14):1407-14.
51. Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R, Ebdrup BH, Aggernaes B, Oranje B, et al. Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2010;67(1):9-16.
52. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry*. janv 2005;10(1):27-39.
53. Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry*. août 1983;40(8):877-83.
54. PubChem. Amphetamine [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007>
55. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Rapport européen sur les drogues 2019: tendances et évolutions. [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/820836>
56. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, et al. Pre-morbid characteristics and comorbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Med*. nov 2003;33(8):1407-14.
57. Grelotti DJ, Kanayama G, Pope HG. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: presentation of a case and review of the literature. *Am J Psychiatry*. janv 2010;167(1):17-23.
58. Peleg-Raibstein D, Yee BK, Feldon J, Hauser J. The amphetamine sensitization model of schizophrenia: relevance beyond psychotic symptoms? *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2009;206(4):603-21.
59. Callaghan RC, Cunningham JK, Allebeck P, Arenovich T, Sajeev G, Remington G, et al. Methamphetamine use and schizophrenia: a population-based cohort study in California. *Am J Psychiatry*. avr 2012;169(4):389-96.
60. McKetin R, Lubman DI, Baker AL, Dawe S, Ali RL. Dose-related psychotic symptoms in chronic methamphetamine users: evidence from a prospective longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. mars 2013;70(3):319-24.
61. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry*. sept 2005;10(9):877-83.
62. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. août 2006;189:173-9.
63. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond Engl*. 26 déc 1987;2(8574):1483-6.
64. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med*. juin 2012;42(6):1321-8.

65. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2011;117(2-3):152-7.
66. Morel BA. *Traite Des Maladies Mentales*. Nabu Press; 2014. 898 p.
67. Demily C. Schizophrénie et génétique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/schizophrénie-et-génétique>
68. Jääskeläinen E, Haapea M, Rautio N, Juola P, Penttilä M, Nordström T, et al. Twenty Years of Schizophrenia Research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A Systematic Review [Internet]. Vol. 2015, *Schizophrenia Research and Treatment*. Hindawi; 2015 [cité 9 nov 2020]. p. e524875. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/schizort/2015/524875/>
69. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2017 [cité 9 nov 2020];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00322/full>
70. Talkowski ME, Rosenfeld JA, Blumenthal I, Pillalamarri V, Chiang C, Heilbut A, et al. Sequencing Chromosomal Abnormalities Reveals Neurodevelopmental Loci that Confer Risk across Diagnostic Boundaries. *Cell*. 27 avr 2012;149(3):525-37.
71. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 24 juill 2014;511(7510):421-7.
72. Uncovering the Hidden Risk Architecture of the Schizophrenias: Confirmation in Three Independent Genome-Wide Association Studies | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2014.14040435>
73. Georgieva L, Rees E, Moran JL, Chambert KD, Milanova V, Craddock N, et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 15 déc 2014;23(24):6677-83.
74. Bassett AS, Chow EWC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 oct 1999;46(7):882-91.
75. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 1 juill 2003;73(1):34-48.
76. Gothelf D. Measuring Prodromal Symptoms in Youth With Developmental Disabilities: A Lesson From 22q11 Deletion Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 sept 2014;53:945-7.
77. Mäki P, Veijola J, Rantakallio P, Jokelainen J, Jones PB, Isohanni M. Schizophrenia in the offspring of antenatally depressed mothers: a 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res.* 1 janv 2004;66(1):79-81.
78. Xu B, Roos JL, Dexheimer P, Boone B, Plummer B, Levy S, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet.* 7 août 2011;43(9):864-8.
79. Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Boone B, Woodrick S, Sun Y, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet.* déc 2012;44(12):1365-9.
80. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. févr 2014;506(7487):179-84.

81. Fullard JF, Halene TB, Giambartolomei C, Haroutunian V, Akbarian S, Roussos P. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome. *Schizophr Res.* 1 nov 2016;177(1):115-24.
82. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* févr 2012;17(2):142-53.
83. Zhang Z-Y, Schluesener HJ. Oral Administration of Histone Deacetylase Inhibitor MS-275 Ameliorates Neuroinflammation and Cerebral Amyloidosis and Improves Behavior in a Mouse Model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 mars 2013;72(3):178-85.
84. Sakamoto K, Crowley JJ. A comprehensive review of the genetic and biological evidence supports a role for MicroRNA-137 in the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 2018;177(2):242-56.
85. Zhuo C, Hou W, Hu L, Lin C, Chen C, Lin X. Genomic Editing of Non-Coding RNA Genes with CRISPR/Cas9 Ushers in a Potential Novel Approach to Study and Treat Schizophrenia. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2017 [cité 11 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2017.00028/full>
86. Taylor JL, Debost J-CPG, Morton SU, Wigdor EM, Heyne HO, Lal D, et al. Paternal-age-related de novo mutations and risk for five disorders. *Nat Commun.* 10 juill 2019;10(1):3043.
87. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2008;65(2):146-52.
88. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* juin 2012;38(4):661-71.
89. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* mars 1999;4(2):163-72.
90. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2005;112(5):330-50.
91. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* juill 2013;39(4):740-7.
92. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
93. Piotrowski P, Gondek TM, Królicka-Dereęowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub.* juin 2017;29(2):108-20.
94. Granger B. [The discovery of haloperidol]. *L'Encephale.* févr 1999;25(1):59-66.
95. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Mol Basel Switz.* 20 août 2018;23(8).

96. VIDAL - Schizophrénie - Prise en charge [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1620/schizophrenie/prise_en_charge/
97. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115
98. Tribolet S. Guide pratique de psychiatrie. Paris: Heures de France; 2011.
99. Lambert PA, Revol L. [Psychopharmacological and clinical classification of different neuroleptic drugs. General therapeutic indications in psychoses]. *Presse Med.* 24 sept 1960;68:1509-11.
100. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Compr Psychiatry.* 1 mars 1972;13(2):123-31.
101. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3046553/>
102. VIDAL - Neuroleptiques : Classification Vidal [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:2282/n:Neuroleptiques/page:13/>
103. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence TERCIAN [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2968_tercian.pdf
104. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence LARGACTIL [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2970_largactil.pdf
105. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence NOZINAN [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2962_nozinan_.pdf
106. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence PIPORTIL [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2969_piportil.pdf
107. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence NEULEPTIL [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-2977_neuleptil.pdf
108. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence FLUANXOL [Internet]. 2017 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15421_FLUANXOL_PIS_RI_Avis2_CT15421.pdf
109. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence CLOPIXOL [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-1630_clopixol_.pdf
110. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence HALDOL [Internet]. 2010 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/haldol_-_ct-7978.pdf

111. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence SEMAP [Internet]. 2007 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3249_semap_.pdf
112. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence DIPIPERON [Internet]. 2012 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11344_DIPIPERON_07112012_AVIS_CT11344.pdf
113. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence DOGMATIL [Internet]. 2012 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-10998_DOGMATIL_07112012_AVIS_CT10998.pdf
114. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence TIAPRIDAL [Internet]. 2015 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-10949_TIAPRIDAL_PIS_RI_Avis1_CT10949.pdf
115. Schatzberg AF, Nemeroff CB, American Psychiatric Association Publishing, éditeurs. The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychopharmacology. Fifth edition. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing; 2017. 1791 p.
116. Pharmacologie ; des cibles vers l'indication thérapeutique ; cours et exercices corrigés (3e édition) - Yves Landry, Jean-Pierre Gies - Dunod - Grand format - Le Hall du Livre NANCY [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9782100706860-pharmacologie-des-cibles-vers-l-indication-therapeutique-cours-et-exercices-corriges-3e-edition-yves-landry-jean-pierre-gies/>
117. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol*. 1 févr 2004;4(1):53-7.
118. Ripoll N, Bronnec M, Bourin M. Nicotinic receptors and schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. juill 2004;20(7):1057-74.
119. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*. sept 1992;149(9):1189-94.
120. Masson E. Onde P50 dans la schizophrénie [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/64968/onde-p50-dans-la-schizophrénie>
121. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 1 mars 2010;81(5):617-22.
122. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. HYPERTHERMIE MALIGNES. 2013; Disponible sur: https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_HyperthermieMaligne.pdf
123. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence SOLIAN [Internet]. 2011 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/solian_30112011_avis_ct8948.pdf
124. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence LEPONEX [Internet]. 2011 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/leponex_30112011_avis_ct8954.pdf
125. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. LOXAPAC 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule (IM) (69485940) [Internet]. 2017 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/69485940](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/69485940)

126. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence LOXAPAC [Internet]. 2017 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15305_LOXAPAC_PIS_RI_Avis1_CT15305.pdf
127. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence ZYPREXA [Internet]. 2011 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15305_LOXAPAC_PIS_RI_Avis1_CT15305.pdf
128. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence ZYPADHERA [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15918_ZYPADHERA_PIS_EPI_Avis2_CT15918.pdf
129. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence XEROQUEL [Internet]. 2016 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15305_LOXAPAC_PIS_RI_Avis1_CT15305.pdf
130. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence ABILIFY [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14078_ABILIFY_PIC_RI_REEV_Avis2_CT14078.pdf
131. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence ABILIFY MAINTENA [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14500_ABILIFY_MAINTENA_QD_INS_Avis1_CT14500.pdf
132. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable [Internet]. 2009 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/abilify_-_ct-6282.pdf
133. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence TREVICTA [Internet]. 2016 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15341_TREVICTA_PIC_INS_Avis1_CT15341.pdf
134. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. XEPLION [Internet]. 2017 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/67215259](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/67215259)
135. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence ORAP [Internet]. 2007 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3247_orap.pdf
136. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence RISPERDAL comprimé [Internet]. 2011 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/risperdal_30112011_avis_ct9023.pdf
137. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence RISPERDAL CONSTA [Internet]. 2016 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15002_RISPERDAL-RISPERDALCONSTA_PIS_RI_Avis1_CT15002.pdf
138. Meltzer HY. New Trends in the Treatment of Schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(8):900-6.
139. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry*. févr 2007;68(2):e04.

140. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 29 mars 2008;371(9618):1085-97.
141. Gallego JA, Robinson DG, Sevy SM, Napolitano B, McCormack J, Lesser ML, et al. Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? *J Clin Psychiatry.* déc 2011;72(12):1691-6.
142. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64:393-406.
143. Meltzer HY. Attention Must Be Paid: The Association of Plasma Clozapine/NDMC Ratio With Working Memory. *Am J Psychiatry.* juin 2015;172(6):502-4.
144. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron.* 11 mars 2010;65(5):585-96.
145. Caroff SN, Davis VG, Miller DD, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* mars 2011;72(3):295-303.
146. Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr.* 2016;21(S1):13-24.
147. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W, Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* juin 2004;161(6):975-84.
148. Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, Weiner DM, van Kammen DP, Peters P, et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res.* nov 2012;141(2-3):144-52.
149. Horiguchi M, Hannaway KE, Adekun AE, Jayathilake K, Meltzer HY. Prevention of the phencyclidine-induced impairment in novel object recognition in female rats by co-administration of lurasidone or tandospirone, a 5-HT(1A) partial agonist. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2012;37(10):2175-83.
150. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L, Byrne M, Stahl D, Rocchetti M, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med.* avr 2015;45(6):1327-39.
151. Radhu N, Daskalakis ZJ, Guglietti CL, Farzan F, Barr MS, Arpin-Cribbie CA, et al. Cognitive behavioral therapy-related increases in cortical inhibition in problematic perfectionists. *Brain Stimulat.* janv 2012;5(1):44-54.
152. Nozari M, Shabani M, Hadadi M, Atapour N. Enriched environment prevents cognitive and motor deficits associated with postnatal MK-801 treatment. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2014;231(22):4361-70.
153. Light GA, Swerdlow NR. Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2015;1344:105-19.
154. Need AC, Keefe RSE, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet EJHG.* juill 2009;17(7):946-57.

155. Buchanan RW, Keefe RSE, Lieberman JA, Barch DM, Csernansky JG, Goff DC, et al. A randomized clinical trial of MK-0777 for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2011;69(5):442-9.
156. Randomized crossover study of the histamine H3 inverse agonist MK-0249 for the treatment of cognitive impairment in patients with schizophrenia. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Randomized+crossover+study+of+the+histamine+H3+inverse+agonist+MK-0249+for+the+treatment+of+cognitive+impairment+in+patients+with+schizophrenia>
157. Zhang J, Xiong B, Zhen X, Zhang A. Dopamine D1 receptor ligands: where are we now and where are we going. *Med Res Rev*. mars 2009;29(2):272-94.
158. Lovenberg TW, Brewster WK, Mottola DM, Lee RC, Riggs RM, Nichols DE, et al. Dihydropyridine, a novel selective high potency full dopamine D-1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 4 juill 1989;166(1):111-3.
159. Blanchet PJ, Fang J, Gillespie M, Sabounjian L, Locke KW, Gammans R, et al. Effects of the full dopamine D1 receptor agonist dihydropyridine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. déc 1998;21(6):339-43.
160. Rosell DR, Zaluda LC, McClure MM, Perez-Rodriguez MM, Strike KS, Barch DM, et al. Effects of the D1 dopamine receptor agonist dihydropyridine (DAR-0100A) on working memory in schizotypal personality disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2015;40(2):446-53.
161. Ko Y-H, Joe S-H, Cho W, Park J-H, Lee J-J, Jung I-K, et al. Estrogen, cognitive function and negative symptoms in female schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2006;53(4):169-75.
162. Sánchez MG, Morissette M, Di Paolo T. Oestradiol modulation of serotonin reuptake transporter and serotonin metabolism in the brain of monkeys. *J Neuroendocrinol*. juin 2013;25(6):560-9.
163. Meitzen J, Mermelstein PG. Estrogen receptors stimulate brain region specific metabotropic glutamate receptors to rapidly initiate signal transduction pathways. *J Chem Neuroanat*. déc 2011;42(4):236-41.
164. Becker JB. Oestrogen effects on dopaminergic function in striatum. *Novartis Found Symp*. 2000;230:134-45; discussion 145-154.
165. Riecher-Rössler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8:155-71.
166. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*. 5 juill 1996;20(3):247-52.
167. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull*. avr 2006;32(2):234-7.
168. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry*. juin 2015;20(6):695-702.

169. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*. juin 2014;71(6):637-46.
170. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*. 10 avr 1998;30(3):193-208.
171. Berger GE, Proffitt T-M, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. déc 2007;68(12):1867-75.
172. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2010;67(2):146-54.
173. Mahadik SP, Pillai A, Joshi S, Foster A. Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. avr 2006;18(2):119-31.
174. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res*. 31 juill 1992;587(1):130-6.
175. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 janv 1997;94(2):587-92.
176. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 juill 1995;38(1):22-33.
177. Court J, Spurdin D, Lloyd S, McKeith I, Ballard C, Cairns N, et al. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: alpha-bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*. oct 1999;73(4):1590-7.
178. Hauser TA, Kucinski A, Jordan KG, Gatto GJ, Wersinger SR, Hesse RA, et al. TC-5619: an alpha7 neuronal nicotinic receptor-selective agonist that demonstrates efficacy in animal models of the positive and negative symptoms and cognitive dysfunction of schizophrenia. *Biochem Pharmacol*. 1 oct 2009;78(7):803-12.
179. VIDAL - Tocilizumab [Internet]. 2017 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23176/tocilizumab/>
180. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. févr 2016;77(2):275-6.
181. Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. oct 2009;39(10):1607-16.
182. Mátyás F, Urbán GM, Watanabe M, Mackie K, Zimmer A, Freund TF, et al. Identification of the sites of 2-arachidonoylglycerol synthesis and action imply retrograde endocannabinoid signaling at both GABAergic and glutamatergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology*. janv 2008;54(1):95-107.

183. Barkus E, Morrison PD, Vuletic D, Dickson JC, Ell PJ, Pilowsky LS, et al. Does intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2011;25(11):1462-8.
184. Thiemann G, Di Marzo V, Molleman A, Hasenöhrl RU. The CB(1) cannabinoid receptor antagonist AM251 attenuates amphetamine-induced behavioural sensitization while causing monoamine changes in nucleus accumbens and hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav.* mai 2008;89(3):384-91.
185. Leweke FM, Koethe D, Pahlisch F, Schreiber D, Gerth CW, Nolden BM, et al. Antipsychotic Effects of Cannabidiol. *Eur Psychiatry.* janv 2009;24(S1):1-1.
186. Delay J, Deniker P, Ropert R. [Four years of experience with chlorpromazine in therapy of psychoses]. *Presse Med.* 17 mars 1956;64(22):493-6.
187. Farlow MR, Shamliyan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2017;27(3):217-31.
188. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2 juin 2012;379(9831):2063-71.
189. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:757-77.
190. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM, Malleshappa A. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents--a cross-sectional study. *J Pharm Pract.* juin 2012;25(3):368-73.
191. Zoom sur le syndrome métabolique | Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
192. Marceline YT, Issiaka S, Gilberte KC, Nadège R, Macaire OS, Arsène YA, et al. Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées: cas du Burkina-Faso. *Pan Afr Med J [Internet].* 9 déc 2014 [cité 21 nov 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407947/>
193. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* oct 2015;14(3):339-47.
194. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 14 2019;394(10202):939-51.
195. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* janv 2011;26(1):34-44.

196. Mouvements anormaux [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/mouvements-anormaux>
197. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/?term=Second-generation+antipsychotic+drugs+and+extrapyramidal+side+effects%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis+of+head-to-head+comparisons>.
198. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, Greenwald B, Delman H, Kane JM. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juill 2011;36(8):1738-46.
199. Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure*. mars 2013;22(2):141-3.
200. Witkin JM, Levant B, Zapata A, Kaminski R, Gasior M. The dopamine D3/D2 agonist (+)-PD-128,907 [(R-(+)-trans-3,4a,10b-tetrahydro-4-propyl-2H,5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol)] protects against acute and cocaine-kindled seizures in mice: further evidence for the involvement of D3 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. sept 2008;326(3):930-8.
201. Orphanet: Syndrome de Brugada [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=130&lng=FR
202. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, Penninx BWJH, Nijpels G, Stehouwer CDA, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. juin 2014;7(3):384-91.
203. Yang FD, Wang XQ, Liu XP, Zhao KX, Fu WH, Hao XR, et al. Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. juill 2011;216(1):9-16.
204. Wu C-S, Tsai Y-T, Tsai H-J. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc*. 23 févr 2015;4(2).
205. Linder JR, Sodhi SK, Haynes WG, Fiedorowicz JG. Effects of antipsychotic drugs on cardiovascular variability in participants with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. mars 2014;29(2):145-51.
206. Wassef N, Khan N, Munir S. Quetiapine-induced myocarditis presenting as acute STEMI. *BMJ Case Rep*. 9 janv 2015;2015.
207. Youssef DL, Narayanan P, Gill N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr*. avr 2016;24(2):176-80.
208. Morissette P, Hreiche R, Mallet L, Vo D, Knaus EE, Turgeon J. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2007;21(7):735-41.

209. Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2015;24(8):812-20.
210. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2015;24(12):1271-80.
211. Hung GC-L, Liu H-C, Yang S-Y, Pan C-H, Liao Y-T, Chen C-C, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(1):60-6.
212. Wang M-T, Tsai C-L, Lin CW, Yeh C-B, Wang Y-H, Lin H-L. Association Between Antipsychotic Agents and Risk of Acute Respiratory Failure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Psychiatry.* 01 2017;74(3):252-60.
213. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* juin 2016;197:259-67.
214. OMS | Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/respiratory/other/Obstructive_sleep_apnoea_syndrome/fr/
215. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf.* févr 2014;37(2):79-90.
216. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2009;29(2):141-6.
217. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* mars 2016;5:125-34.
218. Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Gaughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain.* nov 2015;156(11):2121-31.
219. Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* nov 2010;25(6):334-41.
220. Hu K-F, Chou Y-H, Wen Y-H, Hsieh K-P, Tsai J-H, Yang P, et al. Antipsychotic medications and dental caries in newly diagnosed schizophrenia: A nationwide cohort study. *Psychiatry Res.* 30 nov 2016;245:45-50.
221. Marwick KFM, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol.* oct 2012;35(5):244-53.
222. Dumortier G, Cabaret W, Stamatidis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora J-F, et al. [Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs]. *L'Encephale.* déc 2002;28(6 Pt 1):542-51.
223. Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D. Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. *Neurol Urodyn.* 2016;35(8):866-74.

224. Association Française d'Urologie. Chapitre 20 - Rétention aiguë d'urine [Internet]. 2016 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/retention-aigue-durine.html>
225. Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [Internet]. 2006 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
226. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. sept 2012;25(5):415-29.
227. Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ, Blacker D. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. *PloS One*. 2014;9(8):e105376.
228. Torstensson M, Leth-Møller K, Andersson C, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Holm EA. Danish register-based study on the association between specific antipsychotic drugs and fractures in elderly individuals. *Age Ageing*. 01 2017;46(2):258-64.
229. Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM, et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2007;27(6):662-6.
230. Grall-Bronnec M, Sauvaget A, Perrouin F, Leboucher J, Etcheverrigaray F, Challet-Bouju G, et al. Pathological Gambling Associated With Aripiprazole or Dopamine Replacement Therapy: Do Patients Share the Same Features? A Review. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2016;36(1):63-70.
231. Wu B-J, Chen H-K, Lee S-M. Do atypical antipsychotics really enhance smoking reduction more than typical ones?: the effects of antipsychotics on smoking reduction in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2013;33(3):319-28.
232. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. sept 2011;13(5-6):439-53.
233. Featherstone RE, Siegel SJ. The Role of Nicotine in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:23-78.
234. Mo PKH, Mak WWS, Chong ESK, Shen H, Cheung RYM. The prevalence and factors for cancer screening behavior among people with severe mental illness in Hong Kong. *PloS One*. 2014;9(9):e107237.
235. Guerrin B. Albert Bandura et son œuvre. *Rech Soins Infirm*. 2012;N°108(1):106.
236. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T, Mitchell AJ, Stubbs B, Neven P, et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2016;133(1):5-22.
237. Fond G, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, et al. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. *Med Hypotheses*. juill 2012;79(1):38-42.
238. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395-406.

239. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD*. mars 2015;15(1):45-62.
240. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. août 2009;113(1):1-11.
241. OMS | Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
242. Dosquet DP, Haute Autorité de Santé. Recommandations sur l'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés. 2008;12.
243. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. juin 2010;25 Suppl 2:S12-21.
244. Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*. août 2006;10(4):515-31.
245. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. mai 2010;36(3):518-44.
246. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2015;(445):1-28.
247. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1562-78.
248. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique-Point-d-Information>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : NIEDUZIAK AGATHE INE 0903 00 63 40 F

Date, heure et lieu de soutenance :
Le 12/02/2021 à 16 h 15 Amph. théâtre du salle JOURVET

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original

Signature de l'étudiant

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/01/2021

Signature :

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/01/2021

Signature :

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le 31/1/2021

Le Doyen

R. DÉCAUDIN



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : NIEDUZIAK
Prénom : AGATHE

Titre de la thèse : APPROCHE PHARMACO-THERAPEUTIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE DE L'ADULTE

Mots-clés : Schizophrénie, Théorie neurodéveloppementale, Etiologie, Facteurs génétiques, tolérance, innocuité, antipsychotiques

Résumé : La schizophrénie est une pathologie psychiatrique singulière invalidante se déclarant la plupart du temps durant l'adolescence et touchant notamment l'affect, la rendant particulièrement douloureuse pour la famille du patient diagnostiqué. Il s'agit d'une affection mystérieuse dont la symptomatologie repose notamment sur des anomalies neurobiochimiques : une hyper-dopaminergie sous-corticale, une hypo-dopaminergie pré-frontale ainsi qu'un hypofonctionnement dopaminergique ; expliquant les signes productifs, les troubles cognitifs et les signes déficitaires. Il existe également des facteurs environnementaux et génétiques favorisant, présents au stade fœtal comme à l'adolescence. Ainsi, un homme né en hiver dans un milieu socio-culturel défavorisé présenterait plus de chances de développer une schizophrénie à l'âge adulte. Sur le plan développemental, il existe une hyperactivité de l'élagage synaptique à l'adolescence, à l'origine de la « bouffée délirante » schizophrénique. Au niveau génétique, le phénotype de microdélétion 22q11.2, commun aux troubles du spectre de l'autisme, représente un modèle génétiquement homogène et développemental de la maladie. Les traitements médicamenteux disponibles à ce jour permettent de pallier une partie de la symptomatologie mais sont à l'origine d'une très mauvaise tolérance impactant la qualité de vie et la longévité du patient. De nouvelles molécules ciblant des voies biochimiques différentes sont à l'étude, comme par exemple le D1DAR 0100A, la Bitopertine, les acides gras oméga-3-insaturés, les antagonistes $\alpha 7$ des récepteurs nicotiques, leTocilizumab et ce sont se sont avérés efficaces en monothérapie comme adjuvants du traitement des troubles cognitifs associés à la schizophrénie sur des modèles animaux. Les études cliniques sont attendues.

Membres du jury :

Président :	M. Bernard GRESSIER Professeur de Pharmacologie, Université de Lille Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières
Directeur de thèse :	M. Thierry DINE Professeur de Pharmacie Clinique, Université de Lille Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Haubourdin
Membre extérieur :	Mme. Denise NOTREDAME Docteur en pharmacie, Bellaing