

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلم

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

*Mémoire pour l'obtention du titre de Docteur en
Pharmacie*

Prescriptions des neuroleptiques

Session : Juillet 2020

Présenté et soutenu par :

- Boukhari Meriem

- Cherfi Hadjira

- Draï Hadjer

Les membres du Jury :

Présidente : Dr DJILIN : Maitre assistante, service C, ESH Frans Fanon BLIDA

**Examinatrice : Dr BENBACHIR.S : Assistante chef, service C, EHS Frans Fanon
BLIDA**

**Promotrice: Pr NAMANE.L : Maitre de conférences classe A en psychiatrie, service C,
EHS FF BLIDA.**

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Nous tenons de remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que Nous remercions notre promotrice et encadreur **Pr L.NAMANE** pour sa disponibilité tout d'abord, de nous avoir accordé de son temps, de son savoir, de ses conseils, et pour son aide tout au long de ce travail.

Merci encore une fois :

A Dr N.DJILI d'avoir eu l'amabilité de présider le jury de ce travail et de l'évaluer, ainsi que pour ses conseils judicieux.

A Dr BEENBACHIR pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance ainsi que notre gratitude.

A Pr BOUGUERMOUH.Y chef de service d'unité C psychiatrie d'avoir accepté la réalisation de notre travail au niveau de ce service.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie de la faculté de médecine, Université Saad Dahleb –BLIDA.

Nous concluons par remercier toute personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Nous vous remercions tous.

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance...

Je dédie cette thèse ...

À MES CHERS PARENTS : MAMAN, Papa : aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES ET SŒURS : En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À MES CHERS PETITS NEVEUX ET NIECES : Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À MES AMIES : Meriem, Asma, Zahra, Fella, Yasmine, Kheira et Zola, des connaissances en or, merci pour votre soutien et votre encouragement et merci pour la bonne humeur, les rigolades, les soirées depuis toutes ces années. De belles amitiés sont nées et j'espère qu'elles continueront encore longtemps !

À MON TRINOME : Hadjer et Meriem merci à vous pour votre sérieux au travail et votre courage toute cette année malgré le covid19, votre amitié, votre amour merci beaucoup vous êtes mes meilleures !

À TOUS MES ENSEIGNANTS DEPUIS MES PREMIÈRES ANNÉES D'ÉTUDE

Merci d'être toujours là pour moi.

Cherfi Hadjer

Dédicace

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes chères et adorables frères «Med Assil» et «Abdellah» A mes sœurs «Imene» et «Kenza»

Pour tous ces moments vécus ensemble, et ceux que nous partagerons encore, Pour votre Amour et votre soutien, Je ne peux jamais assez-vous remercier, d'être à mes côtés. Je Vous adore.

A mon trinôme *Pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour votre amitié et pour votre soutien. Vous aurez toujours une place spéciale dans mon cœur.*

A la personne *qui a été toujours à mes côtés, m'a aidée et m'encouragée, Je te suis profondément reconnaissante pour ce que tu as fait pour moi. Une chose est sûre : je n'oublierais jamais, Merci Oussama*

Je remercie très spécialement mes chères Sarra, Dounia qui ont toujours été là pour moi.

A toute personnes qui m'ont encouragée ou aidée au long de mes études.

Boukhari Meriem

Dédicace

A la plus belle créature que dieu a créé sur cette terre

A cette source de tendresse, de patience, d'amour et de générosité

A la personne qui m'a donné la vie

*A ma chère **MAMAN** d'amour,*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse

Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide,

*A mon cher **PAPA**,*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon

Bien être. Je te dédie ce travail qui est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour Mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder

Santé et longue vie.

*A mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, mon marié **ZAKARIYA BENTAIBA** pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.*

*A ma sœur **SELMA** et mon frère **NADHIR**, vous avez toujours cru en moi et été là Pour moi ; même si je vous le dis souvent mais sachez encore une fois que je vous aime.*

*A mon cher trinôme **MERJEM & HADJIRA** et à toutes ses familles. Je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.*

Hadjer Draï

Liste des abréviations :

AA : *anti-autistique*

ACH : *acétylcholine*

ACTH: adrenocorticotrophic hormone

AD : *anti-délirant*

ADH: hormone antidiurétique

AL : *adrénolytique*

AM : *antimaniaque*

AMM : L'autorisation de mise sur le marché

AMP : L'adénosine monophosphate

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AP2G: *antipsychotique de 2^{eme} génération*

APA : L'American Psychiatric Association, *antipsychotique atypique*

APG : *les antipsychotiques de première génération*

ASG : *les antipsychotiques de seconde génération*

AT : *ataraxique*

AVC : accidents vasculaires cérébraux

CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

CI : Contre-indication

CIM : La Classification internationale des maladies

CPK : *créatine phosphokinase*

CPZ : *chlorpromazine*

CY: *cytochrome*

DCI: Les dénominations communes internationales

dopa: La 3,4-dihydroxyphénylalanine

DSM-V : Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECT : electroconvulsivothérapie

EP : *extrapyramidal*

ETP : l'Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

FSH follicule stimulating hormone

GABA : *acide γ -aminobutyrique*

HT: *hydroxytripamine*

HTA *hypertension artérielle*

IM : *intra musculaire*

IMAO : les inhibiteurs de monoamine oxydase

IMC : indice de masse corporelle

IRS : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

IV: *intra veineux*

LDL : Lipoprotéine de basse densité

LP : *libératon prolengée*

M1 : *muscarinique 1*

M3 : *muscarinique 3*

MP : La maladie de Parkinson
MSH : melanocyte- stimulating hormone
NAP : Les neuroleptiques à action prolongée
NL1G : *les neuroleptiques de 1 ere génération*
NL2G : neuroleptique de 2 eme génération
OFC : *olanzapine fluoxétine combination*
OMS : L'Organisation mondiale de la santé
PHC: Les psychoses hallucinatoires chroniques
PIF : prolactine inhibiting factor
RCP : *résumé caractéristique des produits*
SEP : syndrome extrapyramidal
SIDA: Le syndrome d'immunodéficience acquise
SNC : *système nerveux central*
SOHO : Schizophrenia Outpatient Health Outcomes
TED : Troubles envahissants du développement
TOC : Trouble obsessionnel compulsif

Listes des figures :

Figure 1 : model de Lambert et Revol.....	13
Figure 2 : Classification de Deniker et Ginestet	14
Figure 3: l'étoile de liège d'après bonbon et Al.....	15
Figure 4 : Etoile de Liège de la Chlorpromazine d'après Bobon et al.	15
Figure 5 : : Etoile de Liège de l'Halopéridol d'après Bobon et al.	15
Figure 6 : Structure générale d'une phénothiazine.....	19
Figure 7 : Structure du LARGACTIL®	20
Figure 8 : Structure du NOZINAN®.	20
Figure 9 : Structure du TERCIAN®.	21
Figure 10 : Structure du MODECATE®	21
Figure 11 : Structure du NEULEPTIL®.	21
Figure 12 : Structure du PIPORTIL®	22
Figure 13 : Structure de l'HALDOL®.	22
Figure 14 : Structure du DROLEPTAN®	23
Figure 15 : Structure de l'ORAP®.....	23
Figure 16 : Structure du SEMAP®.	23
Figure 17: Structure du DIPIPERON®.....	24
Figure 18 : Structure générale du benzamide.....	24
Figure 19 : Structure du DOGMATIL®.	24
Figure 20 : Structure du TIAPRIDAL®.....	25
Figure 21 : Structure des thioxanthènes	25
Figure 22 : Structure du FLUANXOL®	25
Figure 23 : Structure du CLOPIXOL®	26
Figure 24 : Structure des Dibenzoxazepines.	26
Figure 25 : Structure du LOXAPAC®	26
Figure 26 : schématisation des voies dopaminergique.....	27
Figure 27:la triade des symptômes de syndrome pseudo parkinsonien.	30
Figure 28 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1	32
Figure 29 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$	32
Figure 30 : structure de la clozapine	37
Figure 31 : Structure chimique de l'Olanzapine	37
Figure 32 : Structure chimique de la Quétiapine.....	38
Figure 33 : Structure chimique de la Risperidone.....	38
Figure 34 : Structure chimique de la Palipéridone.....	38
Figure 35 : Structure chimique de l'Amisulpride.....	39
Figure 36: Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine	41
Figure 37 : Le blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 au niveau mésolimbique induit des effets antiproductifs.	42
Figure 38: L'antagonisme 5-HT2A des antipsychotiques de seconde génération favorise la libération de dopamine au niveau mésocortical	42
Figure 39: Le blocage des récepteurs 5-HT2a favorise la libération de dopamine au niveau nigrostrié.....	43

Figure 40 : Structure chimique de l'aripiprazole	47
Figure 41 : Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin	48
Figure 42 : profil pharmacologique et réceptogramme de l'arépiprazol d'après stahl	49
Figure 43 : la prise en charge de la schizophrénie « VIDAL».	59
Figure 44 : Représentation des épisodes d'humeur extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques ».....	62
Figure 45 : : Représentation des troubles bipolaires de type I extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques »	62
Figure 46 : Représentation des troubles bipolaires de type II extrait de «Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques ».....	63
Figure 47 : Représentation des troubles cyclothymiques extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques ».....	63
Figure 48: Représentation des troubles bipolaires de type III et III 1/2 extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques »	64
Figure 49 : Représentation des troubles bipolaires de type IV extrait de «Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques »	64
Figure 50 : Représentation des troubles bipolaires de type V extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques »	64
Figure 51: Diagramme de la conduite à tenir face aux SEP induits par les neuroleptiques...	103

Liste des tableaux :

Tableau 1 : la classification des psychotropes selon Delay et Deniker.....	12
Tableau 2: interactions médicamenteuses des antipsychotiques.....	50
Tableau 3 : Tableau 03 : les neuroleptiques d'action prolongée	52
Tableau 4: Correspondances entre les doses d'olanzapine per os et les doses de pamoate d'olanzapine	52
Tableau 5 : présente les niveaux de preuves d'efficacité des différents antipsychotiques atypiques dans les phases du trouble bipolaire.....	66
Tableau 6: intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires.....	66
Tableau 7: AMM DES PRINCIPAUX ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN FRANCE.....	82
Tableau 8 : Liste non exhaustive des compétences nécessaires aux professionnels de santé pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient de manière multidisciplinaire	87
Tableau 9 : Guide d'entretien pour faciliter le recueil d'informations lors de l'élaboration du diagnostic éducatif : principales dimensions du diagnostic éducatif adaptées par d'Ivernois et Gagnayre (2004) d'après le modèle de Green et Kreuter.....	89
Tableau 10 : Conditions de dialogue et techniques de communication favorisant un climat de confiance entre le patient et le professionnel	90
Tableau 11 : Exemples de compétences à acquérir par le patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutique (matrice de compétences développées en 2001 par d'Ivernois et Gagnayre	91
Tableau 12 : Les quatre étapes clés de l'élaboration d'une brochure d'information pour les patients ou les usagers de santé	93
Tableau 13: les correcteurs anticholinergiques.	101
Tableau 14 : prise en charge du syndrome métabolique.	105
Tableau 15 : Traitements et effets indésirables	105
Tableau 16 : Fiche de recommandation des effets indésirables induits par les neuroleptiques	106

Sommaire :

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des tableaux

Tables des matières

Introduction.....1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Les neuroleptiques

I.1	Historique :	6
I.1.1	Thérapeutiques médicales avant les neuroleptiques :.....	6
I.1.2	La naissance des neuroleptiques :	8
I.2	Généralités sur les psychotropes :	11
I.2.1	Définition :	11
I.2.2	Classification :.....	11
I.3	Comment agissent les médicaments psychotropes :	12
I.4	Les neuroleptiques :	13
I.4.1	Définition :	13
I.4.2	Classification :.....	13
I.4.3	Pharmacocinétique :	17
I.4.4	Les antipsychotiques classiques ou de 1ère génération :	19
I.4.5	Les neuroleptiques atypiques ou de 2 ^{ème} génération :.....	36
I.4.6	Les antipsychotiques de 3ème génération :.....	46
I.4.7	Interaction médicamenteuse :	50
I.4.8	Les neuroleptiques à action prolongée :	51

Chapitre II : Prescription des neuroleptiques :

II.1	Les indications principales des neuroleptiques :	55
II.1.1	Aiguës:	55
II.1.2	Chroniques :.....	56
II.2	Les indications secondaires des neuroleptiques :	71

II.2.1	La dépression :	71
II.2.2	Troubles anxieux :.....	72
II.2.3	Trouble obsessionnel compulsif (TOC) :.....	72
II.2.4	Troubles de comportement et symptômes psychotiques chez les parkinsoniens :	73
II.2.5	La maladie d'Alzheimer :.....	74
II.2.6	Troubles envahissants du développement (TED) :	74
II.2.7	La phobie :.....	75
II.2.8	Tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette :	75
II.2.9	Toxicomanie :.....	76
II.2.10	Antipsychotiques en situation d'urgence :	76
II.3	Prescription des neuroleptiques chez les populations spécifiques :	77
II.3.1	La prescription des antipsychotiques chez le sujet âgé :.....	77
II.3.2	Prescription des neuroleptiques dans la grossesse et l'allaitement :	78
II.3.3	Prescriptions des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent :.....	81

Chapitre III : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique :

III.1	L'éducation thérapeutique :	85
III.1.1	Définition	85
III.1.2	Population bénéficiaire de l'éducation thérapeutique :	85
III.1.3	Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique	86
III.1.4	Objectifs de l'éducation thérapeutique :.....	87
III.1.5	Etapes de l'éducation thérapeutique :.....	89
III.2	Le rôle du pharmacien dans le suivi des patients sous antipsychotiques :	95
III.2.1	L'Importance du pharmacien dans l'éducation thérapeutique :.....	95
III.2.2	La communication pharmacien-patient :.....	95
III.2.3	Rôle du pharmacien clinicien dans l'éducation thérapeutique :.....	96
III.2.4	Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique : des possibilités d'actions aux contraintes de réalisation	97
III.2.5	CONCLUSION :	100
III.3	Prise en charge des effets indésirables :	100
III.3.1	Prise en charge des effets indésirables neurologiques :	100
III.3.2	Prise en charge de l'allongement du QT :	104
III.3.3	Prise en charge de syndrome métabolique :	104

PARTIE PRATIQUE

<i>IV Pratique :</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
IV.1 Introduction :	109
IV.2 Au niveau de l'hôpital Frantz fanon Blida :	109
IV.2.1 Cas cliniques :	109
IV.3 Au niveau de l'officine :	117
IV.3.1 Quelques cas de comptoirs :	117
<i>V Conclusion :</i>	<i>121</i>

Bibliographie

Références des figures

Listes des annexes

Résumé

Introduction

Introduction

Introduction :

Avant la découverte des neuroleptiques, plusieurs thérapies efficaces sont adaptées dans le traitement des psychoses, telles que la convulsivothérapie, la psychochirurgie et la grande découverte la cure insulinique ou la cure de Sakel, l'une des méthodes dites de choc, cette méthode consiste à provoquer un coma hypoglycémique par injection intraveineuse d'insuline, elle restera le traitement biologique le plus utilisé jusqu'à la découverte des neuroleptiques en 1952.

Les neuroleptiques ou antipsychotiques, représentent une classe pharmacologique dont le plus petit dénominateur commun est d'être des antagonistes des récepteurs D2. La synthèse de la chlorpromazine, dans le début des années cinquante et son utilisation en psychiatrie ont révolutionné la prise en charge des malades psychotiques et fondé la naissance de la psychopharmacologie.

Il existe environ une dizaine de classes pharmacologiques principales de neuroleptiques, selon la structure biochimique de ces molécules. Si l'on considère les effets cliniques de ces substances, on distingue des neuroleptiques de première génération, associés à des effets indésirables neurologiques, et des neuroleptiques de seconde génération, beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique.

L'objectif de cette thèse est de savoir la prescription élargie des neuroleptiques et connaître mieux la prise en charge de ses effets indésirables.

La première partie de notre travail est consacré à l'exposé théorique, se compose de trois chapitres. Le premier chapitre est basé sur la présentation des neuroleptiques, l'historique de découverte, la classification, la structure chimique, mécanisme d'action et ses effets indésirables. Les effets indésirables sont dominés par les effets neurologiques, en particulier extrapyramidaux consécutifs au blocage des récepteurs dopaminergiques des voies nigrostriées, moins fréquents cependant avec les nouvelles molécules. D'autres effets indésirables sont souvent mal acceptés et peuvent conduire à l'interruption du traitement (prise de poids, troubles de la libido). L'allongement du QTc et le risque cardiovasculaire font l'objet d'une préoccupation particulière. L'agranulocytose, induite avec une fréquence de 1 % par la clozapine, nécessite une surveillance hématologique réglementée.

Le deuxième chapitre est à la prescription des neuroleptiques. Les antipsychotiques sont prescrits pour le traitement symptomatique des psychoses de l'adulte, en particulier schizophréniques, mais la meilleure acceptabilité des nouvelles molécules permet un élargissement de leurs indications vers l'enfant (psychoses et schizophrénie infantile, autisme) et la personne âgée (agitation, agressivité, troubles psycho-comportementaux des démences), Mais ces médicaments sont aussi très couramment utilisés, hors autorisation de mise sur le marché pour l'anxiété (voir Troubles anxieux et médicaments), la dépression, le trouble de personnalité, l'hyperactivité chez l'enfant, les, le sevrage de substances, Les antipsychotiques sont aussi les médicaments de l'urgence psychiatrique.

Introduction

Dans le troisième chapitre, Pour être à même d'avoir une vision globale de la prise en charge des patients traités par neuroleptiques, nous allons aborder l'éducation thérapeutique, le rôle du pharmacien clinicien et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient sous neuroleptiques et Après avoir rappelées, dans le premier chapitre les effets indésirables des neuroleptiques, nous attacherons, dans ce chapitre la prise en charge des effets indésirables. Plusieurs stratégies existent pour diminuer les effets indésirables neurologiques des antipsychotiques soit agir directement sur le traitement antipsychotique en réduisant la dose, soit avoir recours à des correcteurs : les correcteurs anticholinergiques.

La seconde partie, la pratique devisée en deux parties. Premièrement, nous développerons quelque cas cliniques au niveau de l'hôpital Frantz Fanon à Blida, un premier cas qui souffre de schizophrénie, un deuxième cas qui souffre d'un trouble bipolaire type I, et le dernier cas qui est diagnostiqué d'un trouble lié à des traumatismes ou des facteurs de stress type trouble stress post traumatique compliqué d'état dépressif majeur , secondent , nous développerons des cas de comptoir à l'officine.

Ces chapitres nous permettons de voir c'est quoi l'intérêt de prescrire les neuroleptiques et comment vivre avec ses effets indésirables.

Partie théorique :

CHAPITRE I :
Les neuroleptiques

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

I.1 Historique :

I.1.1 Thérapeutiques médicales avant les neuroleptiques :

I.1.1.1 De l'antiquité à la fin du XVIIIème siècle :

De l'Antiquité à la fin du XVIIIème siècle, le traitement médical essentiel de la folie est basé sur Les saignées, les purges et les bains éventuellement associés aux douches.

Le recours aux méthodes évacuantes ne concerne évidemment pas les seuls aliénés d'esprit.

- ✚ Un chirurgien exécute la saignée, qui est un geste thérapeutique banal sur prescription médicale, qui avec une lancette perce une veine du bras, du pied, de la tempe et/ou du cou. L'incision est délicate, voire périlleuse, et en cas d'agitation ou d'opposition, force est de lier le malade. Parmi plusieurs théories, la plus simple est résumée dans l'axiome de Leonardo Botallo : "plus on tire de l'eau croupie d'un puits, plus il en vient de bonne ". Le sang corrompu doit donc être tiré des veines. La phlébotomie du bras est faite pour désemplir, de la temporale ou de la jugulaire, par la proximité du lieu présumé affecter, pour faire une dérivation. Quant à la saignée du pied, pour faire la révulsion, elle dégage le cerveau de la surcharge du sang qui l'oppressait, et ramène le calme dans les idées. Et pour décongestionner le pléthorique, le sang échauffé ou superflu est évacué. La saignée provoque un affaiblissement physique, de conséquence elle est efficace dans les états d'agitation. L'application de sangsues est une méthode d'évacuation sanguine plus douce.
 - ✚ Les purgatifs et les émétiques utilisés sont pour la plupart issus du monde végétal. le plus connus c'est L'ellébore. Les purges, les lavements firent partie des méthodes thérapeutiques dites évacuantes, ils servent à évacuer les humeurs accumulées dans les viscères. Les plus actifs et les plus énergiques des purgatifs sont nommés drastiques, les moins violents cathartiques. Au XVIIIème les purgatifs sont appelés émétiques qu'ils sont que des produits provoquant le vomissement et l'évacuation de l'intestin. Dans la première moitié du XIXème siècle l'indication du purgatif comme traitement de la folie est totalement abandonnée en France.
 - ✚ Les bains chauds ou tièdes sont utilisés pour leur effet sédatif, les bains froids pour leurs vertus toniques, comme les douches, qui ne deviendront un moyen disciplinaire que dans certains asiles du XIXème siècle. Des malades sont détachés de leur lit et plongés de force dans une des trois baignoires de la salle, ou placés sous les douches, ce qui consiste à recevoir sur la tête des seaux d'eau froide ou glaciale. Au début du XIXème siècle, le Traitement moral naît et se développe pendant que la théorie des humeurs et les thérapeutiques qu'elle avait inspirée sont progressivement abandonnées (tout particulièrement la saignée) [1].
- ✓ **Les premiers traitements spécifiques et efficaces 1917-1957 :**
- ✚ En 1917 Julius Wagner Von Jauregg (1857-1940) découvre sa méthode d'impaludation ou malaria thérapie Cette technique que l'on employait encore en 1965, consistait en l'inoculation du parasite (plasmodium vivax) du paludisme véhiculé par un moustique, l'anophèle femelle, provoquant une forte fièvre. C'était l'école de psychiatrie de Nancy, une école assez réputée qui avait introduit cette thérapie, d'abord dans le traitement de la

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

syphilis puis dans certaines formes de schizophrénie. Cela donnait des résultats mitigés. L'utilisation d'un tel traitement serait impensable de nos jours. Cette immense découverte lui vaudra en 1927 le prix Nobel de médecine [2].

- ✚ En 1932, la cure insulinique ou la cure de Sakel l'un des méthodes dites de choc, c'est la deuxième grande découverte dans le traitement de la schizophrénie. La cure insulinique dite cure de Sakel, du nom de son inventeur l'Autrichien Manfred Sakel (1900-1957), cette méthode consiste à provoquer un coma hypoglycémique par injection intraveineuse d'insuline. Les cures duraient de quatre à six semaines à raison de deux jours par semaine. Il y avait une salle spéciale réservée, un petit dortoir. Tout le personnel, les internes et les infirmiers étaient mobilisés pour surveiller les différents stades, de l'endormissement progressif jusqu'au réveil. La pratique a démontré tout l'intérêt thérapeutique de la méthode en un temps où n'existait aucun autre traitement biologique des troubles psychotiques. Ce qui a permis de parler de l'ouverture d'une thérapeutique nouvelle avec la cure de Sakel. Les indications classiques étaient la schizophrénie (démence précoce) et plus généralement toutes les psychoses chroniques, accessoirement certains états maniaques et mélancoliques. La cure de Sakel restera le traitement biologique le plus utilisé jusqu'à la découverte des neuroleptiques en 1952 [1].

- ✚ En 1938, la découverte de la convulsivothérapie par l'Italien Ugo Cerletti (1877-1963) qui est une méthode basée sur le déclenchement d'une crise d'épilepsie par une décharge électrique. Son compatriote Lucio Bini (1908-1964) construit le premier sismothère. Ce traitement, relativement simple à mettre en œuvre, dont les principaux inconvénients ont été réduits par l'association d'une anesthésie générale et la curarisation des patients, prend successivement le nom de sismothérapie, d'électro convulsivothérapie (E.C.T.), d'électronarcose ou d'électrostimulation corticale (E.S.C.). Il est réputé avoir transformé radicalement l'ambiance des services de psychiatrie et le destin de nombreux malades réputés incurables. La méthode garde aujourd'hui pour principale indication l'aspect psychomoteur de la dépression et moins sur l'humeur d'où parfois le risque de suicide dès la levée de l'inhibition Cette thérapeutique est encore utilisée de nos jours [1].

- ✚ En 1936, la découverte de la psychochirurgie par le neurologue portugais Egas Moniz (1874-1955), bien que les premières lobectomies à visée curative aient été en 1888 le fait du Suisse Gottlieb Burckhardt (1836-1907).
La méthode de traitement consistait en la destruction de certaines zones du cortex préfrontal par injection d'alcool ou la suppression de connections intracérébrales par section chirurgicale de fibres thalamo-frontales, dénommées lobotomie, lobectomie, leucotomie. Moniz, également inventeur de l'angiographie cérébrale, fut récompensé de ses découvertes par le prix Nobel en 1949 [1].

- ✚ En 1949, l'Australien John Cade (1912-1980) avait préconisé le carbonate de lithium dans la psychose maniaco-dépressive (aujourd'hui dénommée maladie ou trouble bipolaire).
A partir de 1954, le Danois Mogens Schou (1918-2005) entreprend la mise au point du protocole de prescription.

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

En 1963, l'Anglais Geoffrey Philip Hartigan découvre l'action prophylactique des sels de lithium dans la psychose maniaco-dépressive, une découverte partagée avec le Danois Poul Christian Baastrup.

Le premier traitement préventif de troubles mentaux était Les sels de lithium, chefs de file des thymorégulateurs (régulateurs de l'humeur aussi dénommés normothymiques) [1].

✚ En 1952, La psychopharmacologie naît par les neuropsychiatres parisiens Jean Delay (1907-1987) et Pierre Deniker (1917-1998) avec la découverte des effets antipsychotiques de la Chlorpromazine, chef de file des neuroleptiques.

Le traitement, d'un emploi bien plus aisé que les méthodes de choc, modifie plus encore que tout autre la vie des hôpitaux et celle des malades mentaux. Il renforce également la médicalisation des soins en psychiatrie. Sur le plan théorique, le fonctionnement synaptique remplace la perspective lésionnelle du début du XXème siècle (G. Lantéri-Laura) [1].

I.1.2 La naissance des neuroleptiques :

I.1.2.1 Les neuroleptiques de première génération :

I.1.2.1.1 Découverte de la Chlorpromazine : « Révolution » pharmacologique en Psychiatrie :

L'origine des neuroleptiques remontent aux travaux de Paul Ehrlich sur le bleu de méthylène, un dérivé phénothiazinique utilisé comme antipaludéen [3].

Dans les années 1930, la poursuite des recherches sur les antipaludéens, conduit à l'élaboration d'un précurseur de la phénothiazine la prométhazine douée de propriétés antihistaminiques. Par la suite, les travaux de Daniel Bovet sur la chimiothérapie antihistaminergique (élaboration du premier antihistaminique 1571 F) conduisent son collaborateur, Bernard Halpern à essayer ces médicaments chez l'homme.

En collaboration avec le laboratoire Rhône-Poulenc, Bernard Halpern décrit en 1942 les propriétés antiallergiques et sédatives des antihistaminiques chez l'homme, et notamment de la prométhazine (Phenergan®) [4]. Parallèlement, le chirurgien Henri Laborit et l'anesthésiste Huguenard utilisent dans le cadre de leur méthode de « l'anesthésie potentialisée » et de « l'hibernation artificielle » la prométhazine pour prévenir le choc opératoire.

Henri Laborit décrit alors le « désintéressement » de ses patients lors d'une anesthésie sous prométhazine. En 1950, riche de son expérience sur les antihistaminiques, le laboratoire Rhône-Poulenc et son chercheur Pierre Koetschet mettent au point une substance particulièrement efficace sur l'animal, le composé 4560 RP, baptisé chlorpromazine, afin d'être utilisé par Henri Laborit en pré-anesthésie [5]. Très vite, le chirurgien envisage son utilisation en psychiatrie, le premier neuroleptique est né.

Février-Juillet 1952, à l'Hôpital Sainte-Anne (Paris), service hospitalo-universitaire, pavillon Joffroy (service des agités Hommes de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, dont le chef de clinique est alors Pierre Deniker) [1], La chlorpromazine Largactil® est testée seule pour la première fois en psychiatrie par le Professeur Jean Delay et son assistant Pierre Deniker chez les patients atteints de psychose[6]. L'effet recherché est un

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

effet antipsychotique. Delay et Deniker décrivent alors un effet de neurolepsie des patients après administration en cures continues de chlorpromazine [7]. Cette neurolepsie se caractérise par une indifférence apparente, un retard de la réponse aux stimulations extérieures, une neutralité émotionnelle et affective, une diminution de l'initiative et des préoccupations sans altération de la conscience vigile ni des facultés intellectuelles.

Juillet 1952, Communication au Congrès de Psychiatrie et de neurologie de langue française, Luxembourg : J. Delay, P. Deniker « Le traitement par une méthode neurolytique dérivée de l'Hibernothérapie » (Paris, Masson, 1953; 497-513). A l'appui de 38 cas de psychoses traités par la cure prolongée et continue de 4560 RP, les deux auteurs en précisent les indications thérapeutiques : schizophrénie, état maniaque, confusion mentale, ainsi que les principaux effets secondaires.

Fin 1952. Commercialisation du LARGACTIL®, Le nom de ce médicament vient de sa "large action", soit liée à la difficulté de cerner ses effets spécifiques (J. Postel) ou du fait de la "largeur" (l'étendue) de ses actions pharmacodynamiques (Huguenard), soit du fait de ses effets étendus, portant sur différents symptômes : agitation, confusion mentale, idées délirantes, hallucinations, angoisse, agressivité.

Cette année 1952 est celle de la naissance de la psychopharmacologie [1].

I.1.2.1.2 Développement des autres familles des antipsychotiques typiques :

La révolution de la chlorpromazine est suivie rapidement par la commercialisation d'autres neuroleptiques.

A partir de 1954, de nombreuses nouvelles thérapeutiques issues de la famille des phénothiazines tel que la lévomépromazine (NOZINAN®) en 1957 ont fait leur apparition sur le marché des médicaments neuroleptiques jusqu'à la découverte d'une nouvelle famille chimique, les dérivés de la butyrophénone, dont le chef de file est l'halopéridol (HALDOL®) en 1959[8].

En suivant, de nouvelles familles chimiques ont été mises sur le marché, telles que les thioxanthènes avec le Zuclopenthixol (CLOPIXOL®) en 1962 [9], les benzamides avec le Sulpiride (DOGMATIL®) en 1968 [10] ou encore les oxazépines représentées par la loxapine (LOXAPAC®) en 1970 [11].

I.1.2.2 Les neuroleptiques de deuxième génération :

I.1.2.2.1 Découverte de la Clozapine :

La poursuite du développement des neuroleptiques aboutit à la commercialisation en 1971 de la clozapine (Leponex®). Ce médicament est retiré du marché en 1975 par le laboratoire Novartis® à cause de ses effets hématologiques sévères, à type d'agranulocytose. Mais en 1988, l'étude de Kane et al. Conduit à le remettre sur le marché sous surveillance hématologique, en 1989 aux Etats-Unis et en 1991 en France [12]. Cette étude révolutionne deux dogmes sur les neuroleptiques. D'abord, celui de l'équivalence en termes d'efficacité des neuroleptiques entre eux n'existe plus (l'essai clinique montre une supériorité de la clozapine). Puis, la définition de Delay et Deniker sur les effets indésirables extrapyramidaux

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

des neuroleptiques est remise en question (la clozapine posséderait un fort effet antipsychotique sans induire un parkinsonisme franc). On parle alors de neuroleptique « Atypique » pour la clozapine [13].

1.1.2.2 Développement des autres familles chimiques :

- ✚ La famille des benzamides a généré la découverte de plusieurs AP dérivés du sulpiride (Dogmatil®) en 1967 [14] et l'un des derniers fut l'amisulpride (Solian®) en 1990 par Sanofi-Aventis très largement utilisé en Europe contrairement aux Etats-Unis.
- ✚ En 1993, Johnson & Johnson commercialisa la risperidone (Risperdal®) [15], dérivé chimique des butyrophénones sur la base de la structure de l'halopéridol.
- ✚ L'olanzapine (Zyprexa®) a été développé par les laboratoires Eli Lilly en 1996 [16]. Il s'agit d'un dérivé de la structure tricyclique de la clozapine avec incorporation d'une fonction thiophène à la place d'un des cycles benzéniques, créant ainsi la famille chimique des thiénobenzodiazépines.
- ✚ En 1997, la quétiapine (Xeroquel®) est mise sur le marché par les laboratoires AstraZeneca. Similaire à la clozapine et à l'olanzapine, elle présente une structure tricyclique de la famille des thiénobenzodiazépines avec un groupement ethoxyéthanol sur le groupement pipérazine[17].
- ✚ L'aripiprazole a été introduit sur le marché en 2002 par Bristol-Myers Squibb sous le nom d'Abilify®[18]. Il dispose d'indications élargies en France, dans les épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adulte ou l'adolescent de plus de 13 ans et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.
- ✚ Le brexpiprazole ou Rixulti®, développé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, est l'un des derniers AP actuellement commercialisé depuis 2015 aux Etats-Unis, disposant d'un avis positif du « Committee for Medicinal Products for Human Use » (CHMP) à sa demande d'AMM européenne centralisée [19].

I.2 Généralités sur les psychotropes :

I.2.1 Définition :

En 1957, Delay définit les psychotropes comme : « des substances chimiques naturelles, ou artificielles, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger de la nature de cette modification ».

Ils sont des médicaments qui modifier le psychisme des individus. Ils possèdent des propriétés sédatives ou stimulantes et laissent le sujet parfaitement conscient. Ils amènent l'apaisement et atténuent certaines altérations du comportement et de l'affectivité.

I.2.2 Classification :

La classification des substances psychoactives qui a été généralement adoptée est celle de J. Delay et P. Deniker. Elle est fondée sur les effets dominants au point de vue clinique et expérimental.

I.2.2.1 Les psycholeptiques :

Ils correspondent aux psychotropes qui abaissent l'activité mentale, ils comprennent : les hypnotiques, les tranquillisants ou anxiolytiques et les neuroleptiques ou antipsychotiques.

I.2.2.2 Les psychoanaleptiques :

Ils correspondent aux excitateurs de l'activité du système nerveux et donc stimule le psychisme, Ils comprennent : les non-analeptiques ou psychostimulants et les thymoanaleptiques ou antidépresseurs.

I.2.2.3 Les psychodysleptiques :

Ils correspondent aux psychotropes qui dévient l'activité mentale et donnent des hallucinations. Ils comprennent : les hallucinogènes, les stupéfiants et les substances enivrantes.

I.2.2.4 Les psychoisoleptiques :

Ils ont été rajoutés à la classification dans les années 1970 et correspondent aux thymorégulateurs, ils stabilisent le psychisme, ils comprennent : les sels de lithium et anticonvulsivants et antipsychotiques de deuxième génération.

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Tableau 1 : la classification des psychotropes selon Delay et Deniker

Psycholeptiques		Psychoanaleptiques
Fonction noétique (vigilance)	Nooleptique les hypnotiques	Nooanaleptiques les stimulants de la vigilance
Fonction thymique (humeur)	Thymoleptiques Tranquillisants majeurs : les neuroleptiques tranquillisants mineur : les anxiolytiques	Thymoanaleptiques stimulants de l'humeur : les anxiolytiques
	Psychodysleptiques les hallucinogènes les stupéfiants les substances enivrantes	Psycho-isoletiques Les sels de lithium

I.3 Comment agissent les médicaments psychotropes :

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d'améliorer la neurotransmission.

Bien qu'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme d'action de ces médicaments, on sait identifier leurs effets et les utiliser pour soulager les troubles psychiques. On sait quel type de médicament sera efficace pour un trouble donné et quelles précautions sont à prendre avec chaque médicament. Tous les médicaments, en particulier les neuroleptiques, n'agissent pas sur les mêmes récepteurs, ce qui explique la variabilité des réponses à ces médicaments. La mise au point d'une nouvelle molécule nécessite au moins dix ans de recherches cliniques, pendant lesquelles toutes les informations sont recensées et font l'objet de nombreuses expertises et essais cliniques, avant la mise sur le marché.

Après sa commercialisation, un nouveau médicament fait l'objet d'une surveillance continue par les centres régionaux de Pharmacovigilance. Tout effet grave ou inattendu causé par un médicament doit être signalé rapidement par tout personnel soignant [20].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

I.4 Les neuroleptiques :

I.4.1 Définition :

Les neuroleptiques (du grec neuron, nerf et leptos, qui affaiblit), également appelés antipsychotiques (contre la psychose), sont des médicaments administrés dans le but de réduire ou atténuer certaines psychoses. Ils peuvent avoir diverses actions (antidélirante, antihallucinatoire, anticonfusionnelle, désinhibitrice ou sédatif) [21].

I.4.2 Classification :

I.4.2.1 Classification clinique :

I.4.2.1.1 Classification de Lambert et Revol :

En 1960, Lambert et Revol ont opposé les effets sédatifs et incisifs (ou antipsychotiques) de ces médicaments. Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (en particulier l'halopéridol).

Le terme « incisif » employé par Lambert signifie littéralement que ces médicaments sont capables de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire. Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres antipsychotiques de 1ère génération en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques. Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir leurs indications préférentielles ; elle fut à l'origine de la traditionnelle association d'un antipsychotique sédatif (lévomépromazine par exemple) à un antipsychotique incisif (halopéridol par exemple) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués [22].



Figure 1 : model de Lambert et Revol (I)

I.4.2.1.2 La classification de Deniker et Ginestet (1975) :

Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques :

- ✚ **Les sédatifs** : lévomépromazine (Nozinan®) ou chlorpromazine (Largactil®) par exemple. Les effets indésirables neurovégétatifs sont les plus fréquents. Cela fait référence à la classification de Lambert et Revol en 1960.
- ✚ **Les moyens** : propériciazine (Neuleptil®) ou thioridazine (Melleril®) par exemple. Leur action thérapeutique et leurs effets indésirables sont limités. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effets antipsychotiques.

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

- ✚ **Les polyvalents** : halopéridol (Haldol®) par exemple. Leur caractéristique est une action antipsychotique dominante. Ils ont, soit une propriété sédatrice, soit une propriété désinhibitrice plus marquée qui se rajoute à l'effet antipsychotique.
- ✚ **Les désinhibiteurs** : sulpiride (Dogmatil®) ou prochlorpérazine (Témentil®) par exemple. Les effets indésirables dominants sont les troubles hyperkinétiques [23, 24].

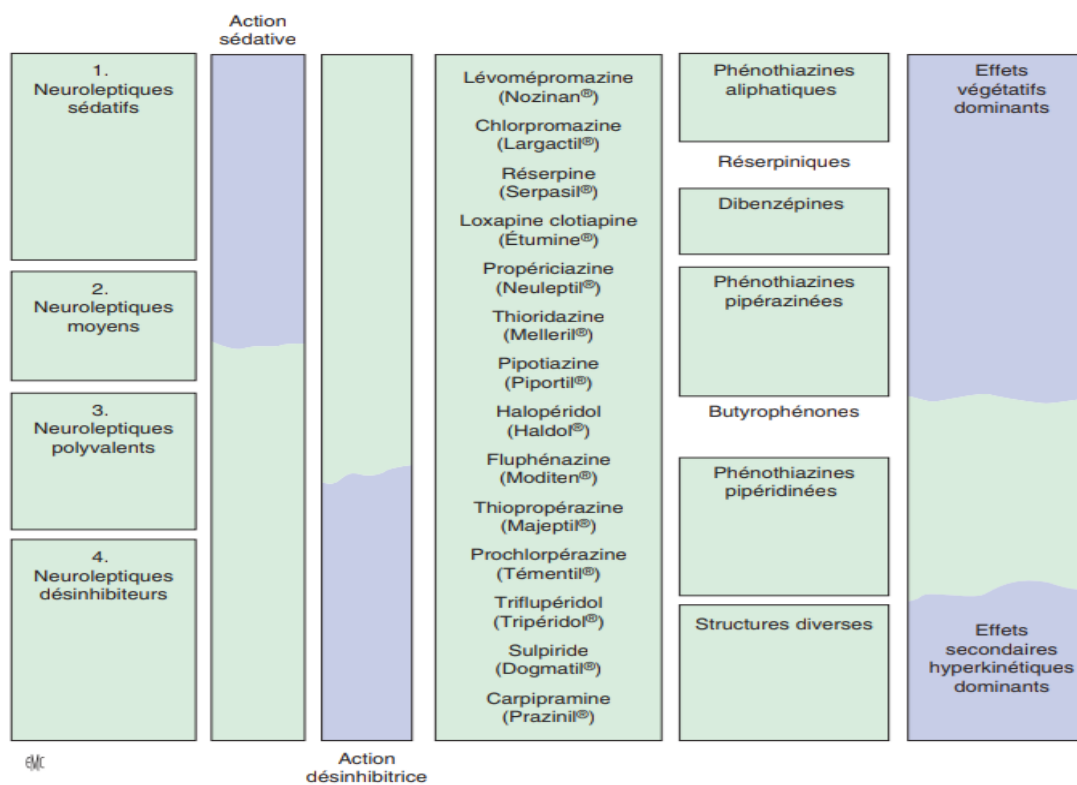


Figure 2 : Classification de Deniker et Ginestet (II)

1.4.2.1.3 L'histogramme proposé par Delay et Deniker (1961) :

En 1961, Delay et Deniker ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des antipsychotiques: sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire: hyperkinésie) [25, 26].

1.4.2.1.4 L'Etoile de Liège de Bobon et al. (1972) : [23]

Cette classification permet de quantifier les différents effets d'une molécule donnée. Six dimensions sont retrouvées sur l'Etoile de Liège : l'effet sédatif ou ataraxique (AT), antimaniaque (AM), anti-autistique (AA), anti-déirant (AD), extrapyramidal (EP) et adrénolytique (AL). Cette étoile met en lumière la puissance de chaque effet avec une échelle de 0 à 5.

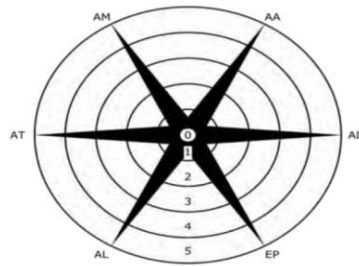


Figure 3: l'étoile de Liège d'après Bonbon et al (III).

Comme exemple, prenons les cas de la Chlorpromazine (Largactil) et l'Halopéridol (Haldol).

Nous pouvons donc observer que les deux effets majoritaires de la chlorpromazine sont la sédation et le blocage de récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, cependant l'intensité des effets est moyenne car elle est évaluée à 3 sur l'échelle. En conclusion, cette molécule est « polyvalente » avec une action faible à modérée sur les six domaines de l'Etoile de Liège.

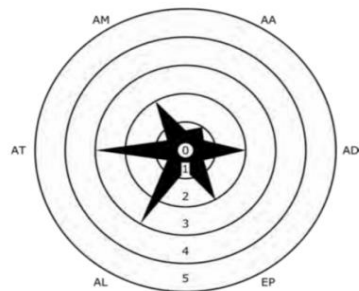


Figure 4 : Etoile de Liège de la Chlorpromazine d'après Bobon et al. (IV)

Contrairement à la Chlorpromazine, l'Halopéridol a une action préférentielle sur la manie, les délires et a comme effet indésirable plus marqué, les manifestations extrapyramidales.

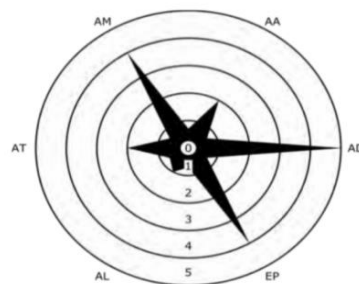


Figure 5 : Etoile de Liège de l'Halopéridol d'après Bobon et al.(V)

I.4.2.2 Classification portant sur la bipolarité des antipsychotiques en fonction de la posologie : [25, 27, 28]

L'activité thérapeutique des antipsychotiques peut être modifiée par la dose administrée. Petit et Colonna en 1978, distinguent donc :

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

- ✚ Les antipsychotiques ou neuroleptiques « **monopolaires** » toujours **sédatifs**, la sédation étant proportionnelle à la dose, à effets neurovégétatifs dominants (cyamémazine, chlorpromazine et lévomépromazine).
- ✚ Les antipsychotiques ou neuroleptiques « **bipolaires** » ayant un **effet stimulant** puis désinhibiteur à faible dose, un effet sédatif et un contrôle des symptômes positifs à plus forte dose. Ce sont les benzamides (l'amisulpride), les phénothiazines (la fluphénazine et la pipotiazine), les diphénylbutylpipéridines (le pimozide et le penfluridol).

I.4.2.3 Classification en fonction de la puissance :

A partir d'études utilisant la chlorpromazine comme comparateur, la notion d'équivalence chlorpromazine a été développée. En modulant les doses de tous les antipsychotiques de 1ère génération, on peut aboutir au même effet thérapeutique; ainsi on peut déterminer le rapport entre la dose d'un antipsychotique quelconque et la dose de chlorpromazine permettant d'aboutir à cet effet.

Par exemple, 2 mg d'halopéridol sont considérés comme équivalent à 100 mg de chlorpromazine (rapport CPZ eq d'un facteur 50).

Des équivalences existent pour tous les antipsychotiques de 1ère génération.

I.4.2.4 Classification chimique :

La structure chimique des molécules permet, quant à elle, de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

I.4.2.4.1 Neuroleptiques de première génération :

Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération :

- ✚ **Les phénothiazines** : (différentes structures tricycliques ont été obtenues par modification de la chaîne latérale).
- ✚ **Les butyrophénones** : (dont le chef de file est l'halopéridol, introduit en 1958, remarquable par son activité antihallucinatoire).
- ✚ **Les thioxanthènes** : résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines.
- ✚ **Les benzamides** : (chef de file : le sulpiride introduit en 1965, parfois considéré comme le premier atypique, bien que la thioridazine ait également un profil pharmacologique atypique).

I.4.2.4.2 Neuroleptiques de seconde génération :

Les neuroleptiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

- ✚ **Les dibenzodiazépines** et dérivés qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine et quétiapine).
- ✚ **Les benzisoxazoles** (rispéridone) (structures bicycliques).
- ✚ **Les imidazolidinones** (sertindole).

I.4.2.4.3 Neuroleptique de troisième génération :

✚ L'aripiprazol.

I.4.3 Pharmacocinétique :

Les antipsychotiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant la quantité d'antipsychotique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie [25].

I.4.3.1 Absorption :

I.4.3.1.1 Voie intramusculaire :

Le pic plasmatique est précoce et la résorption rapide, cette voie d'administration est adaptée aux interventions d'urgences. Les antipsychotiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90% alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf pour la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2h) [25, 28] [29].

I.4.3.1.2 Voie orale :

La résorption intestinale des formes orales est proportionnelle à la liposolubilité de la substance et le pic plasmatique est plus tardif et moins élevé que pour les formes injectables.

Selon les classes d'antipsychotiques la biodisponibilité et le pic plasmatique sont différents [25, 28]

I.4.3.1.2.1 Antipsychotiques de première génération :

✚ Les phénothiazines : sont liposolubles donc réabsorbées rapidement, le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70% et variable d'un sujet à l'autre du fait d'un effet de premier passage hépatique. De plus, certains aliments comme les jus de fruits, le café, le thé et le lait peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide avec les phénothiazines diminuant leur absorption. Les produits laitiers entraînent également une diminution de leur résorption par un autre mécanisme : l'alcalinisation qu'ils produisent diminue en elle-même la résorption de produits acides tels que ces médicaments.

✚ **Les butyrophénones** : sont lipophiles et subissent un effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité est supérieure à 50% et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures. L'effet alcalinisant des produits laitiers se retrouve avec les butyrophénones.

✚ **Les thioxanthènes** : l'effet de premier passage hépatique est faible mais on retrouve une faible absorption entérale qui explique la biodisponibilité de 50%.

✚ **Les benzamides** : la biodisponibilité est variable d'un composé à l'autre (de 20 à 80%) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité.

I.4.3.1.2.2 Antipsychotiques de deuxième génération :

- ✚ **Les dibenzodiazépines et dérivés :** subissent un fort effet de premier passage hépatique, de ce fait la biodisponibilité est d'environ 50 à 60% (importante variabilité inter-individuelle).
- ✚ **Les benzisoxazoles :** sont absorbés en 1 à 2h mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82% en raison d'un effet de premier passage hépatique [25, 28] [29] [30].

I.4.3.2 Distribution :

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très variable selon les molécules mais en général très élevé (90% pour le halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine) [28] [31] [32].

Les antipsychotiques passent la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma.

Les antipsychotiques ont une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus lors d'administrations chroniques et être relargués progressivement. Aussi, leur affinité importante pour les récepteurs D2 leur confère une longue durée d'action. Des métabolites de chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines de patient plusieurs mois après l'arrêt du traitement [28] [31].

I.4.3.3 Métabolisme et élimination :

La plupart des antipsychotiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les isoenzymes 1A2, 3A4, et surtout 2D6 sont impliqués dans le métabolisme des antipsychotiques. Certains isoenzymes du CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique. Ainsi, pour le CYP450-2D6 il existe 5 à 10% de Caucasiens métaboliseurs lents. L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation.

Le jus de pamplemousse, inhibiteur de CYP450-1A2 et 3A4 sera responsable d'une augmentation des taux d'antipsychotiques métabolisés par ces isoenzymes.

Le tabac, quant à lui, est inducteur de CYP450-1A2, il entraînera une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine. Il faudra employer des doses plus importantes de ces molécules chez les fumeurs.

Enfin, certains inhibiteurs de recapture de sérotonine inhibent l'isoenzyme 2D6, ce qui a pour conséquence une augmentation des taux sanguins de nombreux antipsychotiques s'ils leur sont associés.

Concernant les demi-vies, elles varient considérablement selon les produits. Les antipsychotiques, dont la demi-vie est longue, autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine). L'élimination est souvent urinaire [25] [28] [31] [33].

I.4.4 Les antipsychotiques classiques ou de 1ère génération :

I.4.4.1 Définition :

Ils ont été définis par Delay et Deniker selon les cinq critères suivants :

1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale : neutralité émotionnelle, hypokinésie, action sédatrice, action « angolytique » (action sur l'angoisse psychotique de morcellement) ;
2. Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation : action thymoleptique antimaniaque, action agressolytique ;
3. Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : anti-hallucinatoire, anti-délirante, action désinhibitrice, anti-confusionnelle ;
4. Production de syndromes extrapyramidaux, des effets endocriniens, une diminution de la libido et une action antiémétique ;
5. Effets sous-corticaux dominants : diencephalique et réticulaire.

Le critère 4 est dû au blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 au niveau de la boucle nigrostriatale produisant un syndrome parkinsonien, ainsi qu'au niveau du système hypothalamo-hypophysaire où la dopamine ne peut plus jouer son rôle de PIF à l'origine de la galactorrhée.

Le critère 5 correspond à l'action des antipsychotiques sur la formation réticulée mésencéphalique : action anti-dopaminergique sur les récepteurs du système limbique [34].

I.4.4.2 Présentation :

Dans cette section les traitements seront abordés par famille chimique. Il existe quatre classes d'antipsychotiques de première génération : les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes qui dérivent des phénothiazines et les benzamides [35] [36].

I.4.4.2.1 Les phénothiazines :

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

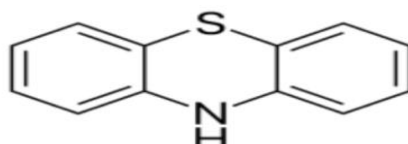


Figure 6 : Structure générale d'une phénothiazine (VI).

✓ *Phénothiazines à chaîne aliphatique.*

✚ Chlorpromazine : LARGACTIL®

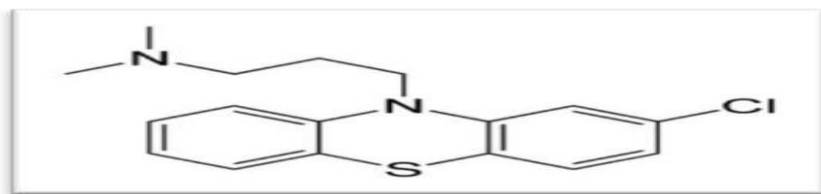


Figure 7 : Structure du LARGACTIL® (VII).

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

Formes disponibles :

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

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

✚ Lévomépromazine : NOZINAN®

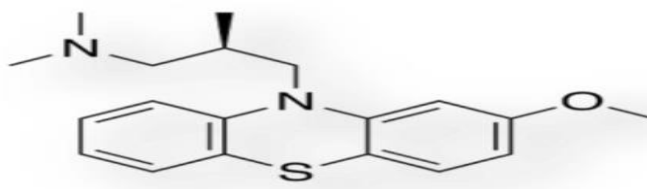


Figure 8 : Structure du NOZINAN® (VIII).

Formes disponibles :

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

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

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

+ Cyamémazine : TERCIAN®

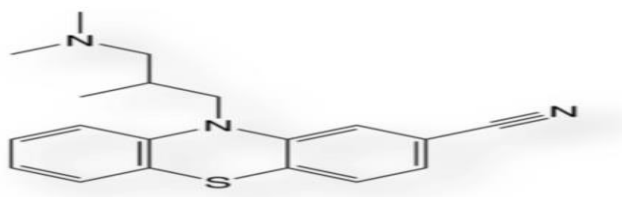


Figure 9 : Structure du TERCIAN® (IX).

Formes disponibles :

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

✓ Les phénothiazines à chaîne piperazinée :

+ Fluphénazine : MODECATE®, MODITEN®.

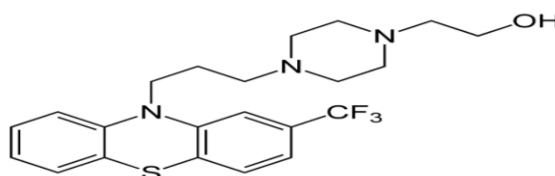


Figure 10 : Structure du MODECATE® (X).

Formes disponibles : MODECATE® :

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

✓ Les phénothiazines à chaîne piperidinée :

+ Propériciazine : NEULEPTIL®.

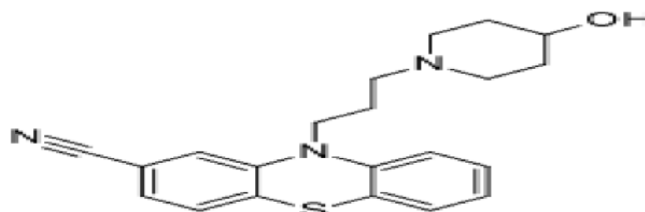


Figure 11 : Structure du NEULEPTIL® (XI).

Formes disponibles :

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

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

✚ Pipotiazine : PIPORTIL®

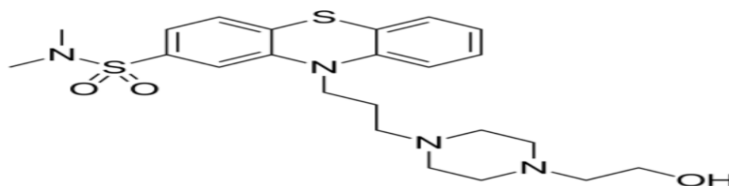


Figure 12 : Structure du PIPORTIL® (XII).

Formes disponibles :

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

1.4.4.2.2 Les butyrophénones :

✓ Les butyrophénones piperidinées :

✚ Halopéridol : HALDOL®

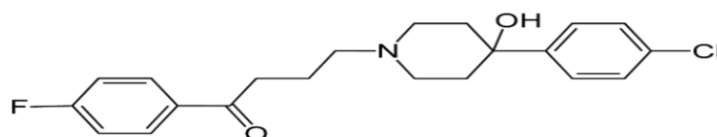


Figure 13 : Structure de l'HALDOL® (XIII).

Formes disponibles :

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

✚ HALDOL DECANOAS® : C'est une forme injectable indiquée dans le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la forme orale de l'halopéridol. La posologie est de 10 à 15 fois la dose quotidienne antérieure de l'halopéridol orale ce qui correspond à une dose de 25 à 150 mg chez la majorité des patients. Elle doit être ajustée par palier de 50 mg toutes les 4 semaines. L'injection doit être effectuée toutes les 4 semaines en alternance, dans le muscle grand fessier gauche puis dans le droit. D'un point de vue cinétique, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 4 mois.

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

✚ Dropéridol : DROLEPTAN®

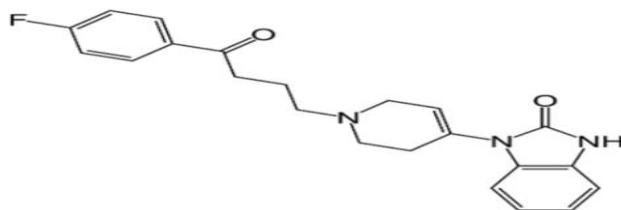


Figure 14 : Structure du DROLEPTAN® (XIV).

Formes disponibles :

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

✓ *Les diphenyl-butyl-piperidines :*

✚ Pimozide : ORAP®

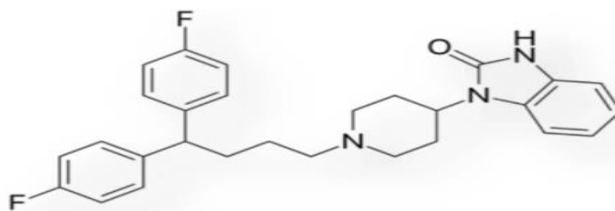


Figure 15 : Structure de l'ORAP® (XV).

Formes disponibles :

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

✚ Penfluridol : SEMAP®

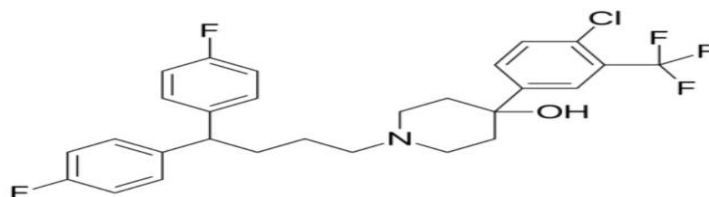


Figure 16 : Structure du SEMAP® (XVI).

Forme disponible :

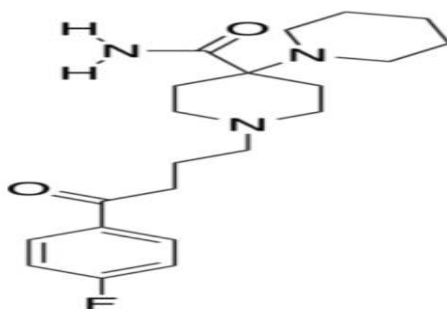
- Comprimé pelliculé 20mg.

✓ *Les butyrophénones sédatives :*

✚ Pipampérone : DIPIPERON®

Formes disponibles :

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



Formes disponibles :

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

I.4.4.2.3 Les benzamides :

Figure 17: Structure du DIPIPERON® (XVII).

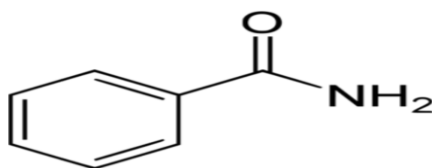


Figure 18 : Structure générale du benzamide (XVIII).

Dans cette classe on retrouve trois molécules : le sulpiride, l'amisulpride et le tiapride. Seuls le sulpiride et le tiapride, considérés comme molécules de première génération seront traités dans cette section. Les benzamides dérivent du métoclopramide : PRIMPERAN®, antiémétique apparenté aux neuroleptiques. Le sultopride a été retiré du marché en 2003. Les benzamides se caractérisent par leurs propriétés désinhibitrices et anti déficitaires à faible dose.

✚ Sulpiride : DOGMATIL®, SYNEDIL®

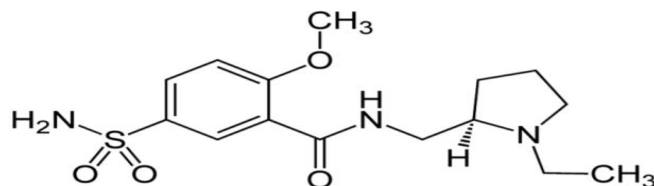


Figure 19 : Structure du DOGMATIL® (XIX).

Formes disponibles :

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

✚ Tiapride : TIAPRIDAL®

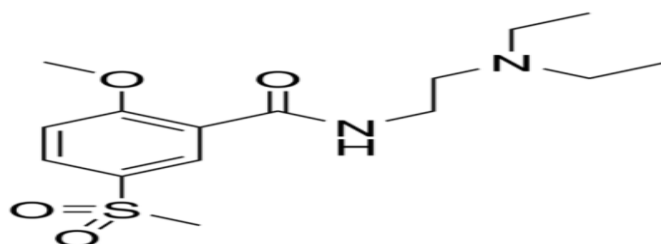


Figure 20 : Structure du TIAPRIDAL® (XX).

Formes disponibles :

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

I.4.4.2.4 Les thioxanthènes :

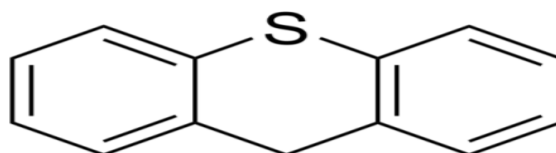


Figure 21 : Structure des thioxanthènes (XXI).

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

✚ Flupenthixol : FLUANXOL®.

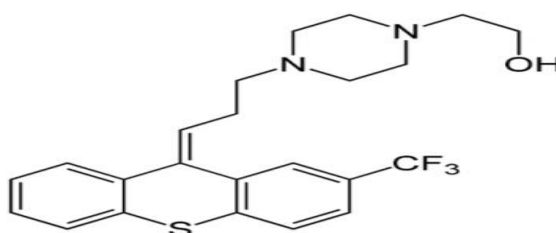


Figure 22 : Structure du FLUANXOL® (XXII).

Formes disponibles :

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

✚ Zuclopendixol : CLOPIXOL®

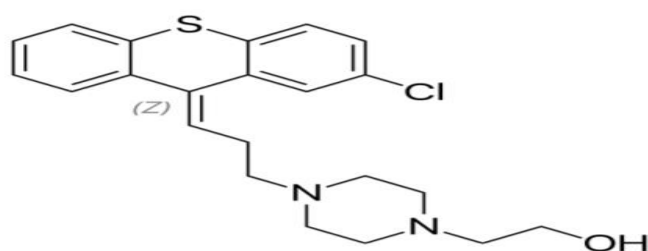


Figure 23 : Structure du CLOPIXOL® (XXIII).

Formes disponibles :

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

I.4.4.2.5 Dibenzoxazepines :

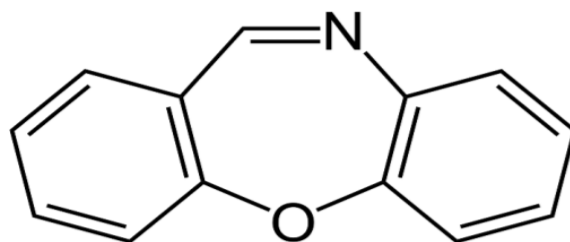


Figure 24 : Structure des Dibenzoxazepines (XXIV).

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

✚ Loxapine : LOXAPAC®

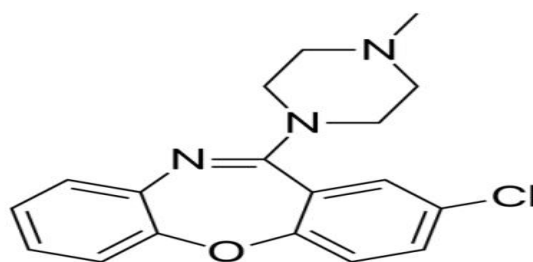


Figure 25 : Structure du LOXAPAC® (XXV).

Formes disponibles :

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

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

I.4.4.3 Rappel sur les voies dopaminergiques :

I.4.4.3.1 Les voies dopaminergiques :

Le système dopaminergique se compose de 4 voies principales :

+ La voie méso- limbique :

Implique des neurones situés dans le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale ventrale qui projettent vers des structures limbiques comme le noyau accumbens, l'amygdale et Joue un rôle dans la mémoire, les apprentissages, dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir, dans la régulation de la voie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation.

+ La voie méso-corticale :

Implique des neurones situés dans le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale ventrale qui projettent vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur ; Favorise le fonctionnement du lobe préfrontal (fonctions exécutives dont la planification des actions), joue un rôle dans le contrôle de la motricité.

+ La voie nigro-striée :

Implique des neurones qui projettent des axones de la substance noire au striatum (noyau caudé et putman).

Joue un rôle dans le contrôle de la motricité.

+ La voie tubéro-infundibulaire :

Implique des neurones de l'hypothalamus qui projettent au niveau de l'hypophyse ; Joue un rôle dans la sécrétion hormonale, en inhibant la sécrétion de prolactine [37].

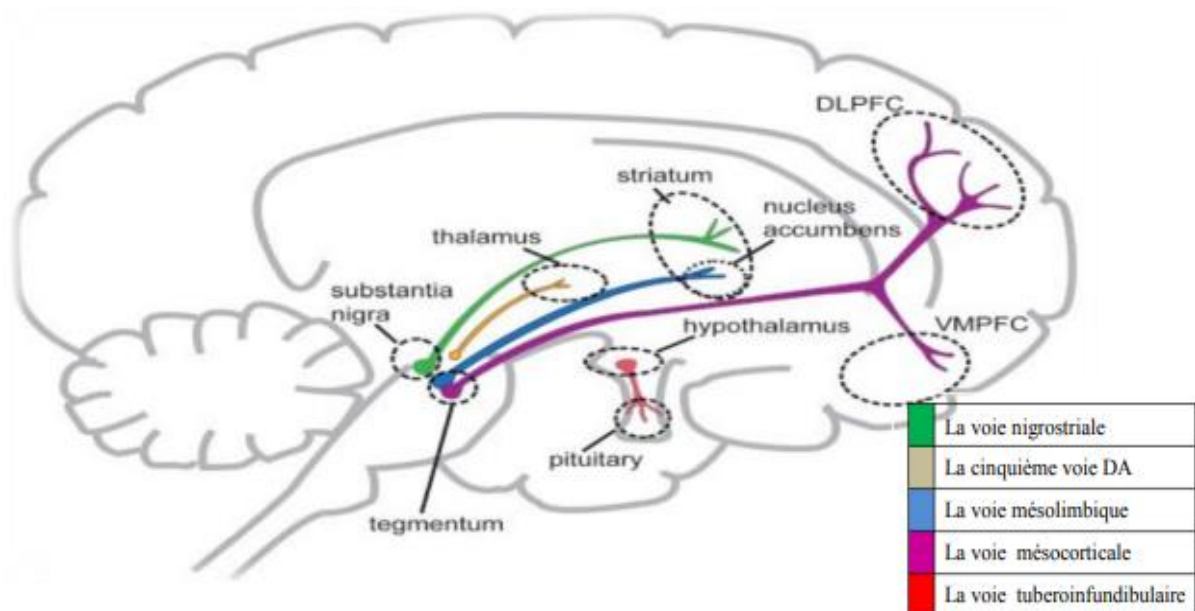


Figure 26 : schématisation des voies dopaminergique (XXVI).

I.4.4.3.2 La synapse dopaminergique :

La dopamine est une mono amine synthétisée à partir de la tyrosine, elle est stockée dans les vésicules synaptiques du neurone dopaminergique. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques :

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

- De la famille des D1 couplés à l'activation de l'adénylate cyclase comprenant les D1 et D5.
- De la famille des D2 couplés à l'inhibition de l'adénylate cyclase comprenant les D2, D3, D4.

La répartition de ces récepteurs varie en fonction de la voie dopaminergique impliquée. Certains sont post-synaptiques et entraînent une activation du neurone postsynaptique, d'autres pré-synaptiques et provoquent une rétroaction négative sur l'activité électrique du neurone pré-synaptique et sur la libération de dopamine à partir des terminaisons axonales. Le transporteur de la dopamine réabsorbe les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique vers le neurone pré-synaptique [37].

I.4.4.4 Mécanisme d'action des antipsychotiques typiques :

I.4.4.4.1 Sur les différentes voies dopaminergiques :

Les antipsychotiques classiques ont la propriété commune de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2; cette action antagoniste s'exerce par l'intermédiaire de quatre voies dopaminergiques. Comme nous l'avons évoqué dans la première partie de notre discours, les quatre voies dopaminergiques de la schizophrénie sont :

- + La voie méso- limbique
- + La voie méso-corticale
- + La voie nigro-striée
- + La voie tubéro-infundibulaire

C'est en cela que repose l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques mais aussi de leurs effets indésirables. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral, au niveau du mésencéphale, et accessoirement dans l'hypothalamus [25] [32] [33].

I.4.4.4.2 Sur les systèmes non dopaminergiques :

Les antipsychotiques ont des propriétés pharmacologiques autres que le seul antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2. Le réceptogramme est propre à chaque médicament.

✓ Récepteurs cholinergiques

La capacité de bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques (M1, M3) s'exerce au niveau périphérique à l'origine d'effets indésirables tels que la bouche sèche, des troubles de l'accommodation, la constipation et une rétention urinaire ; mais aussi au niveau central à l'origine de troubles de l'attention (cause d'une amnésie antérograde) voire une sédation. Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliqueraient les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les antipsychotiques. Ce sont les antipsychotiques de 1ère génération les moins anticholinergiques qui ont le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de syndromes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés anticholinergiques les plus puissantes [25] [31] [33].

Par ailleurs, les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Cela explique que les phénothiazines, telle que la lévomépromazine utilisée en tant qu'antipsychotique sédatif, n'entraînent pas d'effets extrapyramidaux et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques [25].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

✓ *Récepteurs histaminergiques H1 :*

Le blocage des récepteurs histaminergiques H1 entraîne une prise de poids par augmentation de l'appétit, une somnolence et une baisse de la vigilance. On recherche ce dernier effet lors d'épisodes psychotiques aigus, qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation [25] [31] [33].

✓ *Récepteurs adrénergiques $\alpha 1$:*

Le blocage des récepteurs $\alpha 1$ est responsable d'effets indésirables cardiovasculaires de type hypotension orthostatique, vertiges et somnolence ou encore des troubles sexuels tels que troubles de l'érection ou de l'éjaculation [25] [31] [33].

✓ *Récepteurs sérotoninergiques :*

Les antipsychotiques de 1ère génération se lient faiblement aux récepteurs 5-HT₂. Le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ sur celui des récepteurs D₂, selon Meltzer en 1989, est inférieur à 1 (faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ et fort taux d'occupation des récepteurs D₂).

La chlorpromazine et la thioridazine sont ceux qui ont le plus fort taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ parmi les antipsychotiques de 1ère génération [25] [32].

I.4.4.5 Effets indésirables :

I.4.4.5.1 Effets indésirables psychiques et cognitifs :

-Le blocage des récepteurs D₂ de la voie méso-limbique et méso-corticale par un médicament antipsychotique provoque l'apparition d'un état dépressif de l'humeur et une indifférence affective [38].

- La Sédation; on constate un ralentissement, une somnolence, une passivité [39]; par blocage des récepteurs histaminergiques H₁ et adrénergiques $\alpha 1$, et une réactivation anxieuse [38].

-Un syndrome confusionnel est induit plus rarement par des anticholinergiques [38].

- Au niveau de la cognition, on constate des effets néfastes sur la mémoire, l'attention et l'apprentissage sans savoir exactement si le neuroleptique conventionnel est la seule cause ou si la maladie peut elle-même agir sur ces fonctions malgré le traitement [39].

I.4.4.5.2 Effets indésirables neurologiques :

On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques d'ordre chronologique : les effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, syndrome pseudo parkinsonien et akathisie), les effets extrapyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) et les crises épileptiques [40].

I.4.4.5.2.1 Effets extrapyramidaux précoces :

Au début de traitement, pour un taux d'occupation des récepteurs D₂ supérieur à 80% au niveau de striatum, il s'installe des effets extrapyramidaux précoces qui sont induit par l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ces sites récepteurs au niveau de la voie

nigrostriée. La dopamine inhibe l'activité d'inter neurones cholinergiques de striatum, dont l'effet est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, il y'aura une disparition de cet effet lors l'utilisation d'un neuroleptique d'où l'excès de la sécrétion de l'ACH ce qui entraine une augmentation de tonus musculaire responsable des symptômes extrapyramidaux [40].

1.4.4.5.2.2 Dyskinésies aiguës:

Les dyskinésies aiguës ou dystonies aiguës se sont des manifestations très précoces des premières heures ou des premiers jours de la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®) ou d'une phénothiazine pipérazinée (comme le Stémétil ou le Témentil®) [41]. Elles se caractérisent par des spasmes musculaires intermittents touchant surtout l'extrémité céphalique (la face et le cou) : torticolis, trismus, protrusion de la langue, crise oculogyre, opistotonos; et le patient se retrouve dans des positions anormales [39].

1.4.4.5.2.3 Syndrome pseudo parkinsonien = syndrome akinéto-hypertonique :

Il se caractérise par une triade de symptômes : [39] [40] [42]

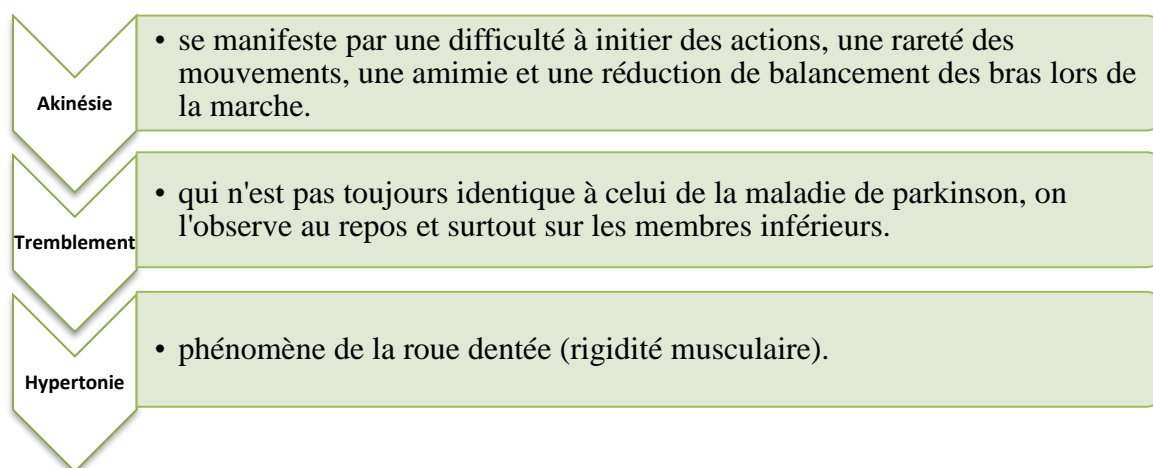


Figure 27:la triade des symptômes de syndrome pseudo parkinsonien(XXVII).

1.4.4.5.2.4 Akathisie :

C'est l'incapacité de garder une position, ce symptôme peut se traduire par une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs allant jusqu'à une expression motrice impérieuse qui peut prendre la forme d'une tasikinésie (déambulation impérieuse), d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis. Sa prévalence peut atteindre 50 % des patients traités par des neuroleptiques de première génération [40].

1.4.4.5.2.5 Effets extrapyramidaux tardifs :

✓ *Dyskinésies tardives*

Comme leur nom l'indique, elles sont observées la plupart du temps lors d'une prise au long cours et à posologie élevée d'un neuroleptique conventionnel [4]. Ce sont des dyskinésies facio-bucco-linguo-masticatrices [39], elles se caractérisent par des mouvements hyperkinétiques ou mouvements répétitifs involontaires des muscles de la bouche, du visage, du tronc et des extrémités [43]. Ces mouvements peuvent générer des troubles de la déglutition et de la respiration, ils régressent pendant les périodes de sommeil. Leur survenue

s'expliquerait par un phénomène d' "up-regulation" : le blocage de la voie nigrostriée entraînerait une surexpression des récepteurs D2 et ceux-ci seraient beaucoup plus sensibles [39]. Ces effets indésirables peuvent devenir irréversibles si les patients ne sont pas correctement suivis et si le traitement est poursuivi trop longtemps [42].

1.4.4.5.2.6 L'épilepsie :

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène du fait d'une interaction avec les voies GABAergiques [39] [40], la chlorpromazine est la molécule la plus irritable des neuroleptiques conventionnels [39]. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare en pratique [40].

1.4.4.5.3 Effets indésirables neurovégétatifs :

1.4.4.5.3.1 Effets anticholinergiques :

L'affinité des neuroleptiques classiques dont les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques aux récepteurs muscariniques M1 leur permet de construire une liaison type inhibitrice qui s'effectue à la fois sur les récepteurs centraux impliquant un phénomène de sédation, mais aussi sur les récepteurs périphériques provoquant l'apparition des effets atropiniques [39] [40].

✓ Effets anticholinergiques centraux :

Ces effets sont déterminés par l'aggravation ou la production de symptômes confusionnels ou encore des modifications de l'humeur (euphorie). On note aussi l'apparition des troubles mnésiques et attentionnels, dont on a évoqué la participation hypothétique à l'aggravation de troubles démentiels [40].

✓ Effets anticholinergiques périphériques :

Ils se caractérisent par les signes suivants : sécheresse buccale (associée à un risque accru de caries dentaires), constipation, troubles de la miction (voire rétention aiguë d'urines), tachycardie, troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen. Les antipsychotiques possédant des propriétés anticholinergiques sont donc contre indiqués chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie bénigne de la prostate [39]. Les effets anticholinergiques des phénothiazines peuvent altérer la déglutition et favoriser les fausses routes. Ils peuvent également ralentir la vidange gastrique et freiner la motilité intestinale et entraîner, de ce fait, un reflux gastro-œsophagien, une anorexie, des nausées, des vomissements, ainsi qu'une constipation [40].

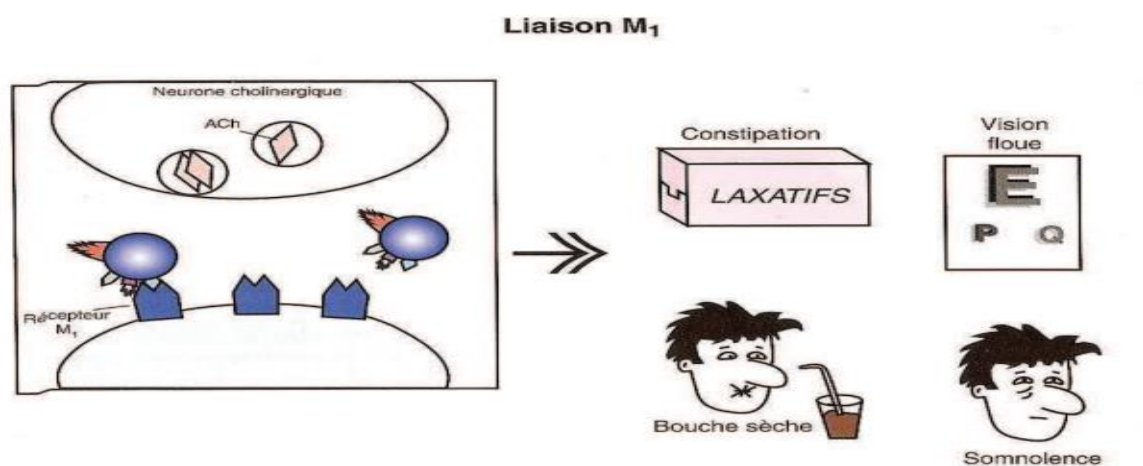


Figure 28 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1 (XXVIII)

1.4.4.5.3.2 Effets adrénolytiques :

L'activité anti alpha-1-adrénergique peut conduire à des problèmes cardiovasculaires de type hypotension orthostatique, vertiges et somnolence ou encore des troubles sexuels tels que troubles de l'érection ou de l'éjaculation. Une augmentation progressive de la posologie permet de diminuer le risque d'hypotension grâce à la tolérance qui s'instaure [39] [40].

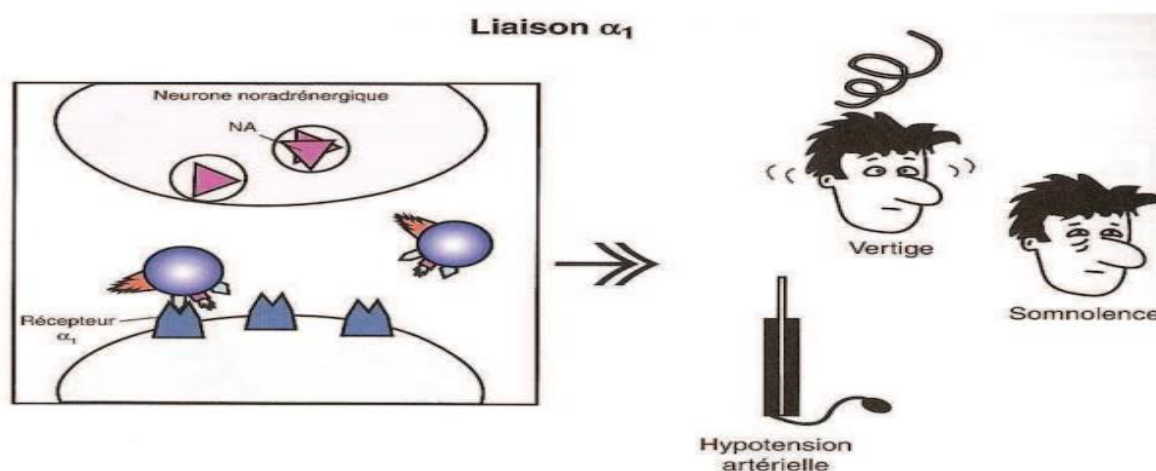


Figure 29 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs adrénérgiques α1 (XXIX)

1.4.4.5.4 Effets Indésirables Cardiaques :

1.4.4.5.4.1 Allongement de l'espace QT :

L'espace QT correspond à la dépolarisation et à la repolarisation ventriculaire. La majorité des neuroleptiques (cyamémazine, lévomépromazine, sulpiride), en bloquant le canal potassique de type hERG, entraîne un allongement du temps de repolarisation qui est un facteur de risque pour l'apparition des torsades de pointe ; cet allongement peut entraîner des complications cardiaques à type de fibrillation ventriculaire, de syncope ou la mort subite [44]. Le risque de mort subite est multiplié par 2,4 par rapport à la population générale [45].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Une valeur de l'espace QTc supérieur à 500ms (Normes : hommes < 450ms et femmes < 430ms) pourrait contre-indiquer la prescription des neuroleptiques. Le QTc est l'espace QT corrigé pour la fréquence cardiaque [46].

Il existe d'autres facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge, le sexe, l'allongement congénital du QT, l'hypokaliémie, la bradycardie et l'association avec d'autres médicaments allongeant eux-mêmes le QT comme : les antidépresseurs imipraminiques, les anti-arythmiques, les macrolides [46] [47].

1.4.4.5.5 Effets neuroendocriniens :

L'action antagoniste des neuroleptiques favorise la sécrétion de la prolactine, de MSH (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique (ADH), alors qu'elle inhibe la sécrétion d'adrenocorticotrophie hormone (ACTH), de growth hormone (GH), de thyroid stimulating hormone (TSH), de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH) [40].

✓ *Hyperprolactinémie :*

Les antipsychotiques inhibent l'antagonisme dopaminergique dans la voie tubéro-infundibulaire, ce qui provoque une hyperprolactinémie responsable d'une aménorrhée et d'une galactorrhée chez la femme mais aussi d'une gynécomastie chez l'homme. Ces effets dépendent de la molécule utilisée, de la posologie et de la durée du traitement [39].

L'hyperprolactinémie peut aussi être l'origine d'une baisse de la libido, une impuissance, des troubles de l'éjaculation : anéjaculation voire éjaculation rétrograde, anorgasmie [48].

✓ *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH):*

Ce syndrome peut entraîner une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau (asthénie, nausées, anorexie et signes d'œdème cérébral : céphalées, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, crises convulsives, voire coma) [48].

✓ *Effets thyroïdiens :*

Un tableau clinique proche de la crise thyrotoxisique et du syndrome malin des neuroleptiques a été observé lors de la prise d'halopéridol chez des patients hyperthyroïdiens. Ce tableau comprenait : fièvre, rigidité, dyspnée, dysphagie et sueurs profuses [40].

✓ *Effets hépatiques :*

Ils se caractérisent par une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolyse hépatique. Cette toxicité hépatique est impliquée le plus fréquemment par la chlorpromazine ou ses métabolites hydroxylés. Environ 1 à 2 % des patients sous chlorpromazine développent un ictère dans les cinq premières semaines du traitement, et environ 0,2 % des patients sous l'halopéridol s'exprime une toxicité hépatique [40] [48].

1.4.4.5.6 Effets Dermatologiques :

La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés [40].

1.4.4.5.7 Effets oculaires :

La prise des phénothiazines à fortes doses en particulier la thioridazine et la chlorpromazine peut engendrer des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes ; voire une cataracte [40].

1.4.4.5.8 Effets hématologiques :

La prise de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose d'environ 1 pour 10 000 et un risque de leucopénie bénigne d'environ 10%.

L'agranulocytose se produit 10 à 90 jours après l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées [48].

1.4.4.5.9 Syndrome malin des neuroleptiques :

En 1960, le Docteur Jean DELAY a été décrit pour la première fois le syndrome malin des neuroleptiques, qui est un phénomène rare avec une incidence de 0,07 à 0,15% mais il est extrêmement grave, létal dans 10 à 20% des cas notamment lorsque le diagnostic de ce syndrome n'a pas été posé et que le traitement n'a pas été mis en place. Son apparition la plupart du temps, sera pendant la première semaine de traitement et très rarement après le premier mois [39].

✚ La cause la plus probable serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux :

- ✓ Le blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques entraîne une production accrue de chaleur.
- ✓ La dysrégulation dopaminergique D1/D2.
- ✓ Les perturbations du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique dans les fibres musculaires [48].

✚ Les symptômes observés décrits dans le DSM-V sont les suivants :

- ✓ Hyperthermie maligne avec sueurs intenses provoquant une déshydratation aigue.
- ✓ Rigidité musculaire avec myoclonies, rhabdomyolyse...
- ✓ Augmentation des CPK.
- ✓ Délire, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.
- ✓ Tachycardie, tachypnée.
- ✓ Augmentation de la pression artérielle.
- ✓ Acidose métabolique.
- ✓ Insuffisance rénale.

Le mode d'administration du neuroleptique (voie parentérale), la précocité du traitement, le sexe (homme +++), l'âge (<40ans) sont des facteurs aggravants le syndrome malin où il est impératif d'arrêter le traitement antipsychotique [49].

I.4.4.6 Toxicité : [50] [51] [52]

I.4.4.6.1 Intoxication aiguë :

Les neuroleptiques sont des psychotropes utilisés dans les tentatives de suicide avec une prévalence de 5% largement dépassés par les anxiolytiques et les antidépresseurs. Les malades atteignent de psychoses étant des sujets à risque accru de conduite suicidaire, dont les jeunes adultes surtout les femmes sont les plus sensibles.

Les butyrophénones développent un tableau clinique dominé par des complications neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires ; Les Troubles neurologiques et respiratoires sont en rapport avec la dépression de SNC pouvant aller jusqu'au coma, les manifestations extrapyramidales sont fréquentes mais les convulsions sont rares. Les troubles cardiaques sont sous forme d'arythmies malignes ventriculaires et des torsades de pointes.

Alors qu'on observe avec les phénothiazines des troubles de la régulation thermique (hypo ou hyperthermie en rapport avec les effets anticholinergiques centraux), une mydriase, des troubles de la conscience allant jusqu'au coma, une dépression respiratoire qui est proportionnelle à la profondeur de l'atteinte neurologique, des manifestations extrapyramidales et des convulsions plus fréquentes qu'avec les butyrophénones.

Les complications cardiaques sont les plus marquées avec possibilité de mort subite, d'arythmie ventriculaire maligne incluant des torsades de pointes, allongement du QRS et de l'intervalle QT.

I.4.4.6.2 Intoxication chronique :

Ces intoxications sont fréquentes et particulièrement marquées avec les neuroleptiques classiques, elles correspondent à l'exacerbation des effets indésirables, surtout extrapyramidaux.

On note également des effets psychiatriques (sommolence, dépression) et des effets neurovégétatifs (hypotension orthostatique) qui peuvent survenir à n'importe quel moment d'un traitement au long cours.

Enfin, le syndrome malin des neuroleptiques.

I.4.4.7 Contre-indications des neuroleptiques de première génération

Les contre-indications des neuroleptiques sont rares; le réel problème de cette classe thérapeutique étant représenté par les indications délicates (grossesse, âge, pathologies associées, interactions médicamenteuses...)

Les contre-indications absolues sont l'hypersensibilité connue aux antipsychotiques, la molécule en cause dans des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, le phéochromocytome pour les benzamides, la maladie de Parkinson [30] [32] [53].

En cas de glaucome par fermeture de l'angle, d'obstacle uréthro-prostatique les antipsychotiques avec une forte composante anticholinergique sont contre-indiqués (phénothiazines aliphatiques, thioxanthènes) [30] [32] [55].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, et à un degré bien moindre en cas d'insuffisance rénale, il existe un risque de surdosage par défaut de catabolisme : une adaptation posologique sera nécessaire avec si besoin un espacement des prises [30] [32] [55].

En cas d'antécédents d'épilepsie, la contre-indication sera relative par abaissement du seuil épileptogène des antipsychotiques [30] [32].

En cas d'allongement de l'espace QT, les butyrophénones et le pimozide sont contre-indiqués [30].

L'association avec d'autres antipsychotiques, l'alcool et les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée sous peine d'une majoration de l'effet dépressur du système nerveux central [32] [55].

L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux est antagonisé par les antipsychotiques phénothiaziniques, d'où un risque d'hyperglycémie chez le diabétique non insulino-dépendant [55].

L'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée, l'innocuité n'est pas établie [30] [38].

I.4.5 Les neuroleptiques atypiques ou de 2^{ème} génération :

I.4.5.1 Définition :

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération, dont les chefs de file sont la rispéridone et l'olanzapine, ont un effet thérapeutique similaire aux antipsychotiques de 1^{ère} génération mais avec des effets indésirables moindres. Les effets thérapeutiques comprennent un effet antiproductif (antidélirant et antihallucino-gène), une efficacité sur les signes déficitaires plus importante que les antipsychotiques de 1^{ère} génération, un impact plutôt positif sur les fonctions cognitives [23] [27].

I.4.5.2 Présentation : [35] [36]

I.4.5.2.1 La famille des tricycliques :

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

✓ *La Clozapine :*

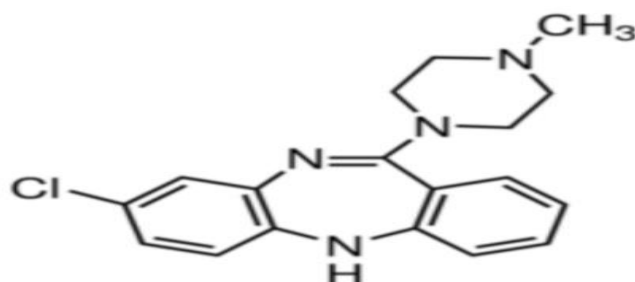


Figure 30 : structure de la clozapine (XXX).

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

Formes disponibles :

- LEPONEX® 100 mg, comprimés sécables.
 - LEPONEX® 25 mg, comprimés sécables.
- Pour ces deux spécialités il existe un générique.

1.4.5.3 Olanzapine : ZYPREXA®

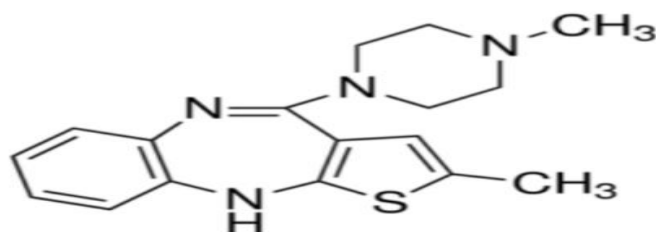


Figure 31 : Structure chimique de l'Olanzapine (XXXI).

Formes disponibles :

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

Comprimés orodispersibles : 5mg, 10mg, 15mg, 20mg. Poudre pour solution injectable : 10mg.

✓ ***ZYPADHERA® :***

C'est la forme retard de l'Olanzapine, disponible à 210mg, 300mg et 405mg. Il se présente sous forme de poudre pour solution injectable à libération prolongée. Il ne peut servir d'initiation de traitement et est indiqué dans le maintien de traitement de la schizophrénie chez les adultes préalablement stabilisés par un traitement à base d'Olanzapine par voie orale. En terme d'équivalence, un patient stabilisé avec 10mg d'Olanzapine per os par jour se verra injecter une dose de 405mg toutes les quatre semaines, un patient stabilisé avec 20mg par jour

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

recevra quant à lui une injection de 300mg de ZYPADHERA® toutes les deux semaines. L'injection se fait en intramusculaire stricte dans un établissement de santé afin de surveiller le patient durant les trois heures qui suivent l'administration pour s'assurer qu'il n'y a pas de signe de surdosage.

✓ *Quétiapine* : **XEROQUEL®**

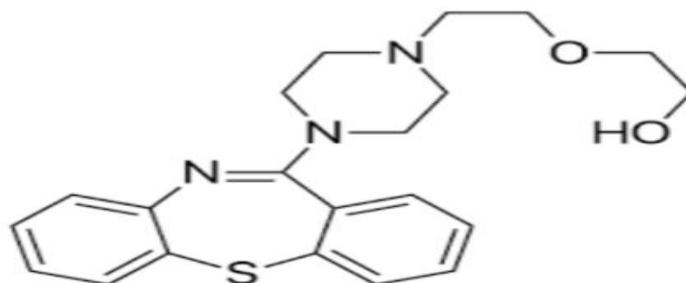


Figure 32 : Structure chimique de la Quétiapine (XXXII).

Forme disponible :

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

1.4.5.3.1 La famille des benzisoxazoles :

✓ *Risperidone* : **RISPERDAL®**

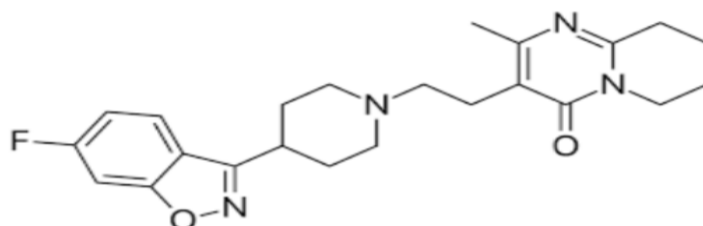


Figure 33 : Structure chimique de la Risperidone (XXXIII).

Formes disponibles :

Comprimés pelliculés : 1mg, 2mg, 4mg.

Comprimés orodispersibles : 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg. Solution buvable à 1mg/ml.

✓ *Palipéridone* : **XEPLION®, TREVICTA®**

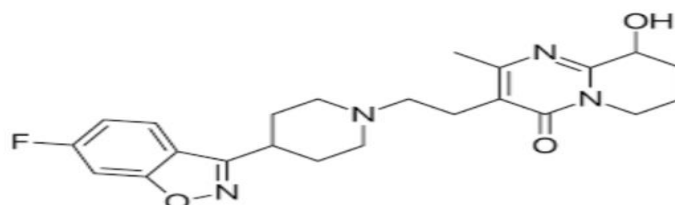


Figure 34 : Structure chimique de la Palipéridone (XXXIV).

Formes disponibles :

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

1.4.5.3.2 La famille des benzamides substitués :

✓ ***Amisulpride : SOLIAN®***

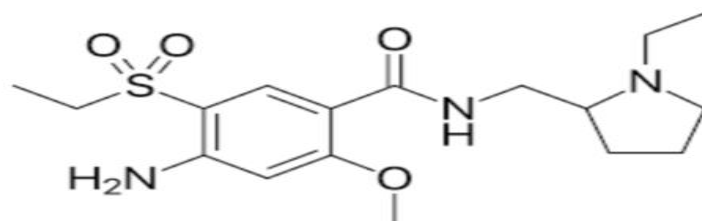


Figure 35 : Structure chimique de l'Amisulpride (XXXV).

Formes disponibles :

- Comprimés pelliculés sécables : 100mg, 200mg, 400mg.
- Solution buvable : 100mg/ml.
- Solution injectable : 200mg/4ml.

1.4.5.4 Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques :

1.4.5.4.1 Présentation

Un traitement antipsychotique optimal devait augmenter la libération de dopamine dans la voie méso-corticale (pour traiter les symptômes négatifs et cognitifs) tout en diminuant la libération de dopamine au niveau méso-limbique (pour traiter les symptômes positifs). Les antipsychotiques atypiques possèdent à la fois un antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2a} et un antagonisme dopaminergique ce qui permettrait d'éviter certains effets secondaires habituellement observés avec les antipsychotiques de 1^{ère} génération.

L'activité sérotoninergique pourrait expliquer leur efficacité sur les symptômes négatifs et affectifs et rendre compte de la réduction des effets extrapyramidaux [27] [33] [54].

Les antipsychotiques de 2^e génération sont au moins aussi efficace que ceux de 1^{ère} génération dans le traitement des symptômes positifs (délire, hallucinations..) et se distinguent de ceux-ci dans le traitement des symptômes négatifs (retrait social, émoussement affectif..) et de certains troubles cognitifs. Le fait qu'ils induisent moins d'effets indésirables neurologiques est un facteur favorisant l'observance thérapeutique et ainsi réduisant le risque de rechute.

1.4.5.4.2 Interaction sérotonine –dopamine :

Les antipsychotiques de 2^e génération ont un rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ sur celui des récepteurs D₂ supérieur à 1, car l'occupation des récepteurs 5-HT₂ est plus

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

forte (rapport de 25 pour la rispéridone, de 10 pour la ziprasidone et de 3 pour l'olanzapine) [25].

L'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ ne constitue pas un facteur suffisant pour qu'un antipsychotique soit qualifié d'atypique.

Les neurones sérotoninergiques innervent les neurones dopaminergiques soit directement par le biais des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2a} sur les neurones dopaminergiques, soit indirectement via les récepteurs 5-HT_{2a} sur les neurones GABAergiques. La fixation de sérotonine sur le récepteur 5-HT_{2a} post-synaptique freine la libération de dopamine [33].

De plus, les récepteurs 5-HT_{1a}, situés dans la région somatodendritique des neurones sérotoninergiques, sont des autorécepteurs qui inhibent la libération de sérotonine. Lorsqu'ils sont occupés, ils inhibent la libération de sérotonine et les récepteurs 5-HT_{2a} postsynaptiques ne sont plus activés. Il n'y a plus de frein à la libération de dopamine [33].

L'antagonisme 5-HT_{2a} peut entraîner une libération de dopamine dans certaines aires cérébrales ce qui expliquerait les propriétés atypiques des antipsychotiques, à savoir peu d'effets extrapyramidaux et une efficacité sur les symptômes négatifs [33].

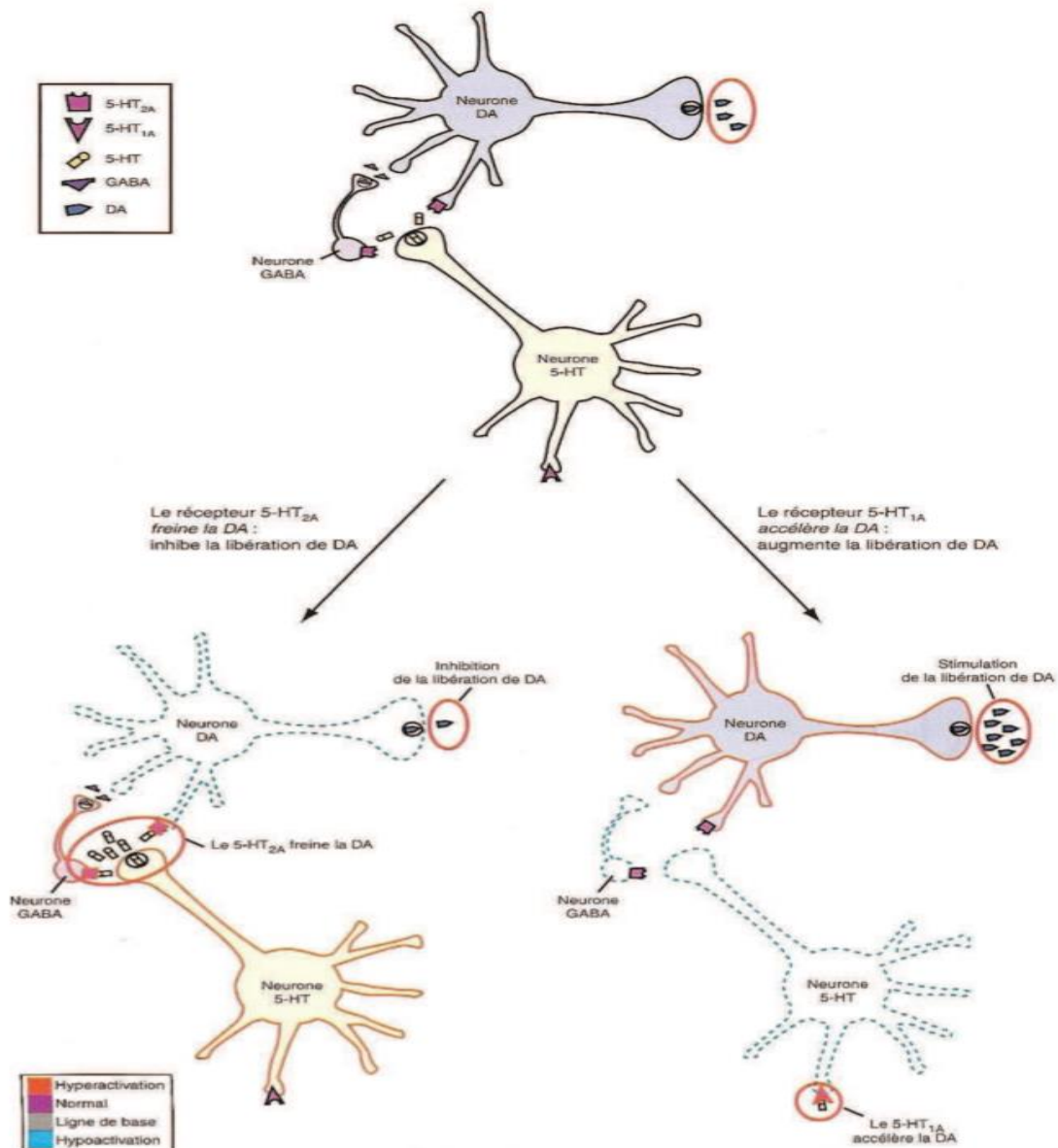


Figure 36: Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine (XXXVI).

Certains antipsychotiques de deuxième génération agissent comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, provoquant une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum améliorant les symptômes extrapyramidaux, dans l'hypophyse diminuant les risques d'hyperprolactinémie et dans le cortex préfrontal améliorant les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs [33].

1.4.5.4.3 Action au niveau des voies dopaminergiques méso limbiques :

L'hypoactivité méso-corticale induirait, par le jeu de boucles régulatrices, une hyperactivité de la transmission dopaminergique méso-limbique (neurones dopaminergiques naissant eux aussi dans le mésencéphale et qui se projette sur des structures limbiques : noyau amygdaloïdes, noyau accumbens, tubercules olfactifs...). La dopamine, stimulant des récepteurs dopaminergiques du type D₃ pourrait contribuer aux expressions déficitaires tandis

que stimulant à l'excès des récepteurs D2, serait à l'origine des signes positifs des formes productives [25] [33].

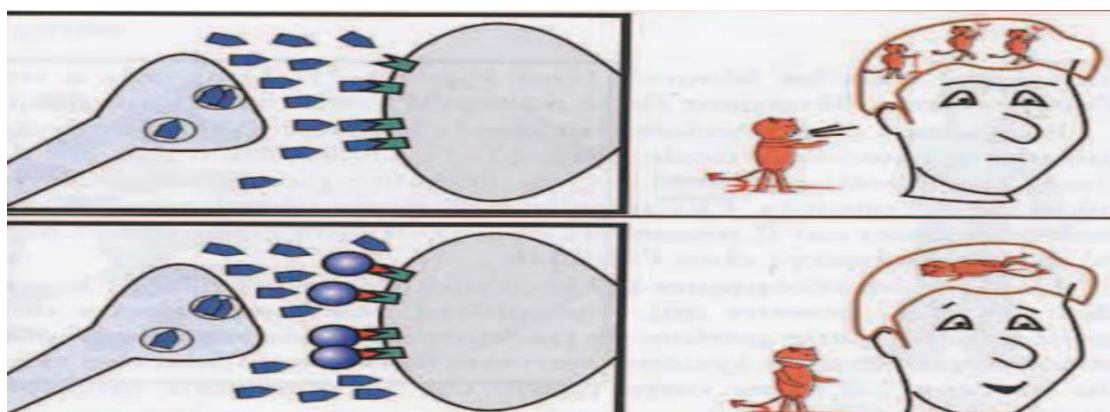


Figure 37 : Le blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 au niveau mésolimbique induit des effets antipsychotiques (XXXVII).

1.4.5.4.4 Action au niveau des voies dopaminergiques méso corticales :

Le système dopaminergique méso-cortical, dont l'activité serait déficiente chez le schizophrène, paraît également soumis à une pression sérotoninergique inhibitrice tonique, via la stimulation de récepteurs 5-HT_{2a}. Leur blocage, relançant la transmission dopaminergique corticale, développerait des effets antidéficitaires. La rispéridone, la clozapine et l'olanzapine présentent un haut degré de blocage des récepteurs 5-HT₂ [54].

Le déficit dopaminergique peut être primaire en relation avec l'hypoactivité des neurones dopaminergiques méso-corticaux, ou bien secondaire, en relation avec des concentrations élevées de sérotonine agissant sur les récepteurs 5-HT_{2a} et entraînant une inhibition de la libération de dopamine [33].

Le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} par un antipsychotique atypique induit une libération accrue de dopamine dans la synapse, dans une région où elle est hypoactive dans la schizophrénie, ce qui pourrait conduire à une amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs [25] [33].

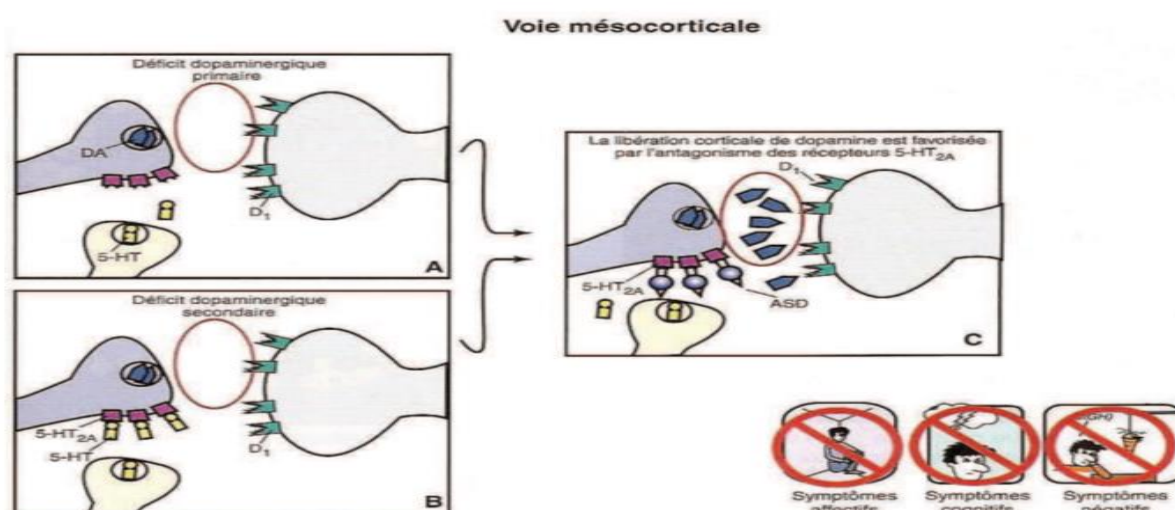


Figure 38: L'antagonisme 5-HT_{2A} des antipsychotiques de seconde génération favorise la libération de dopamine au niveau mésocortical (XXXVIII)

I.4.5.4.5 Action au niveau des voies dopaminergiques nigrostriées :

Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, pour de plus faibles concentrations que celles bloquant les récepteurs dopaminergiques D₂, permet de prévenir les troubles extrapyramidaux et pourrait avoir des effets désinhibiteurs antidéficitaires.

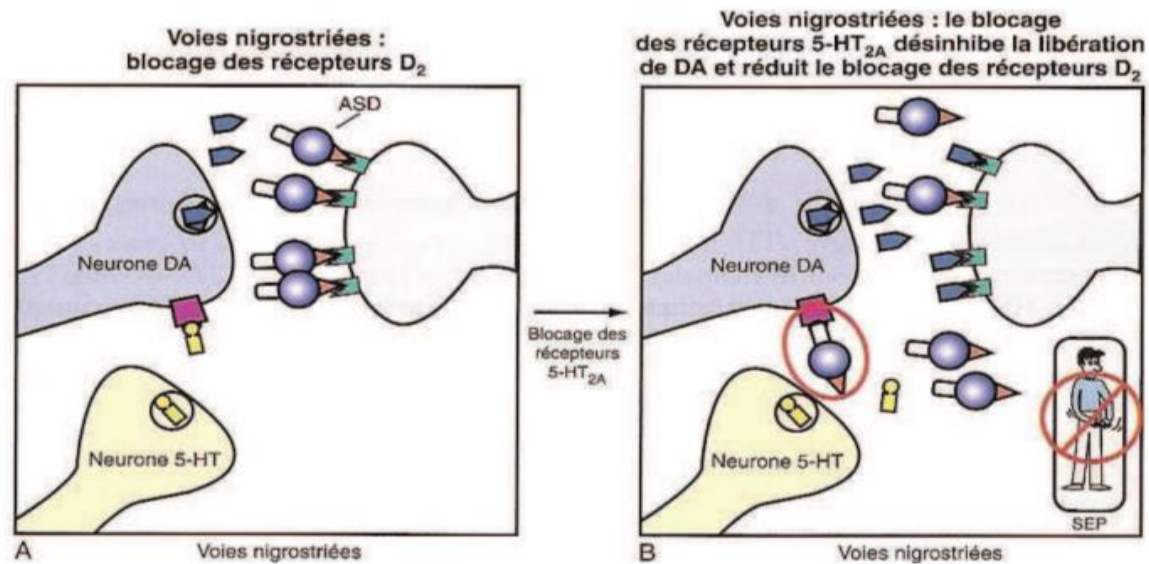


Figure 39: Le blocage des récepteurs 5-HT_{2a} favorise la libération de dopamine au niveau nigrostrié (XXXIX).

Bloquer les récepteurs 5-HT_{2a} relance donc la transmission dopaminergique striatale, assurant une concentration de dopamine plus élevée dans la synapse où elle exercera une compétition plus vive vis-à-vis du blocage par l'antipsychotique des récepteurs D₂ du striatum ; d'où une diminution des symptômes extrapyramidaux [25] [33] [55].

D'autres mécanismes correcteurs pourraient être mis en jeu, car lors d'utilisation de substances n'ayant pas d'effet antagoniste 5-HT₂, on n'observe pas toujours l'apparition de symptômes extrapyramidaux. Phénomène retrouvé par exemple avec l'amisulpride (antagoniste D₂ et D₃, se liant que très peu aux récepteurs 5-HT₂). Aussi l'occupation des récepteurs D₂ striataux à plus de 90% par l'aripiprazole n'entraîne pas d'effets extrapyramidaux, probablement du fait de son activité agoniste D₂ partielle [25].

I.4.5.4.6 Interaction sérotonine-glutamate :

A l'inverse de leur action sur la dopamine, les récepteurs 5-HT_{1a} inhibent la libération de glutamate tandis que les récepteurs 5-HT_{2a} la stimulent.

La physiopathologie des symptômes positifs est régulée au sein d'un circuit à trois neuromodulateurs : l'un utilise la sérotonine, un autre utilise la dopamine et le dernier le glutamate. Quand un antipsychotique bloque les récepteurs 5-HT_{2a}, il se produit un blocage de l'excitation sérotoninergique au niveau des cellules pyramidales corticales, libérant donc moins de glutamate, ce qui diminue l'hyperactivité dopaminergiques méso limbique en aval, permettant alors de réduire les hallucinations et autres symptômes positifs [33].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Cette propriété antagoniste 5-HT_{2a} permet d'optimiser l'efficacité du produit face aux symptômes positifs, et devrait être plus importante que l'antagonisme D₂ afin de réduire le risque d'effets indésirables dépendant de ces récepteurs [33].

I.4.5.4.7 Action au niveau des voies dopaminergiques tubéro infundibulaires

La sérotonine augmente la libération de prolactine grâce à la stimulation des récepteurs 5HT_{2a}. Lors de l'administration d'antipsychotiques de 2^e génération, il se produit une inhibition de ces récepteurs de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine.

L'activité agoniste partielle de l'aripiprazole inhibe la libération de prolactine [33].

I.4.5.4.8 Dissociation rapide des récepteurs D₂ :

Le faible taux d'occupation des récepteurs D₂ ou la brièveté de leur occupation permettrait d'expliquer la meilleure tolérance en termes d'effets extrapyramidaux, d'hyperprolactinémie ou d'aggravation de symptômes négatifs par rapport aux antipsychotiques de 1^{ère} génération [25] [33].

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération occupent le récepteur D₂ pendant un temps prolongé. Si cette longue fixation permet de réduire les symptômes positifs, elle a aussi pour effet d'induire des effets indésirables extrapyramidaux.

Les antipsychotiques de 2^e génération se dissocient rapidement du récepteur D₂ = liaison de type « frappe et fuis ». L'agent est lié le temps nécessaire pour exercer un effet antipsychotique mais pas assez longtemps pour provoquer des effets extrapyramidaux.

Pour être efficaces, il semblerait que les antipsychotiques de 2^e génération n'aient besoin de frapper qu'une seule fois par jour les récepteurs D₂. L'effet antipsychotique persisterait dans le temps même après dissociation avec les récepteurs D₂ [33].

I.4.5.5 Effets indésirables :

I.4.5.5.1 Effets métaboliques :

La découverte des antipsychotiques de deuxième génération a été la révolution concernant les effets indésirables neurologiques [42]. Par contre, il apparaît d'autres effets néfastes tels que les effets métaboliques dont le diabète, l'obésité et la dyslipidémie, avec une prévalence varie de 29 à 54% dans la même population [45].

Selon la fédération internationale du diabète, le syndrome métabolique se définit par la présence d'une obésité abdominale avec un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et 80 chez les femmes et au moins deux des critères suivants :

- Triglycérides > 1,5g/L ou présence d'un traitement
- HDL-cholestérol bas : femmes < 0,50g/L et hommes < 0,40g/L
- Pression artérielle : PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg ou présence d'un traitement
- Glycémie à jeun ≥ 1,0g/L ou présence d'un traitement [42].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

✓ *Le diabète :*

Les antipsychotiques atypiques ont été incriminés dans le développement d'un diabète de type 2 non insulino-dépendant qui est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Ils induisent une résistance périphérique à l'insuline associée à une sécrétion accrue d'insuline [40].

L'incidence du diabète chez le patient traité par APA est estimée entre 5.8 et 15.6% contre 1.1% dans la population générale. Toutefois la prévalence du diabète est plus élevée chez les patients schizophrènes [56].

Plusieurs études ont retrouvé un lien entre la prise des antipsychotiques atypiques et les anomalies de la tolérance au glucose, dont environ un quart des patients développent un diabète de type 2 et qui ne sont pas en surpoids.

La clozapine et l'olanzapine sont principalement responsables d'une augmentation de la glycémie significativement plus élevée que d'autres APA dans une étude comparative par un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale. De même, une autre étude par un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse montre une résistance à l'insuline qui est aussi significativement supérieure chez des sujets non obèses traités par olanzapine ou clozapine [57].

La problématique du diabète de type 2 a fait l'objet d'une mise en garde par la Food and Drugs Administration, dans la conférence de consensus de 2004. Elle considère le risque de diabète accru avec la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire avec la risperidone et la quétiapine, le risque est non démontré avec l'aripiprazole et la ziprasidone [58]. Ces résultats ont été confirmés par les deux études : CATIE [59] et SOHO **Erreur ! Signet non défini.** [60].

✓ *La prise de poids*

L'HAS considère les APA comme facteurs favorisant la prise de poids à cause de leur action antagoniste sur les récepteurs histaminiques H1 qui ont une influence sur la régulation du poids ainsi que sur la sensation de satiété [61].

L'obésité se définit par un IMC : poids (kg)/ (taille [m])² supérieur à 30, elle favorise outre que l'apparition de complications ostéo-articulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino-dépendant (type2) et d'hyperlipidémies [40].

La prise de poids se produit dans les six à huit premières semaines de traitement [62]. Elle pourrait être liée à trois types de facteurs : une augmentation de l'apport calorique, une diminution de l'activité physique et une diminution du métabolisme de base [40].

L'étude de Casey et al a montré que le traitement par clozapine et olanzapine est responsable à la prise de poids la plus forte, environ dix fois supérieure à celle entraînée par le placebo [48].

✓ *Les dyslipidémies :*

Les hyperlipidémies constituent un facteur de risque cardiovasculaire qui doit être pris en considération [40]. Plusieurs études prospectives confirment une association variable selon les molécules, entre la prise des APA, une augmentation des taux plasmatiques de LDL-

cholestérol et une diminution des taux d'HDL-cholestérol. Dans une étude observationnelle de 242 patients répartis en 4 groupes d'après le traitement prescrit (olanzapine, clozapine, autre APA ou absence de l'APA), a été retrouvé un lien entre la dyslipidémie et le traitement par APA, plus important avec la colzapine ou l'olanzapine et indépendamment de l'IMC [57].

Les mécanismes de survenue de dyslipidémie sont mal connus mais l'hyperphagie pourrait en être l'une des causes [39].

I.4.5.5.2 Autres effets indésirables susceptibles d'apparaître :

- Une sédation, des hypotensions orthostatiques et des effets atropiniques sont induites respectivement par blocage des récepteurs H₁, α₁ et M₁ avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine ;
- L'hyperprolactinémie, surtout avec la rispéridone, l'amisulpride et la loxapine ;
- Risque de 0,7 à 1% d'agranulocytose qui est un effet spécifique à la clozapine ;
- Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'administration de clozapine et d'olanzapine puis diminue lors de la poursuite du traitement.
- l'abaissement du seuil épiléptogène, en particulier avec la clozapine et dans une moindre mesure avec l'olanzapine.
- Réactions cutanées allergiques sauf avec l'amisulpride.
- Des manifestations particulières à certains de ces médicaments ont été notées : l'apparition fréquente de céphalées avec l'aripiprazole et la quétiapine, rare avec l'olanzapine et la rispéridone ; une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez des sujets âgés [48].

I.4.5.6 Toxicité : [50] [51] [52]

I.4.5.6.1 Intoxication aigue :

Les antipsychotiques atypiques pourraient induire des troubles neurologiques caractérisés par léthargie, troubles de la conscience allant jusqu'au coma, et plus rarement des dépressions respiratoires et des crises convulsives ; notamment un surdosage en olanzapine donne des périodes de léthargies profondes avec des périodes d'agitation intense intermittente ainsi qu'un myosis caractéristique.

On note également des troubles cardiovasculaires qui se manifestent fréquemment par une tachycardie sinusale avec hypotension orthostatique (hypertension avec la rispéridone).

Les anomalies cardiaques sont souvent liées aux anomalies neurologiques.

I.4.6 Les antipsychotiques de 3ème génération :

Cette partie nous amène à parler de l'émergence d'une théorie selon laquelle, nous pourrions différencier les molécules de deuxième génération détaillées ci-dessus et l'aripiprazole en termes de profil pharmacologique. En effet, pour certains auteurs, la

propriété d'agoniste partiel des récepteurs D2 de l'aripiprazole s'oppose à celle d'antagonisme D2 présentée par les autres antipsychotiques. Ils parlent alors de médicaments de troisième génération et l'aripiprazole est pour l'instant, la seule molécule représentante de cette classe [63] [64] [65].

I.4.6.1 La notion d'agonisme partiel :

L'agonisme partiel D2 se caractérise par une action intermédiaire entre un agonisme complet et un antagonisme complet. En effet, cette propriété pharmacologique induit un signal intermédiaire entre un influx total et zéro influx, nous observons alors un effet plus faible que celui d'un agoniste, avec un maintien de l'activité de base (6,38). Cela diminue la transmission dopaminergique excessive sans l'arrêter brusquement et donc d'empêcher le blocage dopaminergique complet induit par un antagoniste. De plus, cela augmente celle qui est défaillante [66] [67].

Il semble alors que l'agonisme partiel D2 permettrait d'avoir un effet antipsychotique suffisant et d'éviter les effets extrapyramidaux et endocriniens, tels que l'hyperprolactinémie. En effet, il suffirait d'un petit influx dopaminergique sur la voie nigrostriée pour éviter les effets neurologiques [68].

I.4.6.2 L'aripiprazole :

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des dihydroquinolones. Son profil pharmacologique différencie cette molécule des précédentes, ce qui fait parler de troisième génération.

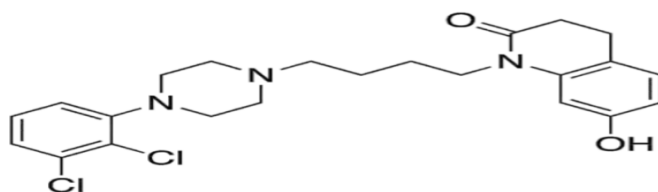


Figure 40 : Structure chimique de l'aripiprazole (XL).

I.4.6.2.1 Son profil pharmacologique

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT_{2A}, un agonisme partiel D2 et un agonisme partiel 5HT_{1A}. Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour le récepteur D2. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

L'antagonisme 5HT_{2A} et l'agonisme partiel 5HT_{1A}, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A} pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique [68].

L'aripiprazole a la faculté de se comporter comme un antagoniste dopaminergique dans la voie méso-limbique où il y a une hyperactivité, et comme un agoniste dans la voie méso-corticale où il y a généralement une hypoactivité dopaminergique à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs. La faible action antagoniste D2 limite le blocage des récepteurs D2 au

long cours. Le traitement par aripiprazole n'a donc pas vocation à induire des dyskinésies persistantes tardives [63].

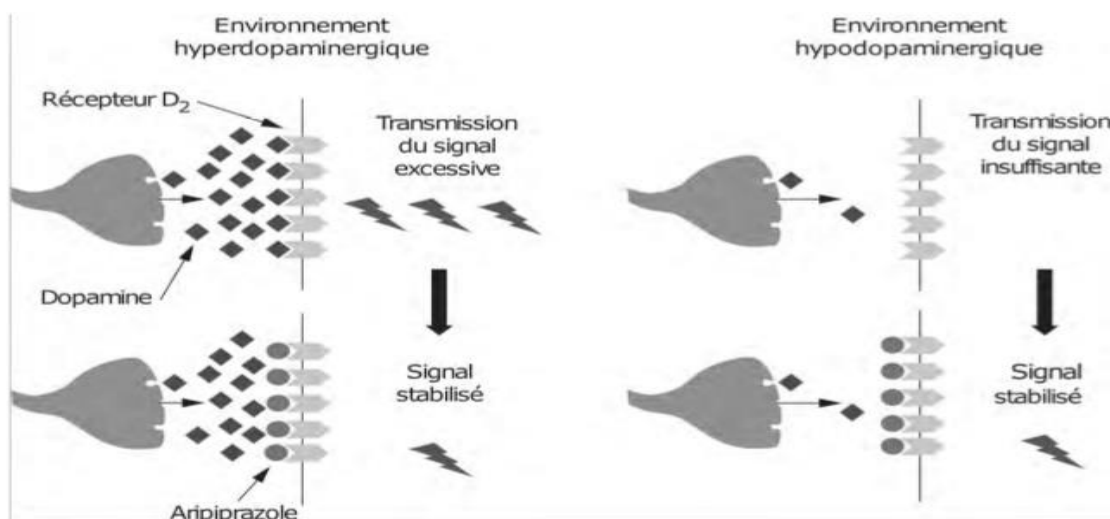


Figure 41 : Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin (XLI).

Les trois propriétés permettent en théorie de réduire l'apparition des symptômes neurologiques et de l'hyperprolactinémie.

Cependant, la molécule peut être considérée comme trop agoniste dopaminergique D2 ce qui pourrait provoquer une agitation et ne pas assez apaiser les patients. Au contraire, si elle est trop antagoniste D2, nous pourrions observer l'apparition d'une akathisie [68].

La molécule est aussi agoniste des récepteurs dopaminergiques D3. Son affinité pour les autorécepteurs D2 et D3 crée une hyperpolarisation de la membrane ce qui diminue l'activité électrique et donc la libération de la dopamine. L'amine libérée est alors en plus faible quantité et stimule d'autant moins les récepteurs D2 post-synaptiques [64].

En outre, l'aripiprazole n'a pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques M1 et une faible affinité pour les récepteurs H1 et $\alpha 1$, qui est surtout retrouvée à fortes doses [63] [64] [68].

Ce profil d'affinité différent explique la plus faible incidence de l'effet sédatif et des effets cardio-métaboliques [67] [68] [69].

Nous n'observons peu ou pas de troubles glycémiques ou lipidiques et de prise de poids. Contrairement aux autres molécules, celle-ci n'engendre pas d'effets orexigènes. En effet, l'aripiprazole possède un meilleur profil de tolérance glucidique et lipidique que l'olanzapine [65].

De plus, des perturbations glucidiques ou lipidiques induites par d'autres traitements antipsychotiques se sont vues améliorées après six mois de traitement par l'aripiprazole.

De la même façon, la prise de poids observée avec d'autres traitements, peut être régulée grâce au changement pour cette molécule [68] [70].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Pour conclure sur le profil pharmacologique, l'aripiprazole présente des affinités différentes qui limitent certains effets indésirables. Nous observons donc moins de syndrome extrapyramidal, de dyskinésies tardives, de sédation, de boulimie, de prise de poids et d'hyperprolactinémie [67].

Le réceptogramme confirme l'affinité supérieure pour les récepteurs D2 par rapport aux 5HT2A. Nous retrouvons également une puissance de liaison supérieure pour les récepteurs D3 et 5HT1A. De plus, il y a moins d'affinité pour les récepteurs H1 et α_1 et aucune pour les récepteurs muscariniques M1.

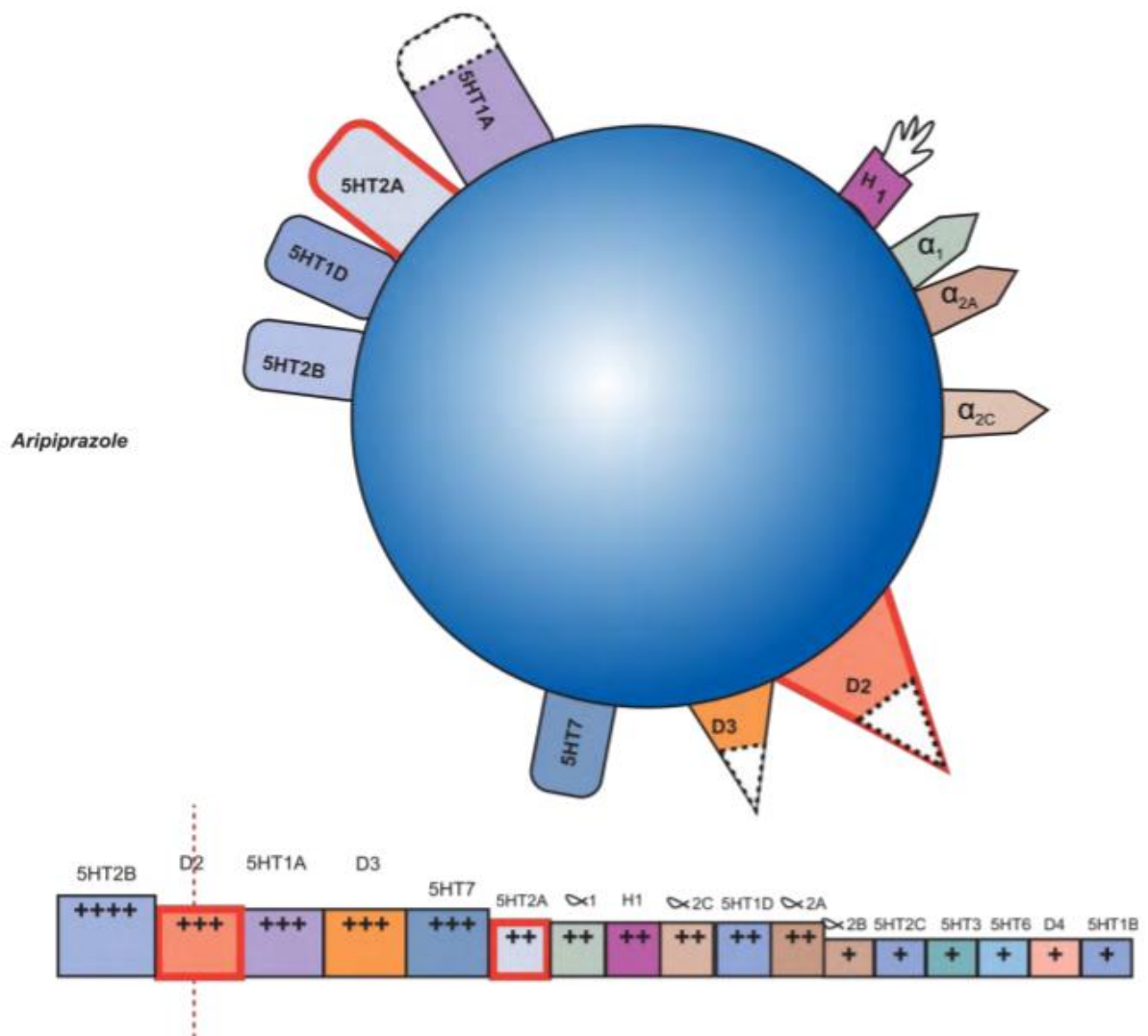


Figure 42 : profil pharmacologique et réceptogramme de l'aripiprazol d'après stahl (XLII).

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

I.4.6.3 Effets indésirables :

Les effets indésirables retrouvés d'après le RCP sont : [71]

- Agitation, insomnie.
- Troubles extrapyramidaux.
- Nausées, vomissements, dyspepsie.
- Fatigue.
- Hypersécrétion salivaire.
- Troubles de la vision.

I.4.7 Interaction médicamenteuse : [40]

Tableau 2: interactions médicamenteuses des antipsychotiques.

Association	Effets	Conduit à tenir
Médicaments allongeant l'intervalle QT.	Risque de torsade de pointe.	Association déconseillée ou CI (sultopride)
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques et tous dépresseurs du SNC	Potentialisation de la sédation	Eviter l'association
Lait, café, thé, jus de fruit	Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques.
Antiacides oraux, charbon, produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire.	Administration à distance.
Anti cholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, antihistaminiques anciens)	Inhibition de la motilité digestive diminution de la résorption. Potentialisation des effets latéraux anti cholinergiques.	Eviter association aux neuroleptiques à effets anti cholinergiques marqués (clozapine, phénothiazines pipéridinées et aliphatiques)
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation de l'incidence des troubles du rythme. Inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	Adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques.
Lithium	Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules	

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphénylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, doxycycline, rifampicine, griséofuline, etc)	Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré.	Adapter la posologie
Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfurame, etc)	Inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques.	Adapter la posologie
Antihypertenseurs (surtout avec phénothiazines)	Risque d'hypotension.	Surveillance.
IMAO (surtout avec phénothiazines).	Risque d'hypotension.	Contre-indication.
L-DOPA, bromocriptine.	Antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques.	
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	Diminution de l'effet hypoglycémiant.	Ajuster le traitement antidiabétique.
Digitalique, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	Diminution de l'effet inotrope.	Eviter d'associer les produits.
Médicaments leucopéniants	Potentialisation des effets hémo-toxiques.	

I.4.8 Les neuroleptiques à action prolongée :

Dans le but d'améliorer la compliance au traitement, l'invention des NAP sera une révolution dans le traitement ambulatoire des patients. Ils facilitent la prévention de la survenue des rechutes délirantes au cours de l'évolution des psychoses schizophréniques. Du fait de leurs demi-vies importantes, leur administration sera au minimum hebdomadaire selon les produits.

Les neuroleptiques d'action prolongée sont distingués en deux groupes :

- ✚ Substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : Penfluridol)
- ✚ Substances administrées sous la forme d'un prodrogue qui va libérer progressivement la molécule active après injection. Le groupe hydroxyle est estérifié par un acide gras : décanoate, oenanthate ou palmitate. [25] [28] [30] [33].

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

Tableau 3 : Tableau 03 : les neuroleptiques d'action prolongée [25] [30] [73][72].

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Délai d'obtention du taux sérique maximum	Demi-vie	Délai séparant 2 prises
Penfluridol (voie orale)	Semap®	4 – 8 h	4-10 jours	7 jours
Fluphénazine oenanthate	Moditen AP®	48 h	87 h	2 - 3 semaines
Fluphénazine décanoate	Modécate®	48 h	7-10 jours	3 - 4 semaines
Perphénazine oenanthate	Trilifan Retard®	12 h-5 jours		2 - 4 semaines
Pipotiazine palmitique	Piportil L4®	5-11 jours		4 semaines
Flupentixol décanoate	Fluanxol LP®	11-17 jours		2 - 3 semaines
Zuclopenthixol décanoate	Clopixol AP®	1 semaine	19 jours	2 - 4 semaines
Halopéridol décanoate	Haldol Décanoas®	1-2 jours	3 semaines	3 - 4 semaines
Risperidone*	Risperdal Consta®	4 - 6 semaines		2 semaines
Pamoate monohydraté d'olanzapine	Zypadhera®			
Palipéridone palimitate	Xeplion®	13 jours		4 semaines

*La rispéridone est contenue dans une matrice polymérique et mise en suspension dans un excipient aqueux. La libération du principe actif est très faible après injection, la mise à disposition biologique débutant après 3 semaines. Ceci explique la nécessité de maintenir le traitement per os pendant les trois premières semaines faisant suite à la première injection [25].

* Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer le pamoate d'olanzapine pour établir la tolérance et la réponse au traitement. Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soin pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine [72].

Tableau 4: Correspondances entre les doses d'olanzapine per os et les doses de pamoate d'olanzapine [72]

Dose orale cible	Dose initiale recommandée	Dose de maintien après 2 mois de traitement
10mg/jour	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines	150 mg/2 semaines ou 300 mg/4 semaines
15mg/jour	300 mg/2 semaines	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines
20mg/jour	300 mg/semaines	300 mg/2 semaines

Chapitre 1 : Les neuroleptiques

L'intérêt de ces NAP réside principalement dans l'observance du traitement, ainsi que dans la diminution de la dose totale à administrer par rapport à un traitement per os quotidien. On observe également qu'il y a une continuité de l'imprégnation et les injections permettent de revoir le patient à intervalles fixes. Cependant, avec ce type de neuroleptiques les dyskinésies tardives, syndromes malins des neuroleptiques et les morts subites sont plus fréquents [73].

CHAPITRE II :
Prescription des
neuroleptiques

II Prescription des neuroleptiques :

II.1 Les indications principales des neuroleptiques :

II.1.1 Aiguës:

II.1.1.1 Trouble schizophréniforme :

Ce trouble se distingue de la schizophrénie en ce que les symptômes sont présents pendant au moins un mois et ne dépassent pas six mois. Le trouble schizophréniforme peut disparaître complètement ou déboucher sur une autre affection psychiatrique : schizophrénie, trouble bipolaire ou trouble schizo-affectif, par exemple [74].

Traitement :

Le traitement du syndrome schizophréniforme (anciennement bouffée délirante aiguë) a été envisagé plus haut dans les recommandations concernant le traitement de la schizophrénie, en tant que traitement du premier épisode psychotique [61].

II.1.1.2 La mélancolie délirante :

II.1.1.2.1 Définition :

La mélancolie est connue depuis l'Antiquité. Son nom vient du grec melas-melanos, qui signifie noir et de kholé, la bile : il s'agit de la bile noire que l'on retrouve notamment chez Hippocrate qui isolait la manie de la mélancolie.

Le terme de mélancolie est utilisé en psychiatrie pour désigner non pas une tristesse vague, mais une psychose qui apparaît par épisodes. L'épisode mélancolique est un trouble aigu associant : dépression de l'humeur, inhibition motrice, ralentissement idéique, perturbation des fonctions organiques et végétatives. Le début le plus souvent progressif, parfois soudain sans cause extérieure apparente. Il peut être inauguré par une tentative de suicide, ou des prodromes qui deviennent chez certains malades de véritables symptômes signaux (surtout insomnie) [75].

II.1.1.2.2 Symptômes :

On distingue les formes congruentes et non congruentes à l'humeur.

✚ Les caractéristiques de congruence à l'humeur Seglas :

- ✓ Tonalité affective pénible, Monotone.
- ✓ Pauvres en contenus idéiques
- ✓ Centrifuges (c'est-à-dire progressivement étendues à l'entourage et à l'ambiance).
- ✓ Exagération des événements passés ou à venir
- ✓ Peuvent être sous-tendues par des phénomènes hallucinatoires de tous types (Sensoriels, intrapsychiques, psychomoteurs), par des illusions délirantes ou des interprétations floues.

Les thèmes peuvent être classés en plusieurs groupes.

- ✓ idées de culpabilité : faute, péché, souillure avec remords, indignité, auto-accusation et attente d'un châtiment (expiation, incurabilité, damnation ou immortalité douloureuse)
- ✓ idées de frustration : ruine, deuil, malheur
- ✓ idées d'influence, de domination et de possession : l'esprit est vidé, influencé, possédé

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

(Démonopathie) ou habité par un animal (zoopathie)

- ✓ idées hypocondriaques, de transformation et de négation corporelle : les intestins sont bouchés, pourris ; le cœur est glacé ou n'existe plus. Le syndrome de Cotard associe des idées de damnation, d'immortalité ou d'expansion et de négation d'organe.
- ✓ actuellement fréquence des idées autour SIDA (contagion, infection, châtement...).
- ✚ Les idées délirantes non congruentes à l'humeur moins de 5 % des épisodes mélancoliques. Elles posent la question d'un diagnostic différentiel avec une autre psychose : schizophrénie, paranoïa ou psychose hallucinatoire chronique [75].

II.1.1.2.3 La prise en charge :

Les mélancolies délirantes sont rarement améliorées par les antidépresseurs seuls. L'adjonction d'un traitement neuroleptique atypiques (notamment l'aripiprazole, la quétaine, rispéridone est le plus souvent indispensable. La cure par ECT (electroconvulsivothérapie) reste le traitement le plus efficace avec un taux de guérison de l'ordre de 80 %. Le pronostic reste grave du fait des rechutes fréquentes même avec un traitement derelais [75] [76].

II.1.2 Chroniques :

II.1.2.1 La schizophrénie :

II.1.2.1.1 Définition :

En 1911, Eugène Bleuler définit dans son ouvrage *Dementia praecox ou groupe des schizophrénies* publié en 1911 : « nous désignons sous le nom de démence précoce ou schizophrénie un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou même rétrograder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de restitution ad integrum complète. ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type spécifique et qu'on n rencontre nulle part ailleurs »

il rajoutera : « il existe dans tous les cas une scission nette des fonctions psychiques [...] si bien que même les concepts perdent leur intégrité [...] et donc l'activité associative n'est déterminée que par des fragments d'idées et de concepts [...] Dans les cas les plus graves, on ne perçoit même plus de manifestation d'affect »

II.1.2.1.2 Épidémiologie :

1% de la population générale est affectée par la schizophrénie. La schizophrénie débute le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes, l'âge du premier diagnostic se situe en moyenne entre 15 et 25 ans [33] [77] [78].

En Algérie, on estime à 400 000 le nombre de schizophrènes « 10 »

Le taux de mortalité est huit fois supérieur à celui de la population générale. L'espérance de vie peut être diminuée de 20 à 30 ans à cause du risque de suicide plus élevé, mais aussi en raison de la survenue précoce de maladies cardiovasculaires. Les schizophrènes sont susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires du fait de leur mode de vie et des médicaments antipsychotiques qui accroissent le risque d'obésité et de diabète [33] [77].

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

II.1.2.1.3 Les formes les plus fréquentes de la schizophrénie :

- ✚ **Schizophrénie paranoïde:** La plus fréquente. Activité délirante prédominante, évolution par poussées entre-coupées de rémission ; assez sensible au traitement médicamenteux.
- ✚ **Schizophrénie hébéphrénique :** Début insidieux et précoce, évolution continue, dissociation et signes négatifs prédominants, impact sur l'adaptation sociale plus grand.
- ✚ **Schizophrénie dysthymique (trouble schizo-affectif) :** Forme périodique, associe symptômes schizophréniques et maniaco-dépressifs, périodes de rémission ; déficit moins important. Intérêt spécifique d'associer des médicaments régulateurs de l'humeur aux antipsychotiques.
- ✚ **Schizophrénie catatonique :** peut mettre en danger vital à court terme (survenue possible de périodes d'immobilité et de mutisme total).
- ✚ **Schizophrénie simple :** associe bizarrerie du comportement et marginalité, peu ou pas d'éléments délirants.

II.1.2.1.4 Les symptômes : [79]

II.1.2.1.4.1 Les troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs sont souvent les premiers symptômes qui apparaissent et sont précurseurs de la schizophrénie. Ce sont ces troubles qui entraînent les difficultés de socialisation chez une personne atteinte de schizophrénie.

- ✚ Troubles d'attention, de concentration, manque de tolérance à l'effort : La personne atteinte prend du temps à répondre aux questions, à réagir aux situations demandant une réponse rapide. Elle ne réussit plus à conserver une attention soutenue pendant une tâche : elle n'est plus capable de suivre ses cours ou de se concentrer sur un film.
- ✚ Troubles de mémoire : La personne atteinte oublie de faire des tâches de la vie quotidienne (faire ses devoirs, suivre son horaire), a de la difficulté à raconter ce qu'elle lit, à se rappeler ce que les autres disent ou à suivre une conversation. Sa mémoire autobiographique est affectée : elle oublie plusieurs moments de son histoire personnelle. Sa mémoire de travail altérée ne lui permet plus de faire plusieurs tâches en même temps en se souvenant où elle est rendue dans chacune d'elles.
- ✚ Trouble des fonctions exécutives : Les fonctions exécutives sont essentielles à tout comportement dirigé, autonome et adapté, comme préparer un repas. La personne atteinte a de la difficulté à conceptualiser les gestes nécessaires à la réalisation d'une tâche, à anticiper les conséquences : elle manque de planification, d'organisation des séquences d'action pour atteindre un but, elle manque de flexibilité, de discernement, de vérification, elle démontre une capacité d'autocritique limitée.

Ces troubles cognitifs se présentent en premier, comme des symptômes annonciateurs, mais ils persisteront longtemps après la résorption des symptômes aigus.

II.1.2.1.4.2 Les Symptômes positifs :

Les symptômes aigus (positifs) se manifestent habituellement au début de l'âge adulte, entre 17 et 23 ans chez les hommes et entre 21 et 27 ans chez les femmes. Ils sont dits «

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

positifs » parce qu'il s'agit de manifestations qui s'ajoutent aux fonctions mentales normales. C'est leur présence qui est anormale.

- + Hallucinations : Ce sont des perturbations des perceptions le plus souvent auditives (la personne atteinte entend une voix qui fait des commentaires ou profère des insultes, des menaces), mais parfois aussi visuelles, olfactives ou tactiles.
- + Délires : Ce sont des erreurs de jugement logique, des croyances non fondées dans la réalité. La personne atteinte s'imagine que l'individu qui la regarde dans l'autobus ou qui la croise dans la rue est là pour l'espionner ; elle se sent surveillée, persécutée, en danger ou croit que la télévision lui envoie des messages ; elle est convaincue d'avoir le pouvoir d'influencer des événements dans le monde, qu'elle est contrôlée par une force ou qu'on peut lire dans ses pensées, etc.
- + Langage incohérent : La personne atteinte dit des phrases sans suite ou incompréhensibles et invente des mots.

II.1.2.1.4.3 Les Symptômes négatifs :

Les symptômes déficitaires (négatifs) succèdent habituellement aux symptômes aigus. Ils s'observent par un manque ou une absence de comportements spontanés, attendus. Les symptômes déficitaires sont souvent attribués à tort aux effets de la médication.

- + Isolement, retrait social, indifférence au monde extérieur :
La personne atteinte perd plaisir à ses activités de loisirs. Elle délaisse ses amis, se retire dans sa chambre, devient même irritable si on tente de l'approcher. Elle se coupe peu à peu de la réalité. Il y a détérioration des relations interpersonnelles.
- + Alogie ou difficulté de conversation :
La personne atteinte ne trouve plus ses mots, donne des réponses brèves et évasives et ne réussit plus à communiquer ses idées ou ses émotions. Elle utilise des expressions ou des structures de phrases inhabituelles.
- + Apathie, perte d'énergie :
La personne atteinte passe ses journées devant la télé sans vraiment être capable de suivre ce qui s'y passe, elle néglige son hygiène ou son apparence personnelle et manque de persistance ou d'intérêt pour commencer ou achever des tâches routinières (études, travail, ménage). Cette attitude donne une impression d'insouciance, de négligence, de manque de volonté et de paresse.
- + Diminution de l'expression des émotions :
Le visage de la personne atteinte devient inexpressif, ses inflexions vocales diminuent (elle parle toujours sur le même ton), ses mouvements sont moins spontanés, ses gestes, moins démonstratifs. Le regard est fixe, accompagné d'une absence de clignements des yeux ou, au contraire, de clignements incessants.
- + Dysfonctionnement social ou professionnel :
Tous ces symptômes amènent un dysfonctionnement dans l'hygiène, les études, le travail et les relations interpersonnelles. Certains de ces symptômes et altérations du fonctionnement persisteront, de façon fluctuante, pendant des années.

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

II.1.2.1.5 Les étiologies : [80]

Les causes de la schizophrénie demeurent inconnues. Des facteurs génétiques semblent entrer en jeu dans l'apparition de la psychose, mais ils n'expliquent pas à eux seuls la maladie. Ceux-ci modifient la structure du cerveau. Il a été montré chez les patients schizophrènes des anomalies dans les substances blanches et grise de l'encéphale, qui se répercute sur l'anatomie du cerveau et sur l'influx nerveux, par exemple. L'environnement contribuerait également au déclenchement de la schizophrénie. Des troubles du développement in utero (sous-nutrition de la mère, infection virale ou bactérienne, exposition à des polluants) chez des enfants prédisposés pourraient augmenter les risques de déclarer la schizophrénie. La consommation de drogues dans l'adolescence, telle que le cannabis, pourrait aussi être un facteur déclenchant.

Prise en charge :

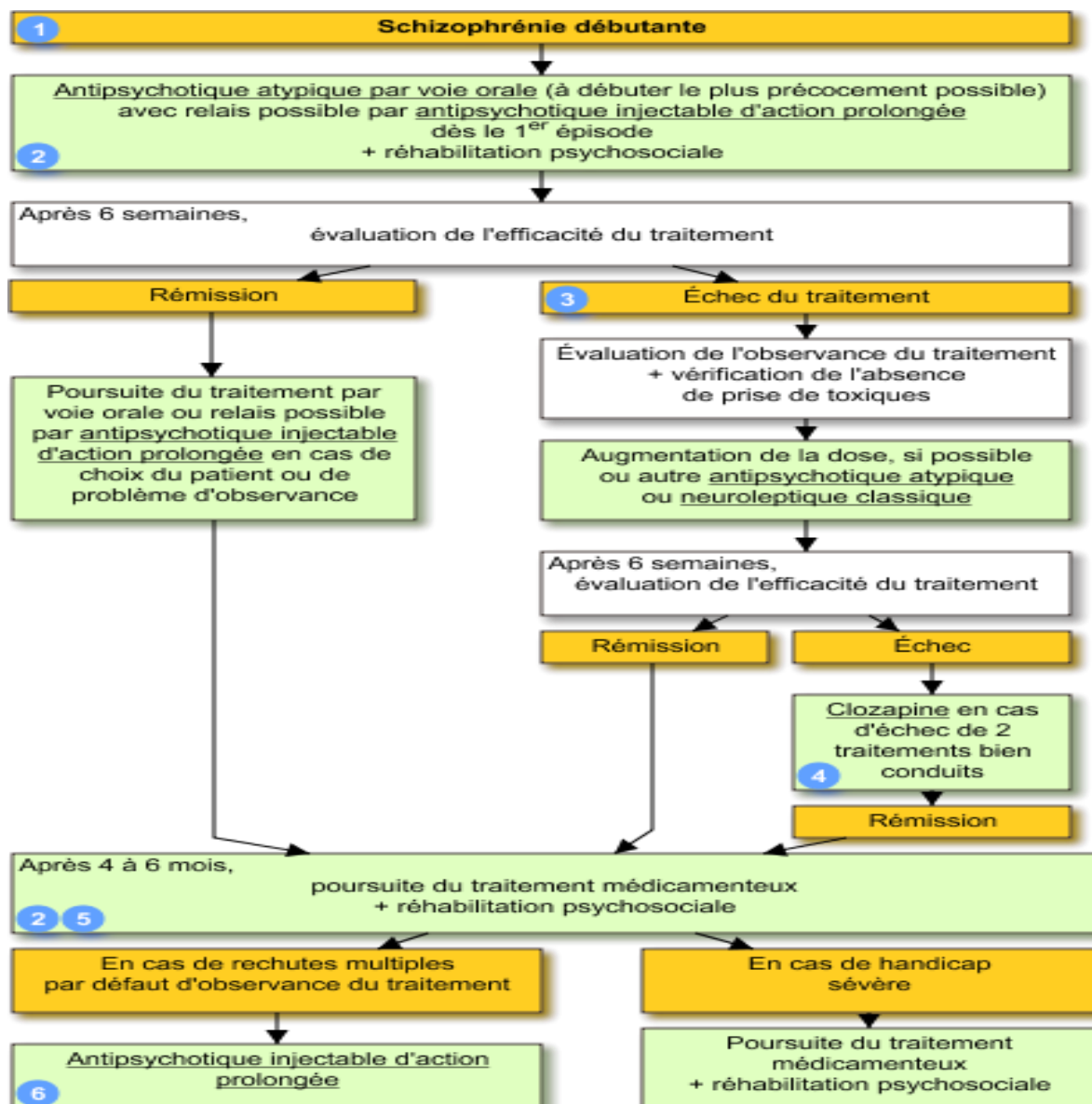


Figure 43 : la prise en charge de la schizophrénie « VIDAL» (XLIII).

II.1.2.2 Les troubles bipolaires :

II.1.2.2.1 Physiopathologie :

La physiopathologie des troubles bipolaires pourrait s'expliquer par le dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine qui constituent ce qu'on appelle le système de neurotransmission trimonoaminergique [81].

La diminution des affects positifs résulterait d'un dysfonctionnement noradrénergique et dopaminergique, alors que l'augmentation des affects négatifs proviendrait de la sérotonine et noradrénaline.

Au cours de la phase dépressive, on remarque entre autres [82] :

- + Une baisse de la sérotonine qui provoque des sentiments dépressifs, de l'anxiété, des pensées obsédantes, une perte du sommeil et une diminution de l'appétit.
- + Une baisse de la noradrénaline : une perte d'énergie et de motivation, des pensées négatives.
- + Une baisse de la dopamine : une diminution des sentiments de plaisir et des difficultés de concentration.

Au cours de la phase maniaque, on remarque par ailleurs [83] une hausse du taux de noradrénaline qui engendre une augmentation considérable d'énergie, de plaisir à tout prix et de pensées exaltantes.

Chaque trajet de neurotransmetteurs vers une zone spécifique du cerveau serait responsable d'un symptôme. Par exemple, l'agitation motrice dans la manie correspond au striatum.

Les facteurs génétiques et environnementaux seraient aussi impliqués. D'autres pistes sont actuellement en recherche pour approfondir la physiopathologie comme les neurokinines ou le glutamate [81].

II.1.2.2.2 Clinique :

Le patient diagnostiqué bipolaire peut ressentir différents états de l'humeur. Il en existe quatre : maniaque, dépressif majeur, hypomaniaque et mixte. Au cours de la maladie, toutes les combinaisons de ces épisodes sont possibles [83].

Les épisodes thymiques fluctuent autour d'un axe appelé euthymie, correspondant à l'humeur normale sans euphorie, ni dysthymie.

II.1.2.2.2.1 L'épisode dépressif majeur :

L'épisode dépressif majeur est une « *humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités* ». « *Les symptômes doivent être présents pratiquement toute la journée et presque tous les jours pendant au moins deux semaines consécutives* » [84].

Le sujet doit présenter quatre symptômes de la liste ci-dessous :

- + une perte d'intérêt et de plaisir pour des activités antérieurement considérées comme agréables.
- + un changement d'appétit ou de poids.
- + des troubles du sommeil, le plus souvent insomnie.
- + une agitation ou un ralentissement psychomoteur.
- + une diminution de l'énergie, une lassitude, une fatigue.
- + un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité.
- + une altération des capacités à penser, à se concentrer et à prendre des décisions
- + des idées de mort, une idéation correspondant à la création de l'idée suicidaire ou des tentatives.

II.1.2.2.2.2 L'épisode maniaque :

L'épisode maniaque est une « période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ». « Cette période de perturbation de l'humeur doit durer au moins une semaine » [84].

Le sujet doit présenter trois symptômes (quatre en cas d'humeur irritable) de la liste ci-dessous :

- ✚ une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur.
- ✚ une réduction du besoin de sommeil.
- ✚ une logorrhée.
- ✚ une fuite des idées.
- ✚ une distractibilité.
- ✚ une agitation psychomotrice.
- ✚ un engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables.

En comparaison, la classification CIM 10 [85] rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales.

L'épisode maniaque crée un retentissement important clinique, social et professionnel.

II.1.2.2.2.3 L'épisode hypomaniaque :

L'épisode hypomaniaque est une « période nettement délimitée durant laquelle il existe une élévation anormale et persistante de l'humeur ou une humeur expansive ou irritable, pendant au moins quatre jours » [84].

Le sujet doit présenter trois symptômes de la liste de l'épisode maniaque, néanmoins la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations en est exclue.

La différence principale avec l'épisode maniaque est le non retentissement social ou professionnel.

En comparaison, la classification CIM 10 rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales comme dans l'épisode maniaque ; mais elle exclut l'augmentation de l'estime de soi et la fuite des idées.

II.1.2.2.2.4 L'épisode mixte :

L'épisode mixte est une « période d'au moins une semaine au cours de laquelle sont présents à la fois les critères d'un épisode maniaque et ceux d'un épisode dépressif majeur, presque tous les jours » [84].

Il représente 30 à 40% des patients atteints de troubles bipolaires de type I. Il est plus fréquent chez les femmes, avec des épisodes plus longs et plus difficiles à traiter du fait d'une chimio résistance importante. Le risque suicidaire est majoré par rapport aux troubles classiques.

II.1.2.2.2.5 Les cycles rapides :

On parle de cycles rapides en présence de quatre épisodes et plus par an. Ils sont délimités par:

- ✚ Soit une rémission partielle ou complète de l'épisode d'au moins deux mois
- ✚ Soit par un épisode de polarité opposé, il s'agit alors d'une inversion de polarité

Il est possible de résumer ces épisodes de façon schématique par un graphique. Cette méthode servira dans la classification.

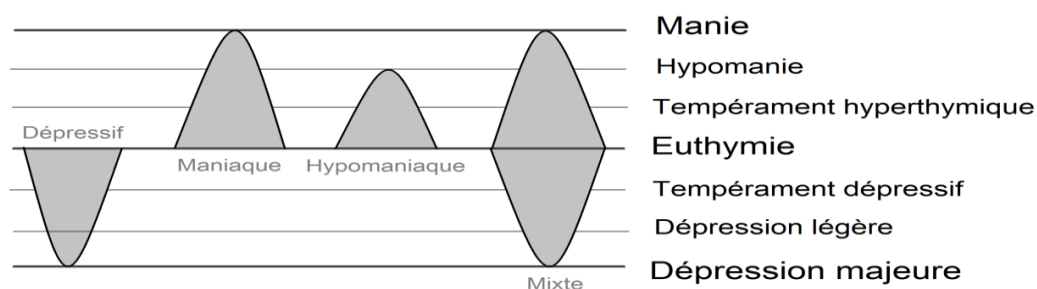


Figure 44 : Représentation des épisodes d'humeur extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLIV).

II.1.2.2.3 Classification :

Il existe actuellement 2 classifications :

- ✚ DSM-V : Diagnostic Statistiques Manuel (5^e version) développé par l'Association américaine de psychiatrie [84].
- ✚ CIM-10 : Classification Internationale des Maladies (10^e version) développée par l'Organisation mondiale de la santé [85]. La version 11 sera finalisée en 2016 et publiée en 2017 [86].

Dans la DSM-V, il est défini différentes formes : le type I et II, le trouble cyclothymique et les troubles non spécifiques (NOS) qui comprennent les autres types.

II.1.2.2.3.1 Type I :

Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la survenue d'un épisode maniaque ou mixte puis souvent d'un épisode de dépression majeure [87]

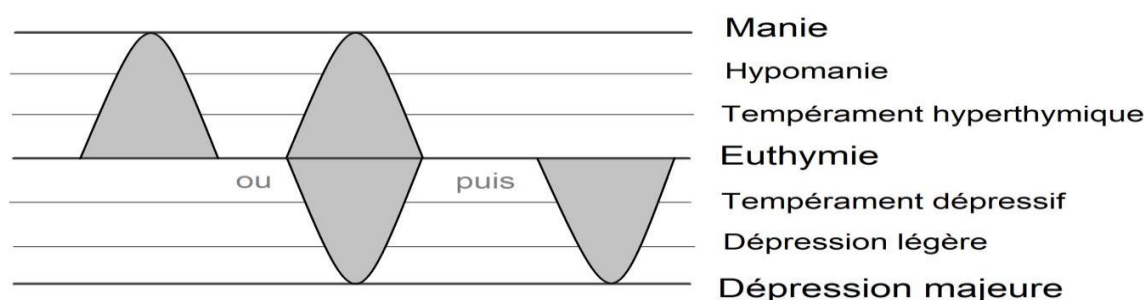


Figure 45 : Représentation des troubles bipolaires de type I extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLV)

II.1.2.2.3.2 Type II :

Le trouble bipolaire de type II est caractérisé par l'évolution au cours du temps d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes hypomaniaques. Cette forme est la plus rencontrée. On en exclut les épisodes maniaques et mixtes [88].

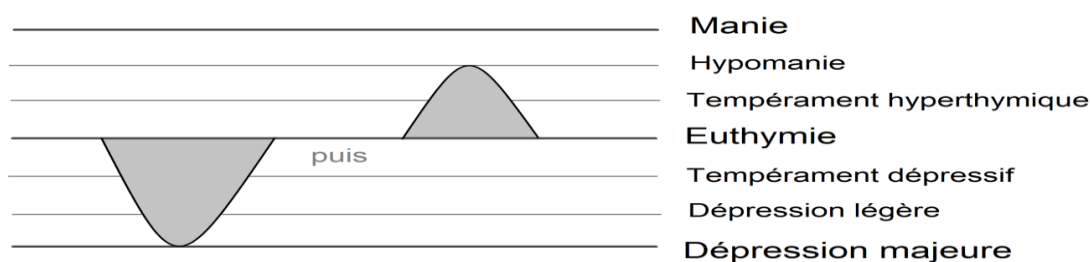


Figure 46 : Représentation des troubles bipolaires de type II extrait de «Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLVI)

II.1.2.2.3.3 Type II ½ Les troubles cyclothymiques :

La cyclothymie concerne les patients présentant une oscillation de l'humeur entre l'hypomanie et la dysthymie sans atteindre les deux extrêmes à savoir l'épisode maniaque ou dépressif majeur au cours des deux dernières années. Dans le cadre des troubles cyclothymiques, les patients peuvent présenter en plus un épisode dépressif majeur qui les pousse à consulter un spécialiste [89].

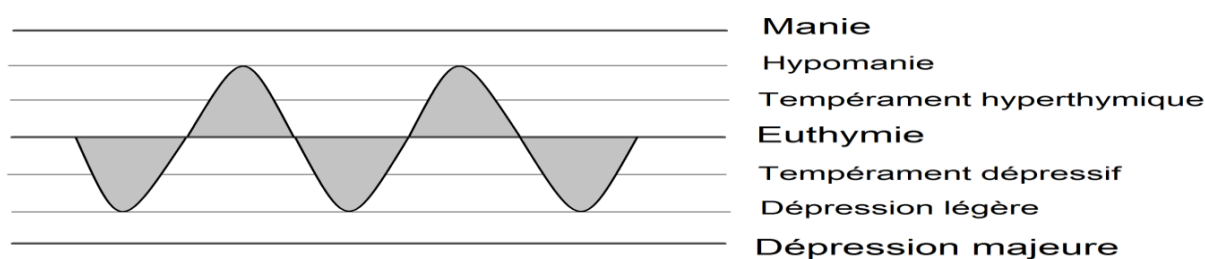


Figure 47 : Représentation des troubles cyclothymiques extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLVII)

II.1.2.2.3.4 Type III et III ½ Les troubles bipolaires par abus de substances :

Ces troubles sont dits par abus de substances. Dans le cadre du type III, une hypomanie est induite par les antidépresseurs, dans le type III ½ ce sont des substances illicites. La comorbidité est alors liée à celle de la substance [90].

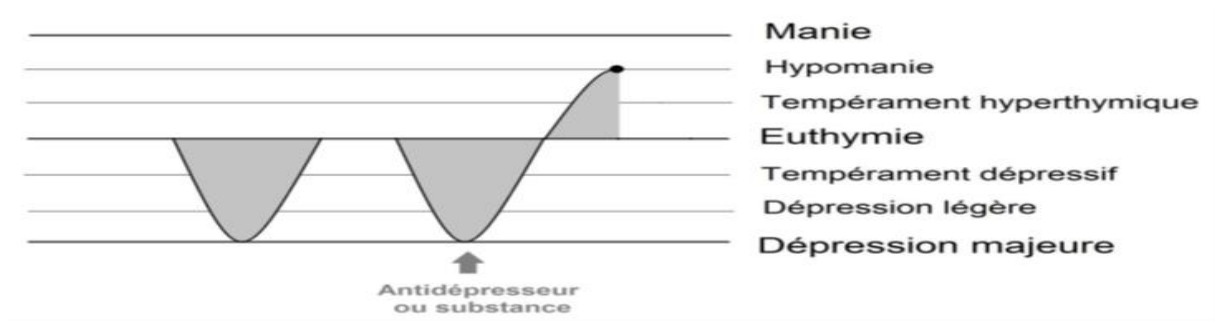


Figure 48: Représentation des troubles bipolaires de type III et III 1/2 extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLVIII)

II.1.2.2.3.5 Type IV :

Dans le type IV, les patients présentent un tempérament hyperthymique auquel s'ajoutent des épisodes dépressifs majeurs.

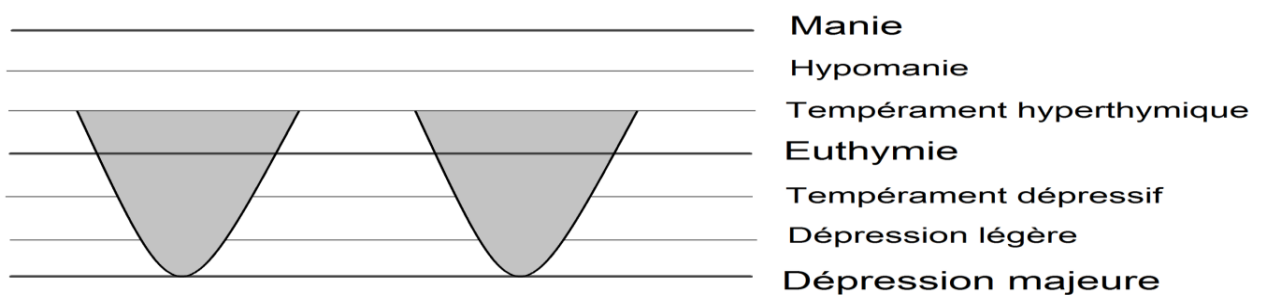


Figure 49 : Représentation des troubles bipolaires de type IV extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (XLIX)

II.1.2.2.3.6 Type V :

Les troubles bipolaires de type V présentent un tableau ressemblant à un état mixte. Dans ce cas la dépression majeure ne coexiste pas avec une manie mais avec une hypomanie.

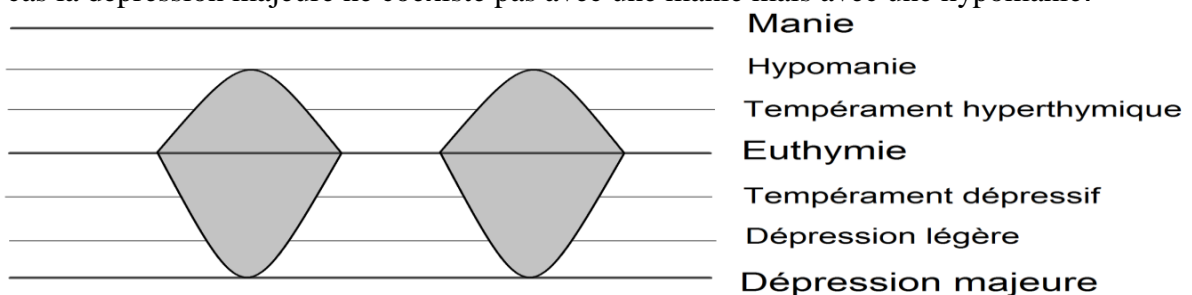


Figure 50 : Représentation des troubles bipolaires de type V extrait de « Psychopharmacologie essentielle – Bases neuroscientifiques et applications pratiques » (L)

II.1.2.2.4 Antipsychotiques dans le trouble bipolaire :

L'utilisation des antipsychotiques est acceptée dans le traitement des psychoses – dont la schizophrénie fait partie –, il semble logique que les molécules aient une efficacité sur les

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

caractéristiques psychotiques d'un épisode maniaque [91] [92]. Ce qui est surprenant, en revanche, c'est l'efficacité curative des antipsychotiques (de seconde génération surtout) sur les autres symptômes (non-psychotiques!) de la manie, mais aussi dans le traitement prophylactique des récurrences [91] [93].

II.1.2.2.4.1 Antipsychotiques conventionnels dans les troubles bipolaires : quelles preuves

Les neuroleptiques sont utilisés dans les troubles bipolaires depuis plusieurs décennies [94] [95]. Leurs indications se limitent à la contention de la phase maniaque et au traitement adjuvant des molécules thymorégulatrices, notamment lorsque les thymorégulateurs conventionnels en monothérapie sont insuffisants ou inefficaces [94] [95].

Lors des états paroxystiques, les neuroleptiques sont utiles pour induire une sédation rapide chez le patient et pour réduire la symptomatologie délirante [95] [96]. Ils pourraient agir en prophylaxie des récurrences maniaques, mais cette action ne semble pas valable pour le versant dépressif [95].

Les antipsychotiques classiques présentent une efficacité dans le traitement curatif de la manie. Ils permettent une contention rapide de l'état d'excitation du patient [94] [95]. Malgré la balance bénéfice-risque qui semble médiocre à long terme, on peut avoir recours aux antipsychotiques conventionnels, notamment en cas de résistance ou d'intolérance aux thymorégulateurs en monothérapie. Étant donné que les neuroleptiques présentent de nombreux effets indésirables au long cours, on se tournera préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération [95].

➤ **Neuroleptiques :**

- ✚ indiqués dans le traitement curatif de la manie aiguë (contention rapide)
- ✚ apparition d'effets indésirables à long terme : risque de mauvaise observance mais utilisation en cas de résistance à la monothérapie par thymorégulateur conventionnel
- ✚ délaissés au profit de la nouvelle génération d'antipsychotiques.

II.1.2.2.4.2 Antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires : quelles preuves ?

« Il n'existe pas deux antipsychotiques atypiques ayant les mêmes affinités réceptologiques, ce qui explique probablement leurs activités cliniques distinctes. » [97].

Le profil de tolérance mitigé des antipsychotiques conventionnels, notamment à long terme, a conduit les praticiens à se tourner préférentiellement vers les antipsychotiques de seconde génération, que ce soit en association entre eux, en traitement adjuvant d'un thymorégulateur conventionnel ou en monothérapie de première ou seconde ligne dans les stratégies thérapeutiques [95] [96] [98].

Différentes études internationales ont montré l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans les états paroxystiques du trouble bipolaire, que ce soit dans la manie ou la dépression [95] [98].

L'utilisation des AP2G est validée par différentes AMM en France pour la quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole [96] [98]. L'extension d'AMM pour la quétiapine est récente, puisqu'en 2008, elle ne faisait pas partie de l'arsenal thérapeutique approuvé [96].

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

Tableau 5 : présente les niveaux de preuves d'efficacité des différents antipsychotiques atypiques dans les phases du trouble bipolaire.

Molécule	Traitement de la manie	Traitement de la dépression aiguë	Traitement de Maintenance
Amisulpride	III	-	-
Aripiprazole	I	-	II
Clozapine	-	-	IV
Olanzapine	I	II	I
Olanzapine/fluoxétine	-	II	-
Quétiapine	I	I	II
Risperidone	I	III(2)	III(2)
Ziprasidone	I	-	III

II.1.2.2.4.3 Des intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires :

Tableau 6: intérêts d'utilisation des AP2G dans les troubles bipolaires. [96] [98]

Antipsychotiques de seconde génération → réceptologie très complexe : multitude de profils thérapeutiques et de tolérance différents			
	Intérêt dans la manie (curatif)	Intérêt dans la dépression bipolaire (curatif)	Intérêt en traitement de maintenance (préventif)
Clozapine	NON (trop d'effets indésirables)		
Olanzapine	Oui (AMM) +++ si associée à thymorégulateur conventionnel	Oui uniquement si associée à la fluoxétine (aux États-Unis seulement)	Oui, surtout sur récurrences maniaques et mixtes +++ si associée à thymorégulateur conventionnel
Risperidone	Oui (AMM)	Non	Oui
Quétiapine	Oui (AMM)	Oui (AMM)	Possiblement oui, dans le cas des récurrences dépressives
Aripiprazole	Oui (AMM) aussi pour mixité et cycles rapides	Non	Oui, surtout sur récurrences maniaques et mixtes

II.1.2.3 Les délires chroniques non schizophréniques :

II.1.2.3.1 Définition :

Le terme délire vient du latin deliro : « s'écarter du sillon, de la ligne droite ». Le délire peut se définir comme une perte plus ou moins importante du rapport d'un individu à la

réalité.

Les mécanismes qui sous-tendent les délires sont multiples : interprétation, imagination, hallucination et intuition. Ces états psychopathologiques complexes peuvent être la conséquence d'une désorganisation aiguë ou durable du fonctionnement psychique de la personne, la conduisant à remettre en cause ses croyances sur elle-même et le monde qui l'entoure [99].

Les délires chroniques non schizophréniques sont des affections psychiatriques caractérisées par leur durée supérieure à 6 mois [100], leur caractère non dissociatif ; leur caractère permanent ; leur caractère relativement systématisé ; l'absence d'évolution vers des formes « déficitaires » (mais ce caractère n'est pas absolu) et leur apparition tardive après 30 ans [101].

II.1.2.3.2 Classification :

Elle reste historiquement fondée sur le mécanisme prévalent du délire, on décrit : [102]

- ✚ Les délires paranoïaques ; strictement interprétatifs.
- ✚ Les psychoses hallucinatoires chroniques (PHC) ; essentiellement hallucinatoires : hallucinations surtout auditives.
- ✚ Les délires paraphréniques où prédominent les phénomènes imaginatifs [101].

II.1.2.3.2.1 Les délires paranoïaques ou les paranoïas :

II.1.2.3.2.1.1 Description clinique :

Le terme de paranoïaque qualifie à la fois un trouble de la personnalité et une pathologie délirante.

Les délires paranoïaques sont des états délirants chroniques, de mécanisme interprétatif et systématisé. La systématisation du délire lui confère un caractère extrêmement cohérent qui, associé à la conviction absolue et inébranlable du patient, peut entraîner l'adhésion de tiers [103].

La personnalité pathologique prédisposante est la personnalité paranoïaque marquée par la psychorigidité, la fausseté du jugement, la méfiance, l'orgueil [104].

Le délire paranoïaque regroupe les délires passionnels avec le délire érotomane, le délire de jalousie et le délire de revendication ainsi que le délire de revendication des sensitifs (Kretschmer) et le délire d'interprétation (Capgras) [105].

II.1.2.3.2.1.1.1 Les délires passionnels :

Sont des états délirants chroniques débutant généralement brusquement par une interprétation ou par une intuition délirante [100]. La participation affective y est dominante, prenant le pas sur toutes les capacités de raisonnement [104].

Ces délires sont marqués par l'excitation et l'exaltation qui apparaissent surtout quand le malade aborde le sujet de son délire [106].

Il s'agit de délire « en secteur » procédant d'un postulat initial. « Le malade ne délire que dans le domaine de son désir » [104].

On décrit 3 grands thèmes :

✚ **L'érotomanie ou délire érotomaniaque** : c'est « l'illusion délirante d'être aimé » [103]. Ce trouble est assez rare et touche surtout les sujets de sexe féminin. Le patient est convaincu d'être aimé par une personne célèbre et occupant une position sociale élevée : un médecin célèbre, un chanteur [102]. Cet état passionnel évolue selon trois phases : l'espoir et la réussite de cet amour, puis le dépit de cet amour lorsque s'apercevoir impossible, et enfin la haine ou la rancune avec son risque de passage à l'acte [106].

✚ **Délire de jalousie** : touche essentiellement les hommes [100]. Le sujet a insidieusement, puis de façon de plus en plus précise, la conviction que son partenaire le trompe [102] et affirme l'infidélité de son conjoint [106]. Ce délire se nourrit et se développe aux dépens d'événements anodins qui font l'objet d'interprétations délirantes.

Il s'associe régulièrement à un alcoolisme chronique qui peut dans certains cas favoriser la survenue d'un passage à l'acte [103].

Le danger majeur qui peut être survenir est les actes hétéro-agressifs à l'égard du conjoint ou de l'amant supposé [105].

✚ **Délires de revendication** : ils sont fréquents, essentiellement basés sur des interprétations, reposant sur la conviction d'un préjudice subi [104]. Le sujet a l'impression d'être victime et persécuté, d'où une revendication démesurée qui devient source de combat incessant pour faire valoir son bon droit [102].

Ce type de délire regroupe :

- ✓ Les quérulents processifs : affirment qu'ils ont été lésés et leurs biens ont été spoliés : ils multiplient les procédures judiciaires.
- ✓ Les idéalistes passionnés : leur délire est centré sur une idéologie mystique, sociale ou politique qu'ils veulent transmettre. Ils fondent des associations, écrivent des pamphlets, lancent des diatribes.
- ✓ Les inventeurs méconnus : sont convaincus d'avoir fait la découverte du siècle, cherchent par tous les moyens à protéger leur invention et à la faire reconnaître. Comme ils échouent dans l'obtention d'un brevet, ils estiment être volés [104].

II.1.2.3.2.1.1.2 Le délire d'interprétation systématisé de Sérieux et Capgras ou folie raisonnante :

Individualisé par Sérieux et Capgras en 1909 et considérés par eux comme des « folies raisonnantes » [104]. Les délires d'interprétation débutent brutalement suite d'un facteur déclenchant, ou d'une façon insidieuse. Ils se développent le plus souvent chez des patients présentant une personnalité pathologique de type paranoïaque.

Les interprétations délirantes sont nombreuses et tous les événements rencontrés par le sujet seront rattachés au système délirant.

La structure de ce type de délire est dite « en réseau » puisque tous les domaines (affectif, relationnel et psychique) de la vie du sujet sont envahis par les idées délirantes. Il n'y a plus de hasard dans la vie du sujet. Les thématiques les plus régulièrement rencontrées sont celles de persécution et de préjudice [103].

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

II.1.2.3.2.1.1.3 Le délire de relation des sensitifs de Kretschmer ou paranoïa sensitive :

Ce délire, décrit par Kretschmer en 1919, se développe chez des sujets présentant une personnalité prémorbide de type sensitive qui ne présente pas de l'hyperestime de soi et de la quérulence caractérisant les autres types de personnalités paranoïaques, par contre elle présente l'orgueil, sens des valeurs et de la morale, vulnérabilité et tendance à intérioriser douloureusement les échecs relationnels et affectifs qu'elle rencontre.

C'est un délire qui émerge progressivement dans les suites de déceptions. Il se construit sur des interprétations délirantes et les thématiques les plus fréquemment rencontrées sont celles de persécution, de préjudice, de mépris ou d'atteinte des valeurs morales. Le délire reste souvent limité au domaine relationnel proche et une évolution dépressive peut se développer [103].

II.1.2.3.2.1.2 Prise en charge :

Traitement médicamenteux : [103]

Comme dans toutes les pathologies délirantes, le traitement pharmacologique repose essentiellement sur l'utilisation des neuroleptiques par exemple :

✚ **Les neuroleptiques sédatifs** : sont des traitements à court terme indiqués en cas d'agitation ou de menace de passage à l'acte. On utilise principalement :
La cyamémazine (Tercian® 50 à 200 mg par jour), la lévopromazine (Nozinan® 50 à 200 mg par jour), et la lévopromazine (Nozinan® 50 à 200 mg par jour).

✚ **les neuroleptiques incisifs** : utilisés comme traitement de fond dont l'action est inconstante sur ce type de délire. A titre indicatif, on peut utiliser :

- Les neuroleptiques classiques : l'halopéridol (Haldol 1 à 5 mg par jour), dont certains disposent de formes à action prolongée garantant d'une meilleure observance.
- les neuroleptiques atypiques : employés en première intention du fait de leur meilleure tolérance, on va citer :
La rispéridone (Risperdal® 1 à 3 mg par jour), l'amisulpride (Solian® 100 à 400 mg par jour) et l'olanzapine (Zyprexa® 2,5 à 5 mg par jour).

✚ D'autres médicaments peuvent être associés aux neuroleptiques :

- Les antidépresseurs sont indiqués en cas de décompensation dépressive.
- Les anxiolytiques dont les benzodiazépines qui trouvent leur indication dans les traitements d'appoint et de courte durée des troubles anxieux associés.

II.1.2.3.2.2 Les psychoses hallucinatoires chroniques :

II.1.2.3.2.2.1 Description clinique :

La psychose hallucinatoire chronique est généralement de début tardif, après l'âge de 30 ans. Elle touche fréquemment le sexe féminin et survient souvent chez des patients à la personnalité sensitive ou paranoïaque [102]. Il s'agit d'un délire qui se produit principalement par un mécanisme hallucinatoire, sans dissociation mentale et d'évolution chronique [100].

Le début est tantôt progressif, tantôt brutal, marqué par la survenue : [102]

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

- ✚ D'hallucinations : qui peuvent toucher les cinq sens (olfactives, visuelles, gustatives, cénesthésiques, psychomotrices, psychomotrices verbales). Les hallucinations cénesthésiques (ondes, courant électrique, attouchements sexuels) et olfactives seraient plus fréquentes que dans les autres pathologies délirantes. Les thématiques les plus fréquemment rencontrées sont à contenu de persécution, sexuelle, mystique ou d'influence [103].
- ✚ D'automatisme mental : qui est constant [104], peut être idéo-verbal, idéo-moteur ou idéo-sensitif [103] (devinement de la pensée, commentaire des actes, écho de la pensée qui apparaît doublée et répercutée, vol de la pensée, pensée imposée). Un véritable syndrome d'influence s'organise, le délirant étant soumis aux ordres et commandements de ses voix psychiques et acoustico-verbales qui lui imposent ses idées, ses choix et ses actes [104].

L'évolution est en général chronique, marquée par des périodes de rémission partielle ou totale du délire alternant avec des périodes de recrudescence délirante [103] ; évolution globale vers un enkystement du délire avec des moments féconds [100].

II.1.2.3.2.2 Prise en charge : [103]

Les psychoses hallucinatoires chroniques sont améliorées par la prescription de neuroleptiques incisifs à faible posologie :

- Halopéridol (Haldol 1 à 5 mg par jour) avec éventuellement relais par la forme à action prolongée (Haldol Décanoas®).
- Risperidone (Risperdal® 1 à 3 mg par jour) ;
- Amisulpride (Solian® 100 à 400 mg par jour) ;
- Olanzapine (Zyprexa® 2,5 à 5 mg par jour).

II.1.2.3.2.3 Les paraphrénies :

II.1.2.3.2.3.1 Description clinique :

Le délire paraphrénique est d'installation progressive, après la trentaine. Il se caractérise par son absence de cohérence, sa luxuriance et son côté imaginaire et fantasmagorique [102]. Il s'agit de délires sans dissociation mentale, d'évolution chronique et survenant chez des sujets âgés.

Le début est marqué par l'apparition de troubles du comportement, de bizarreries ou de troubles affectifs.

Le délire, dont le mécanisme est imaginatif, prend l'aspect de rêveries, de contes ou encore de fiction. Les thématiques cosmiques et fantastiques seraient plus fréquentes. Ce système délirant coexiste le plus souvent avec une pensée normale et les fonctions intellectuelles du patient sont préservées [103].

On identifie deux formes cliniques :

- ✚ **La paraphrénie confabulante** : dite délire d'imagination qui est exclusivement de mécanisme imaginatif [103], Caractérisée par l'incohérence du délire et l'abondance de

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

faux souvenirs, par des récits d'événements étranges et des idées enrichies de souvenirs délirants, elle est assez rare, et les troubles intellectuels qui en découlent modérés [107].

✚ **La paraphrénie fantastique** : qui associe au mécanisme délirant principal imaginatif d'autres mécanismes notamment hallucinatoire et parfois un automatisme mental [103]. Le déroulement du délire s'effectue sans référence à la réalité et sans vraisemblance, mais il est caractérisé par le merveilleux, évoquant les contes de fée, les récits de science-fiction ou les récits mythologiques. Cette forme de délire s'accompagne d'euphorie ou parfois de troubles du cours de la pensée, proches de ceux observés dans les schizophrénies [102].

II.1.2.3.2.3.2 *Prise en charge* : [103]

Les délires imaginatifs sont peu sensibles aux traitements neuroleptiques. Le principe de traitement est le même que celui des psychoses hallucinatoires chroniques.

II.2 Les indications secondaires des neuroleptiques :

II.2.1 La dépression :

II.2.1.1 Définition :

L'humeur : d'après J.Delays « c'est une Disposition fondamentale, riche de toutes instances émotionnelles et instinctive qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » [108]. «Déprimer», étymologiquement, signifie « rabaissé ». La dépression est une condition handicapante qui peut retentir sur le sommeil, l'alimentation et la santé en général avec notamment un risque de suicide dans les cas les plus graves (surtout dans la dépression mélancolique), ainsi que sur la famille, la scolarité ou le travail [109].

II.2.1.2 Les antipsychotiques dans la dépression :

Dans le traitement de la dépression, les deux objectifs majeurs doivent être, à tout moment, la rémission complète [110]. L'absence de symptômes dépressifs, et la prévention des récurrences. Malheureusement, pour une proportion importante de sujets déprimés, l'objectif de guérison est difficile à atteindre. Pour atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur difficile à traiter, nous disposons de stratégies efficaces. Parmi ces options, l'adjonction d'un antipsychotique atypique (APA) est devenue, au cours des dernières années, un choix populaire dans la clinique psychiatrique [111].

II.2.1.3 Antipsychotiques atypiques associés à un antidépresseur dans la dépression résistante :

Actuellement, l'aripiprazole est approuvé par les autorités américaines FDA comme traitement adjuvant de la dépression majeure. Par contre, il n'est pas enregistré en Europe dans cette indication. En fait, l'aripiprazole associé à un antidépresseur a démontré son efficacité dans 3 études cliniques randomisées [112].

L'efficacité d'une association olanzapine fluoxétine (OFC) dans le traitement de la dépression résistante a été évaluée dans 5 essais cliniques randomisés et réalisés en double

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

populaire aveugle. Dans deux de ces études, l'association olanzapine-fluoxétine était supérieure au traitement en monothérapie avec l'olanzapine ou la fluoxétine (Prozac®) [113].

La quétiapine XR a également fait preuve de son efficacité dans le traitement de la dépression majeure en monothérapie (quétiapine XR (50-300 mg) et en association avec un antidépresseur [114].

Les données concernant la rispéridone suggèrent aussi un rôle potentiel dans la prise en charge du déprimé majeur résistant au traitement antidépresseur [115].

L'efficacité des antipsychotiques atypiques est prouvée, et, en particulier, de l'aripiprazole et de la quétiapine XR, dans la prise en charge de la dépression résistante. Cependant, actuellement, la quétiapine XR est le seul atypique enregistré en Europe chez les patients déprimés majeurs répondant insuffisamment au traitement antidépresseur.

II.2.2 Troubles anxieux :

II.2.2.1 Définition :

L'anxiété est une émotion souvent ressentie comme désagréable qui correspond à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir. L'anxiété est un phénomène normal, présent chez tous les individus. Elle peut cependant prendre un caractère excessif et pathologique dans différentes situations : on parlera alors de troubles anxieux [116].

Les troubles anxieux sont des pathologies fréquentes qui regroupent plusieurs entités cliniques aujourd'hui bien caractérisées avec comme dénominateur commun l'anxiété.

Les personnes souffrant de troubles anxieux ressentent de la peur et de l'angoisse, elles sont fatiguées et irritables et montrent des difficultés de concentration, Elles cherchent également souvent à s'isoler. L'anxiété se traduit aussi par certains symptômes physiques : des troubles du sommeil et des douleurs musculaires, des palpitations, des tremblements.

Si l'anxiété n'est pas traitée, elle risque d'évoluer vers une dépression et également un alcoolisme, une consommation de stupéfiants, des maladies chroniques (HTA, maladies cardiaques, cancer, diabète) ou encore d'autres troubles (phobie, paniques, troubles obsessionnels compulsifs) peuvent être liés aux troubles anxieux [117].

II.2.2.2 Les neuroleptiques dans le traitement des troubles anxieux :

La cyamémazine (comprimés de Tercian® à 25 mg, 100 mg et solution buvable), l'halopéridol (comprimés d'Haldol® à 1 mg et solution buvable à 0,5 mg/ml), le sulpiride (solution buvable et gélules de Dogmatil® à 50 mg) sont indiqués dans les états anxieux en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles [118].

II.2.3 Trouble obsessionnel compulsif (TOC) :

II.2.3.1 Définition :

Le trouble obsessionnel-compulsif est une maladie psychique caractérisée par la présence d'obsessions (idées, images ou impulsions qui s'imposent à la conscience de façon répétitive et irrésistible suscitant énormément d'anxiété ou de détresse) accompagnées ou non de

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

compulsions (comportements répétitifs accomplis, réellement ou en pensée, par la personne atteinte pour réduire la tension intérieure engendrée par les obsessions).

Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (prenant plus d'une heure par jour) ou elles interfèrent de façon significative avec les activités habituelles de la personne, son fonctionnement professionnel (ou scolaire) ou ses activités ou relations sociales habituelles [3].

II.2.3.2 Les neuroleptiques dans le traitement de TOC : [118]

Les propriétés anti-dopaminergiques des neuroleptiques leur confèrent leur utilisation dans le traitement des formes résistantes de TOC en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques.

- L'association d'halopéridol (en moyenne 6 mg/j) à la fluvoxamine dans des TOC, est avec efficacité plus importante lorsqu'il existe une comorbidité avec des tics.

- L'adjonction de rispéridone à des antidépresseurs sérotoninergiques a été proposée dans les formes résistantes de TOC avec succès dans des cas isolés.

- De plus, l'intérêt d'adjoindre l'olanzapine aux antidépresseurs sérotoninergiques dans les TOC résistant.

- Par ailleurs, la rispéridone, à l'instar de la clozapine et de l'olanzapine, pourrait majorer les symptômes obsessionnels chez des patients souffrant de schizophrénie.

- Les seuls antipsychotiques possiblement utilisables en association aux antidépresseurs dans les formes résistantes de TOC sont la quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol.

II.2.4 Troubles de comportement et symptômes psychotiques chez les parkinsoniens :

II.2.4.1 Définition :

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neuro-dégénérative, lentement évolutive, caractérisée par des tremblements de repos, une rigidité musculaire, des mouvements lents et diminués (bradykinésie) et une instabilité de la marche et / ou posturale [119].

Il existe d'autres symptômes qui font partie de la maladie de parkinson qui sont les troubles psychotiques et comportementaux, même s'ils sont moins connus du grand public, ils sont une source importante de handicap.

- Les troubles psychotiques : il s'agit d'idées délirantes, d'hallucinations ou encore d'une impression de persécution. Ces troubles sont liés aux traitements de la maladie (agonistes dopaminergiques)

- Les troubles de comportement : sont également liés aux agonistes dopaminergiques, caractérisés par : l'hyperactivité, l'addiction, le développement de la créativité et les troubles de la cognition sociale [120] [121].

II.2.4.2 Les neuroleptiques dans le traitement des troubles de comportement et symptômes psychotiques chez les parkinsoniens : [118]

Contrairement aux APG, les ASG peuvent être utilisés lors de l'apparition de symptômes psychotiques chez les patients parkinsoniens recevant des agonistes dopaminergiques ou de la L-dopa.

- La clozapine est la principale molécule recommandée. Elle a en effet démontré son efficacité

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

et elle est la mieux tolérée du point de vue extrapyramidal.

- L'olanzapine n'est pas recommandée du fait d'un doute sur son efficacité dans cette indication et d'un risque de détérioration motrice.
- La quétiapine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement des symptômes psychotiques chez les parkinsoniens en raison de données contradictoires sur son efficacité et des biais méthodologiques affectant les études concernées.

The Movement Disorder Society recommande donc en première intention la clozapine, et en deuxième intention la quétiapine, au vu de son efficacité supposée et de la sécurité apportée sans surveillance particulière. Ces recommandations ne valent que pour le traitement à court terme des manifestations psychotiques chez le parkinsonien car aucun essai clinique n'a dépassé 22 semaines.

II.2.5 La maladie d'Alzheimer :

II.2.5.1 Définition :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro dégénérative (Atteinte cérébrale progressive conduisant à la mort neuronale) caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles (cognitives) conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne.

Les symptômes évoluent dans le temps. Cette évolution est variable d'un individu à l'autre. Les troubles de la mémoire forment le symptôme le plus fréquent. Ils doivent être associés à un autre trouble des fonctions cognitives pour que le diagnostic de maladie d'Alzheimer puisse être évoqué. Il peut s'agir :

- ✚ de troubles du langage (aphasie).
- ✚ de difficultés à effectuer certains gestes (apraxie).
- ✚ de la perte de la reconnaissance des objets ou des personnes (agnosie).
- ✚ ou encore de la perte des fonctions exécutives, c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné [122].

II.2.5.2 Les neuroleptiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer :

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et présentant de l'agressivité, le médecin peut prescrire des neuroleptiques notamment la rispéridone (posologie 2 mg /j) .lorsque cette agressivité présente un danger pour le patient ou pour ses proches. Cependant, ce type de traitement est habituellement de courte durée (pas plus de six semaines) car l'usage de ces médicaments sur le long terme augmente le risque de mortalité des patients atteints de maladie d'Alzheimer [123].

II.2.6 Troubles envahissants du développement (TED) :

II.2.6.1 Définition :

Les troubles envahissant du développement sont des troubles neurologiques qui affectent principalement les relations sociales et la communication chez l'enfant. Ces troubles se manifestent aussi par l'apparition de comportements atypiques (inhabituels) et le développement d'intérêts restreints chez le jeune ou l'adulte qui en est atteint.

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

D'après les critères diagnostics, cinq troubles envahissants du développement sont recensés : Trouble autistique, Syndrome de Rett, Trouble dés intégratif de l'enfance, Syndrome d'Asperger et Trouble envahissant du développement non-spécifié.

II.2.6.2 Les neuroleptiques dans le traitement des TED :

Troubles autistiques, où les comportements d'automutilations, d'agitation et d'agressivité ont été l'une des premières indications des neuroleptiques conventionnels surtout l'halopéridol, argumentée par plusieurs études contrôlées contre placebo. Les neuroleptiques de nouvelle génération, avec de petites doses de rispéridone, ont fait la preuve de leur efficacité dans des études contrôlées conduites dans cette indication (McCracken et al. 2002) [124].

II.2.7 La phobie :

II.2.7.1 Définition :

Dans les nouvelles classifications, les troubles phobiques sont séparés en trois groupes : l'agoraphobie, la phobie sociale et les phobies simples, et présentent les caractéristiques communes suivantes :

- + Présence d'une peur ou d'une anxiété disproportionnée par rapport au danger réel lié aux situations.
- + Les situations phobogènes sont activement évitées.
- + Le patient a conscience du caractère morbide du trouble.
- + Altération significative du fonctionnement social ou professionnel.

II.2.7.2 Les neuroleptiques dans le traitement de la phobie :

Il peut être utile d'associer un traitement par antipsychotique à petites doses dans les phobies sociales graves, en association aux IRS [125].

II.2.8 Tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette :

II.2.8.1 Définition :

En neurologie, le mot tics désigne un mouvement, un geste, une vocalisation, un comportement soudains, brefs, récidivant à court terme, involontaires. Insistons : il n'y a pas, chez le tiqueur, la volonté délibérée de réaliser un tic. Celui qui profère une grossièreté qui touche les attributs génitaux de la personne en face ne fait pas un geste intentionnel ; c'est un échec du contrôle volontaire, un acte qui lui échappe, selon l'expression utilisée par Georges Gilles de la Tourette, celui à qui l'on doit la description de la maladie du même nom [126].

II.2.8.2 Traitement :

Antagonistes dopaminergiques : neuroleptiques Le pimozide et l'halopéridol [127], mais également le tiapride et les phénothiazines comptent parmi les traitements les plus utilisés [126]. S'ils sont efficaces sur les tics, ces neuroleptiques dits « classiques » peuvent donner des effets secondaires et on leur préfère actuellement les neuroleptiques dits « atypiques » tels que la rispéridone [128] [129], l'olanzapine [130], l'aripiprazole [131]. La rispéridone a fait la preuve de sa supériorité par rapport au pimozide [132].

II.2.9 Toxicomanie :

II.2.9.1 Définition :

La toxicomanie (du grec toxikon = poison et mania = folie) [133], c'est la consommation régulière et excessive de substances toxiques naturelles ou synthétiques (stupéfiants, produits licites et illicites) sans prescription thérapeutique créant une accoutumance et un état de dépendance physique et / ou psychique [134].

Selon l'OMS, la toxicomanie se traduit par une envie irrésistible de consommer un produit (addiction), une tendance à augmenter les doses avec le temps pour l'obtention d'un effet donné (tolérance), une dépendance psychologique et parfois physique, et des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques). Elle est habituellement très variable selon les patients [133].

II.2.9.2 Les neuroleptiques dans le traitement de la toxicomanie :

Au-delà du traitement et pathologies associées, les tranquillisants, et particulièrement les antipsychotiques, permettent une mise à distance des affects ; les événements de vie sont ressentis avec plus de distance. Les produits plus utiles seront :

- L'olanzapine, 10 à 20 mg/jour ;
- L'amisulpride 200 à 600 mg/jour ;
- La rispéridone 1 à 4 mg/jour.

Ces produits ont parfois une action spécifique sur l'appétence toxicophile, cocaïnique ou cannabique [125].

II.2.10 Antipsychotiques en situation d'urgence :

II.2.10.1 Introduction :

Les situations d'urgence en psychiatrie se manifestent chez les patients par une agitation psychomotrice dont la sévérité, associée à l'étiologie, va déterminer la conduite à tenir. Les étiologies peuvent être distinguées en trois groupes: psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, troubles de la personnalité), organiques (neurologiques, infectieuses) et abus de substances. L'agitation se développe selon un continuum, de l'anxiété, qui peut être considérée comme un prodrome, jusqu'à l'agression que la démarche thérapeutique cherchera à prévenir [135]. L'évaluation de la sévérité se fait la plupart du temps de façon empirique, mais peut utiliser des outils standardisés.

II.2.10.2 Caractéristiques du médicament idéal :

Actuellement, les caractéristiques du médicament idéal en situation d'urgence sont les suivantes :

- ✚ rapidité d'action ;
- ✚ action sur la cause de l'agitation ;
- ✚ absence de sédation ;
- ✚ bonne tolérance et bon profil de sécurité ;
- ✚ facilité de préparation ;
- ✚ administration non traumatique, indolore, et facile ;

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

- ✚ pas de nécessité de contention pour l'administration ;
- ✚ peu de variabilité interindividuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique ;
- ✚ durée d'action suffisante pour assurer le transport jusqu'au service receveur ;
- ✚ faible risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables [136] [137].

II.2.10.3 Les médicaments prescrire en urgence :

- ✓ **Lorazépam** : (2 mg IM) a fait l'objet du plus grand nombre d'études dans la littérature et à la caractéristique de réduire l'agitation sans causer de trouble du mouvement [138].
- ✓ **Olanzapine** : intramusculaire utilisée en monothérapie permettrait une réduction de l'agitation plus rapide avec un profil d'effets indésirables moins délétère [139].
- ✓ **Aripiprazole** : Sous la forme intramusculaire, l'aripiprazole a été étudié dans l'agitation présentée par des patients avec un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif [137].
- ✓ **Risperidone** : à 2 mg, en association au lorazépam 2 mg en intramusculaire, ne montre pas d'infériorité comparée à l'halopéridol 5 mg en intramusculaire en association au lorazépam 2 mg en intramusculaire [25].
- ✓ **Ziprasidone** : En intramusculaire, cette molécule est efficace dans les situations d'urgence pour les patients schizophrènes ou présentant un trouble de l'humeur. Il semblerait qu'elle possède un effet spécifique sur l'hostilité. Elle est bien tolérée mais contre-indiquée chez les patients présentant un allongement de l'espace QT ou un antécédent d'arythmie cardiaque [137] [139]. Cela complique son utilisation en urgence lorsque ces éléments ne sont pas connus et ne peuvent être recueillis.

II.3 Prescription des neuroleptiques chez les populations spécifiques :

II.3.1 La prescription des antipsychotiques chez le sujet âgé :

II.3.1.1 Introduction :

Les troubles psychotiques sont fréquents au cours du vieillissement. Par conséquent, le recours aux antipsychotiques (neuroleptiques classiques et atypiques) est très fréquent chez les personnes de plus de 65 ans [26].

Les indications de prescription des antipsychotiques chez les sujets âgés sont soit des entités nosographiques dont certaines figurent dans les AMM des médicaments (schizophrénie, psychoses délirantes aiguës ou chroniques, manie psychotique, etc.), soit des symptômes (troubles du comportement, délire, etc.) qui figurent rarement dans l'AMM mais dont le traitement repose sur la pratique clinique [140].

II.3.1.2 Principaux antipsychotiques utilisés chez le sujet âgé : [26]

- ✓ **Risperidone** : c'est le traitement de première intention recommandé dans la plupart des troubles psychotiques de l'âge, en raison d'un profil bénéfice/risque plus favorable que celui d'autres antipsychotiques (en particulier sur le plan du profil anticholinergique).

De nombreuses données d'évidence soutiennent l'efficacité de la risperidone chez le sujet âgé, en particulier dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires, de la dépression avec symptômes psychotiques, de la confusion et des troubles psycho-comportementaux de la démence.

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

La rispéridone a une demi-vie courte (6 heures), ce qui limite les risques d'accumulation plasmatique chez les sujets âgés fragiles.

- ✓ **Olanzapine** : L'efficacité de l'olanzapine dans le traitement de la schizophrénie chez des patients âgés a été comparée à celle de la rispéridone.

Il semble être également un traitement efficace et bien toléré dans la prise en charge de la confusion du sujet âgé.

- ✓ **Quétiapine** : est un antipsychotique qui n'est disponible en France que depuis 2011, alors qu'il est disponible sur le marché américain depuis plus de dix ans. Elle possède une AMM dans la schizophrénie, mais aussi dans le trouble bipolaire, en particulier dans les phases dépressives, et dans la dépression résistante.
- ✓ **Aripiprazole** : possède un profil efficacité/tolérance favorable qui en fait, en théorie, un traitement de choix des pathologies du sujet âgé.
- ✓ **Clozapine** : c'est un traitement rarement utilisé chez le sujet âgé, en raison du risque d'agranulocytose. Il a des effets anticholinergiques importants, et est associée à un risque de survenue de myocardite, de diminution du seuil épileptogène, de prise de poids et de syndrome métabolique.

La clozapine reste pourtant le traitement antipsychotique de première intention pour le traitement des symptômes psychotiques associés à la maladie de Parkinson (en cas de symptômes sévères et persistants) et dans la démence à corps de Lewy du fait de son profil de tolérance très favorable sur le plan des symptômes extrapyramidaux.

- ✓ **Amisulpride** : il existe relativement peu de données sur l'utilisation de l'amisulpride chez les patients âgés. Pourtant son profil pharmacologique en fait une alternative à la rispéridone dans le traitement des troubles psychotiques du sujet âgé.

L'amisulpride n'est pas sujet aux modifications pharmacocinétiques liées aux vieillissements et a une bonne tolérance sur le plan des symptômes extrapyramidaux et sur le plan des risques d'interactions médicamenteuses.

Comparer l'amisulpride à la rispéridone indique que l'amisulpride est efficace et bien toléré dans le traitement de la schizophrénie du sujet âgé [26].

II.3.2 Prescription des neuroleptiques dans la grossesse et l'allaitement : [27] [28] [141] [31] [142]

II.3.2.1 Introduction :

Tous les médicaments psychotropes passent la barrière placentaire. La décision d'utiliser un médicament pendant la grossesse devrait s'appuyer sur l'indication clinique du traitement, l'efficacité de la molécule considérée et sa toxicité potentielle pour la mère et le fœtus.

Les catégories de risque d'emploi d'un médicament psychotrope pendant la grossesse sont parfois différentes selon le système de classification considéré. Les suivantes sont basées sur le système de classification de la FDA (Briggs et al, 2008):

A: pas de risque

B: risque peu vraisemblable

C: risque ne pouvant pas être écarté

D: risque reconnu

X: contre-indiqué pendant la grossesse

II.3.2.2 Les neuroleptiques typiques :

C chlorpromazine, chlorprothixène, clotiapine, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, perphénazine, promazine, zuclopenthixol

Catégorie de risque non précisée: pipampérone, tiapride

✚ **Tératogène:** les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les antipsychotiques typiques sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures.

Dans une étude prospective, le taux de malformations congénitales chez des enfants exposés aux **phénothiazines** durant les 4 premiers mois de gestation ne différait pas de celui des enfants contrôles; le taux de mortalité périnatale et le poids moyen à la naissance ne différaient pas entre les deux groupes. Dans une autre étude prospective, il y avait une augmentation significative du risque de malformations chez les enfants exposés durant le 1er trimestre aux phénothiazines en général (3,5%), et aux phénothiazines aliphatiques en particulier, notamment **la chlorpromazine** (5,7%), comparativement aux enfants non exposés (1,6%); toutefois, ces données ont été critiquées, vu le taux de malformations de 1,6% chez les contrôles, plus bas que les chiffres usuels de 2% à 4% dans la population générale. Un autre biais, relevé pour ces 2 études, concerne le fait que la majorité des mères avaient reçu des antipsychotiques comme antiémétique, anxiolytique ou somnifère, et non pour des troubles psychotiques; les doses étaient donc probablement inférieures à celles administrées à des patientes psychiatriques.

Dans une ré-analyse de données issues d'études prospectives longitudinales avec un suivi allant jusqu'à 5 ans, il y avait une tendance non significative envers une augmentation des anomalies congénitales après exposition aux **phénothiazines** entre la 4ème et la 10ème semaine après la conception, pour traiter des nausées et des vomissements, comparativement à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de phénothiazines; la fréquence d'anomalies congénitales sévères à 5 ans était de 5,4% dans le groupe phénothiazines et de 3,2% dans le groupe contrôle.

La **chlorpromazine** et l'**halopéridol** sont les antipsychotiques pour lesquels on dispose du plus grand recul d'utilisation chez la femme enceinte. L'**halopéridol** est à préférer en raison de son potentiel sédatif et hypotensif moindre. Toutefois, une possible association entre une exposition in utero à l'**halopéridol** et la survenue de malformations des membres ne pouvant pas être exclue, une échographie de niveau 2 est conseillée chez une femme enceinte ayant reçu cet antipsychotique au cours du 1er trimestre. Une échographie de niveau 2 consiste en un examen beaucoup plus approfondi qui s'effectue à l'aide d'un équipement plus perfectionné. Cet examen est souvent indiqué dans le cas de grossesses à haut risque ou lorsque des anomalies sont décelées à l'aide de l'échographie de niveau 1. Il dure généralement plus d'une heure.

✚ **Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que tremblements, troubles du tonus musculaire, hyperréflexie, rigidité en roue dentée, torticolis, opisthotonos, mouvements anormaux, irritabilité, hyporéflexie, troubles de la

thermorégulation, détresse respiratoire, cyanose, agitation motrice, apathie, ictère, régurgitations, reflux gastro-oesophagien, difficultés à téter, obstruction intestinale fonctionnelle, congestion nasale, thrombocytose, arythmie cardiaque, bradycardie, bloc atrioventriculaire, prolongation du QTc et distension abdominale, a été rapportée chez des Unité de psychopharmacologie clinique 18 nouveau-nés dont la mère avait pris des antipsychotiques typiques jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, témoignant d'une imprégnation et/ou d'un syndrome de sevrage, s'estompaient généralement dans les 10 jours, à part un syndrome extrapyramidal dont la persistance durant plusieurs mois a été décrite. De rares cas de syndrome neuroleptique malin ont été rapportés durant la grossesse. Dans une étude de suivi prospectif, une toxicité néonatale était significativement plus susceptible de survenir chez des nouveau-nés exposés in utero aux antipsychotiques typiques ou aux antipsychotiques atypiques (APA), comparativement à ceux exposés à des substances non foetotoxiques (21,6% vs 15,6% vs 4,2%).

II.3.2.3 Antipsychotiques atypiques :

B clozapine, lurasidone

C aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone

Catégorie de risque non précisée: amisulpride, asénapine, palipéridone, sertindole, sulpiride.

✚ **Térogénèse:** les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les APA sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures. Dans une étude rétrospective, la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse était associée à une augmentation significative du risque de malformations congénitales, sans différence significative entre APA et antipsychotiques typiques ou entre un antipsychotique et un autre. Dans une étude de suivi prospectif, la prise d'APA durant le 1er trimestre était associée à un risque augmenté de malformations majeures comparativement à une exposition à des substances non térogènes (22/430=5,1% vs 25/1'020=2,5% ORA 2,17 IC 1,20-3,91), ce qui reflétait possiblement un biais de détection concernant les malformations septales.

Le plus grand nombre de grossesses sous APA a été rapporté sous **clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone**, sans configuration récurrente d'anomalies parmi les cas de malformations congénitales.

Il n'y a pas de données pour **l'amisulpride, l'asénapine, la lurasidone, la palipéridone, le sertindole et le sulpiride**, et des données très limitées pour **l'aripiprazole**.

Les APA, comme les antipsychotiques typiques, sont associés à une augmentation du risque de complications néonatales. La plupart des APA, en particulier **la clozapine et l'olanzapine**, apparaissent augmenter le risque de complications métaboliques gestationnelles. L'exposition aux APA a été associée à une augmentation du risque d'enfants gros (poids de naissance > percentile 90) pour l'âge gestationnel dans certaines études, et à un bas poids de naissance dans une autre étude. Ces risques ont été plus rarement rapportés avec les antipsychotiques typiques. Dans une étude, les patientes présentant une schizophrénie, avec ou sans antipsychotiques pendant la grossesse, avaient un risque augmenté d'enfants avec un bas poids de naissance, comparativement à la population générale.

Les concentrations d'antipsychotiques et, le cas échéant, de leurs métabolites, ont été mesurées dans le cordon ombilical et dans le sang maternel au moment de l'accouchement;

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

les résultats de cette étude suggéraient que le foetus était le moins exposé avec **la quétiapine**, et le plus exposé avec **l'olanzapine**.

✚ **Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que dystocie de l'épaule, «floppy infant syndrome» ou syndrome du bébé flasque, convulsions, reflux gastro-oesophagien, diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, arythmie Unité de psychopharmacologie clinique 19 cardiaque, opisthotonos et apnées, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de **la clozapine** jusqu'à l'accouchement. Des complications cardiovasculaires et respiratoires ont été décrites chez des nouveau-nés exposés à **l'olanzapine** ou à **la quétiapine** en fin de gestation. Tremblements, troubles des mouvements, convulsions, nervosité, irritabilité, difficultés à téter et somnolence ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à **la rispéridone**.

II.3.2.4 Antipsychotiques et allaitement :

L'allaitement par des femmes sous antipsychotiques est généralement associé avec peu d'effets indésirables chez les enfants. Le rapport de concentration lait/plasma est le plus élevé avec **la clozapine**. La dose relative d'antipsychotique ingérée par un enfant a été estimée entre 0,2% et 3,0% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg pour l'halopéridol, 6,1% et 10,7% pour **l'amisulpride**, 0,2% et 2,7% pour **l'olanzapine**, 2,8% et 4,7% pour **la rispéridone** et < 1% pour la plupart des autres antipsychotiques. Il n'y a pas de données pour **l'asénapine**, la **lurasidone**, la **palipéridone** et le **sertindole**.

✚ **Risques pour le nourrisson:** somnolence et léthargie ont été rapportées chez des enfants allaités par une mère sous **chlorpromazine**. Sédation, agitation, irritabilité, convulsions et instabilité cardiovasculaire ont été rapportés chez des enfants allaités par une mère sous **clozapine**; une agranulocytose, de résolution spontanée après l'arrêt de l'allaitement, a aussi été décrite. Somnolence, diarrhées, éruption cutanée, léthargie, troubles du sommeil, difficultés à téter, problèmes cardiaques, jaunisse et tremblements ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous **olanzapine**; la plupart d'entre eux avaient aussi été exposés in utero. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveaux nés allaités par une mère sous antipsychotiques typiques ou APA, exposés ou non in utero.

II.3.3 Prescriptions des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent :

II.3.3.1 Introduction :

Les troubles psychiatriques invalidants ont une prévalence proche de 20 % chez l'enfant et l'adolescent (E&A) [143]. Comme les autres psychotropes, les antipsychotiques (AP) ont vu ces dernières années leurs indications s'élargir et dépasser leur cadre initial des psychoses non affectives. Comme en pédiatrie ces prescriptions sont majoritairement hors AMM. Ce poster présente une vision synthétique de ce qu'il faut savoir avant de prescrire un AP chez les E&A basé sur la littérature récente [144].

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

II.3.3.2 Indications des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent

Tableau 7: AMM DES PRINCIPAUX ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN FRANCE. [145]

DCI	Indication thérapeutique et posologies en France : Schizophrénie // Troubles Bipolaires // Troubles graves du comportement // autres	âge
Amisulpride	Schizophrénie : n'est pas recommandée de la puberté jusqu'à l'âge de 18 ans et contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans.	
Aripiprazole	Schizophrénie (10 mg une fois/jour). Troubles bipolaires : épisodes maniaques modérés à sévères des TB I jusqu'à 12 semaines (10 mg une fois/jour).	15 ans 13 ans
Asénapine	La sécurité et l'efficacité de l'asénapine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.	
Chlorpromazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 5 mg/kg/jour).	6 ans
Lozapine	Schizophrénie résistante aux traitements (200 à 450 mg/jour en prises fractionnées).	16 ans
Cyamémazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 4 mg/kg/jour).	3 ans
Halopéridol	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg/jour). Chorées (mouvements anormaux) et maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour).	3 ans 3 ans
Lévomépromazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (0,5 à 2 mg/kg/jour).	3 ans
Loxapine	États psychotiques aigus et états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques à la posologie de 75 à 200 mg/jour). États d'agitation, d'agressivité, et anxiété associés à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité : entre 50 et 300 mg/jour, répartis en 2 ou 3 injections. (solution injectable).	15 ans 15 ans
Olanzapine	L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandés.	
Pimozide	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg/jour). Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour)	6 ans 6 ans
Rispéridone	Troubles des conduites avec un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental.	5 à 18 ans

Chapitre 2 : Prescription des neuroleptiques

	<50kg : entre 0,25mg et 0,75mg une fois/jour. ≥50kg : entre 0,5mg et 1,5mg une fois/jour.	
Quétiapine	La quétiapine n'est pas recommandé < 18 ans.	
Sulpiride	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (5 à 10 mg/kg)	6 ans
Tiapride	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (100 à 150mg/j). Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (3 à 6 mg/kg/jour).	3 ans 3 ans

CHAPITRE III:
L'éducation
thérapeutique et la
prise en charge d'un
patient sous un
neuroleptique

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

III L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique :

III.1 L'éducation thérapeutique :

III.1.1 Définition

Plusieurs définitions de l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) peuvent être données. Il s'agit à la fois d'un concept défini dès 1998 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), puis repris et décrit en France par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 et d'un dispositif réglementaire depuis 2009 avec une mise en œuvre précise et spécifique. Mais l'ETP c'est bien plus. C'est aussi et surtout une philosophie de la santé, une manière de penser et d'agir novatrice et porteuse d'espoir pour toutes les personnes malades.

La première définition de l'ETP est donnée par l'OMS en 1998 : « L'ETP est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie. » [146].

L'ETP pourrait se résumer ainsi [146] :

- ✚ c'est une approche globale de la personne malade avec une prise en compte des répercussions sociales et psychologiques de la maladie..
- ✚ c'est une approche personnalisée et un dispositif centré sur ses besoins et ses attentes.
- ✚ c'est un processus qui l'aide à mobiliser ses propres ressources.
- ✚ c'est un dispositif par lequel il peut valoriser son expérience en développant une expertise personnelle de la maladie qui peut l'amener à devenir un malade « expert ».
- ✚ c'est une approche ambitieuse puisqu'elle cherche à rendre le malade autonome et améliorer sa qualité de vie au quotidien.

La démarche est construite sur des choix éthiques et déontologiques qui affirment les droits du patient à une prise en charge et à une protection de son état de santé, à l'information et la dignité, à des soins de qualité [147].

L'éducation thérapeutique est à distinguer de l'information médicale ; en effet l'information ne prend pas en compte les représentations de santé du patient, le patient est passif, tandis que l'éducation thérapeutique rend le patient acteur de sa santé. Contrairement aux conseils, le concept d'éducation thérapeutique fait intervenir la notion d'évaluation des connaissances.

III.1.2 Population bénéficiaire de l'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie,

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Elle s'adresse à Toute personne ayant [147] :

- + Une maladie chronique (par exemple : schizophrénie, maladie de parkinson, diabète, asthme, insuffisance rénale chronique.) enfant, adolescent ou adulte, quels que soient le type, le stade et l'évolution de la maladie thérapeutique du patient, ça concerne également l'entourage s'il le souhaite et si le patient souhaite l'impliquer dans la gestion de sa maladie.
- + Des maladies de durée limitée nécessitant une prise en charge complexe et/ou à risque. (par exemple : épisodes pathologiques nécessitant un traitement anticoagulant ou antalgique prolongé).
- + Evidemment incluses dans ce périmètre, la gestion des médicaments à risque (anticoagulant oral, neuroleptiques, antiépileptiques, etc.) ou prescrits dans le cadre d'équilibres cliniques précaires (immunosuppresseurs, antirétroviraux, etc.) [148].
- + des patients confrontés à des traitements lourds avec des effets indésirables très importants leur rendant le suivi difficile voire compliqué.

Les pathologies en cause sont souvent asymptomatiques en dehors de leurs manifestations initiales mais elles nécessitent au quotidien, de la part des patients, une adhésion étroite aux diverses modalités du traitement et de la surveillance (prise de médicaments, suivi de régime, auto-surveillance de paramètres biologiques...) afin d'éviter la survenue de complications [147] [149].

III.1.3 Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique

Deux types d'intervenants peuvent être distingués : les promoteurs et les acteurs.

1- les promoteurs :

Ils sont représentés par les associations de santé, les institutions, les maisons de santé, les services hospitaliers et les structures de santé. Les associations de patients jouent un rôle primordial dans le soutien de l'éducation thérapeutique du patient, la diffusion des messages, la participation à la formation des acteurs et à l'organisation des dispositifs [148].

2- Les acteurs :

Il s'agit essentiellement de professionnels de santé mais d'autres professionnels peuvent être impliqués comme par exemple des psychologues. Le plus souvent, les pathologies chroniques, requièrent l'intervention de plusieurs professionnels dont les actions doivent être coordonnées ; ces professionnels forment parfois une équipe multidisciplinaire et ils doivent être formés à la démarche de l'éducation thérapeutique, aux techniques de communication et de pédagogie. La composition de l'équipe qui réalise l'éducation dépend de la pathologie et du patient ; le médecin par sa connaissance de la maladie, l'infirmière par sa connaissance des soins, la diététicienne par son savoir sur les mesures hygiéno-diététiques peuvent faire partie d'une équipe d'éducation. Dans l'asthme, les kinésithérapeutes interviennent également. Le pharmacien, apportant son expertise autour du médicament, pourrait jouer un rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. Il peut

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

accompagner les patients dans la maladie, dans la compréhension du traitement prescrit, dans le respect des prises et dans le bon usage des médicaments [148].

Les patients, individuellement ou leurs associations, sont sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation des programmes et séances d'éducation thérapeutique du patient. Les patients peuvent contribuer à la démarche éducative par : [150]

- un partage d'expériences de la maladie ou des traitements ;
- un relais des messages délivrés par les professionnels de santé ;
- un échange sur les préoccupations quotidiennes, la résolution de problèmes et les ressources disponibles.

Tableau 8 : Liste non exhaustive des compétences nécessaires aux professionnels de santé pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient de manière multidisciplinaire [150]

Compétences relationnelles	Communiquer de manière empathique, recourir à l'écoute active, choisir des mots adaptés, reconnaître les ressources et les difficultés d'apprentissage, permettre au patient de prendre une place plus active au niveau des décisions qui concernent sa santé, ses soins personnels et ses apprentissages. Soutenir la motivation du patient, tout au long de la prise en charge de la maladie chronique.
Compétences pédagogiques et d'animation	Choisir et utiliser de manière adéquate des techniques et des outils pédagogiques qui facilitent et soutiennent l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, prendre en compte les besoins et la diversité des patients lors des séances d'ETP.
Compétences méthodologiques et organisationnelles	Planifier les étapes de la démarche d'ETP (conception et organisation d'un programme individuel d'ETP négocié avec le patient, mise en œuvre et évaluation), recourir à des modalités de coordination des actions entre les services et les professionnels de santé, de manière continue et dans la durée.
Compétences biomédicales et de soins	Avoir une connaissance de la maladie chronique et de la stratégie de prise en charge thérapeutique concernées par le programme d'ETP, reconnaître les troubles psychiques, les situations de vulnérabilité psychologique et sociale.

III.1.4 Objectifs de l'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est une tâche essentielle qui s'intègre dans les soins pharmaceutiques. La démarche de l'éducation thérapeutique s'appuie sur des modèles théoriques de l'apprentissage. L'apprentissage est défini comme l'acquisition, consciente ou non consciente, d'un comportement nouveau. Au cours de cet apprentissage, l'apprenant sélectionne l'information en fonction de l'importance qu'il lui accorde. L'apprenant réfléchit avant, pendant et après l'action ; au cours de sa réflexion, il mobilise des représentations et des savoirs. Un comportement est défini donc comme la potentialité d'une personne à

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

mobiliser dans l'action un certain nombre de savoirs combinés de façon spécifique, en fonction d'un contexte particulier [148].

Sur cette base, l'éducation thérapeutique a pour but de faire acquérir et maintenir au patient non seulement des connaissances mais également des réflexes, des comportements à adopter en cas de problème. Ces compétences permettent au patient de gérer sa maladie et son traitement. On distingue deux catégories de compétences :

✚ Les compétences d'auto-soins :

Les compétences d'auto-soins permettent au patient de gérer les problèmes quotidiens liés à la maladie et à son traitement. Elles consistent à : [148] [150]

- améliorer les connaissances du patient sur la maladie chronique et son traitement pour une meilleure implication du patient dans la prise en charge de sa maladie et de la gestion de son traitement et une meilleure maîtrise de sa vie ;
- soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une auto mesure ;
- adapter des doses de médicaments (adaptation des doses d'insuline par le diabétique en fonction des glycémies), initier un auto-traitement ;
- développer certaines compétences techniques chez le patient afin de lui permettre de participer à ses propres soins (injections d'insuline, utilisation d'une chambre d'inhalation dans l'asthme) ;
- mettre en œuvre des modifications de mode de vie (règles hygiéno-diététiques et corticothérapie au long cours) ;
- prévenir des complications évitables ;
- faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Certaines des compétences d'auto-soins sont considérées comme des compétences de sécurité qui visent à sauvegarder la vie du patient et qui doivent être acquises en priorité.

✚ Les compétences d'adaptation ou compétences psychosociales :

Selon l'OMS, les compétences d'adaptation sont « des compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci ». Les compétences d'adaptation (à la maladie) concernent donc des acquisitions liées à l'acceptation de la maladie par le patient.

- ✓ se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- ✓ savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- ✓ améliorer son attitude face à l'acceptation de la maladie chronique et de son traitement ;
- ✓ savoir exprimer ses difficultés liées à la maladie.
- ✓ développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- ✓ développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

- ✓ prendre des décisions et résoudre un problème.
- ✓ se fixer des buts à atteindre et faire des choix .
- ✓ s'observer, s'évaluer et se renforcer.

III.1.5 Etapes de l'éducation thérapeutique :

En Juin 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un guide méthodologique, destiné à tous les professionnels de santé, visant à structurer un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Ce guide décrit notamment les modalités de mise en œuvre d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique pour un patient. Ce programme définit, dans un contexte donné, Qui fait Quoi, pour Qui, Où, Quand, Comment et Pourquoi réaliser et évaluer une ETP [150]. Ainsi, un programme d'ETP se déroule en quatre grandes étapes :

III.1.5.1 Diagnostic éducatif :

Le diagnostic éducatif est la première étape de la démarche d'éducation qui permet d'appréhender différents aspects de la personnalité du patient, d'identifier ses besoins, d'évaluer ses potentialités, de prendre en compte ses demandes dans le but de proposer un programme d'éducation personnalisé.

Certaines caractéristiques de vie du patient (rythme de travail, organisation de la journée, loisirs, type d'habitat...) doivent être précisées, car elles conditionnent la définition des objectifs d'éducation. Le diagnostic éducatif repose sur une série d'entretiens individuels au début et en cours d'éducation [151].

Au cours des entretiens initiaux, les soignants peuvent s'aider d'un questionnaire préétabli. [152] D'Ivernois et Gagnayre ont proposé un guide d'entretien facilitant le recueil des informations ; il s'agit d'un support structuré qui doit être adapté par les professionnels aux spécificités de chaque maladie chronique et de la population concernée. Le but étant de permettre une discussion ouverte et confiante.

Tableau 9 : Guide d'entretien pour faciliter le recueil d'informations lors de l'élaboration du diagnostic éducatif : principales dimensions du diagnostic éducatif adaptées par d'Ivernois et Gagnayre (2004) d'après le modèle de Green et Kreuter [152].

Dimension biomédicale de la maladie : qu'est-ce qu'il (elle) a ?
Ancienneté de la maladie, son évolution, sa sévérité ou gravité.
Problèmes de santé annexes et importants pour le patient.
Fréquence et motifs des hospitalisations.
Dimension socioprofessionnelle : qu'est-ce qu'il (elle) fait ?
Vie quotidienne, loisirs.
Profession, activité.
Hygiène de vie.
Environnement social et familial.
Dimension cognitive : qu'est-ce qu'il (elle) sait sur sa maladie ? Comment se représente-t-il (elle) la maladie, les traitements, les conséquences pour lui (elle) et ses proches ? Que croit-il (elle) ?

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

Connaissances antérieures sur la maladie.
Croyances, représentations, conceptions.
Mécanismes de la maladie.
Facteurs déclenchant les crises.
Rôle et mode d'action des médicaments.
Efficacité des traitements.
Utilité de l'éducation.
Dimension psycho-affective : qui est-il (elle) ?
Stade dans le processus d'acceptation de la maladie (choc initial, déni, révolte, marchandage, dépression, acceptation).
Situation de stress.
Réactions face à une crise.
Attitudes.
Projets de vie du patient : quel est son projet ?
Repérage du projet initial.
Repérage de la réceptivité du patient à la démarche éducative.
Présentation de la possibilité de réalisation du projet par l'éducation thérapeutique.

Tableau 10 : Conditions de dialogue et techniques de communication favorisant un climat de confiance entre le patient et le professionnel [152].

Confidentialité de l'entretien.
Aménagement des locaux.
Qualité de l'accueil, écoute active, tact, attitude encourageante non culpabilisante, non disqualifiante, empathie.
Temps d'expression suffisamment long du patient, et éventuellement de son entourage.
Reconnaissance de l'expérience et du savoir-faire du patient.
Utilisation de questions ouvertes qui permet d'accéder au ressenti du patient, et de tenir compte de sa logique de raisonnement. Les questions fermées sont utilisées pour obtenir une précision.
Reformulation, relance pour explorer une dimension en particulier.
Possibilité de s'entretenir un moment avec le patient seul (notamment l'adolescent).

Le pharmacien réalise une synthèse du diagnostic éducatif dans lequel il note les difficultés que rencontre le patient, ses projets par ordre de priorité pour améliorer sa qualité de vie, ses points forts pour l'éducation ainsi que ses points faibles, les compétences qu'il devra acquérir. Le pharmacien fait signer un accord de soin d'éducation au patient dans lequel il décrit le programme d'éducation auquel s'engage le patient [153].

III.1.5.2 Définition des compétences à acquérir :

Il faut évaluer les compétences et établir les objectifs. L'objectif doit être formulé en accord avec le patient. Il faut faire attention à ne pas le confondre avec les objectifs thérapeutiques. L'objectif doit être précis pour être bien compris par le patient, il doit être pertinent car il doit

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

enseigner ce qui va servir dans la vie quotidienne. Il doit être adapté au patient, à son niveau de compréhension.

Le contrat d'éducation est personnalisé, il est toujours négocié, les objectifs et les moyens mis en œuvre (dates et horaires des séances, méthodes d'évaluation...) sont discutés entre équipe soignante, parents et enfant [154].

Huit compétences et objectifs à acquérir et à atteindre pour le patient quelles que soient les maladies sont cités sans le tableau suivant :

Tableau 11 : Exemples de compétences à acquérir par le patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutique (matrice de compétences développées en 2001 par d'Ivernois et Gagnayre [152])

Compétences	Objectifs spécifiques (exemples)
1. Faire connaître ses besoins, déterminer des Collaborations avec les soignant, informer son entourage	Exprimer ses besoins, ses valeurs, ses connaissances, ses projets, ses attentes, ses émotions (diagnostic éducatif)
2. Comprendre, s'expliquer	Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions socio-familiales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement
3. Repérer, analyser, mesurer	Repérer des signes d'alerte des symptômes précoces, analyser une situation à risque des résultats d'examen. Mesurer sa glycémie, sa tension artérielle, son débit respiratoire de pointe, etc.
4. Faire face, décider	Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme, etc.), décider dans l'urgence, etc.
5. Résoudre un problème thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa problématique de prévention	Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline. Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine. Prévenir les accidents, les crises. Aménager une maladie, résoudre un environnement, un mode de vie, favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress).
6. Pratiquer, faire	Pratiquer les techniques (injection d'insuline, autocontrôle glycémie, spray, chambre d'inhalation, <i>peak flow</i>). Pratiquer les gestes (respiration, autoexamen des œdèmes, prise de pouls, etc.). Pratiquer des gestes d'urgence.
7. Adapter, réajuster	Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse, etc.). Réajuster un traitement ou une diététique. Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

8. Utiliser les ressources du système de soins. Faire valoir ses droits	Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile. Faire valoir des droits (travail, école, assurances, etc.). Participer à la vie des associations de patients, etc.
--	---

III.1.5.3 Mise en œuvre des séances d'éducation thérapeutique :

III.1.5.3.1 Déroulement des séances d'éducation :

Toute séance d'éducation se déroule en trois temps [154]:

- ✚ **Avant la phase éducative** : il est nécessaire de s'accorder un temps de préparation permettant d'assurer les conditions optimales pour chaque séance. Le pharmacien doit avoir connaissance de son patient ainsi que de son diagnostic éducatif. Il faudra aménager l'espace, fournir le matériel nécessaire en fonction de la technique éducative choisie.
- ✚ **Pendant la phase éducative** : au début de la séance, le pharmacien présente le ou les objectifs de la séance ainsi que les modalités pratiques du déroulement de la séance. A la fin de la séance, le pharmacien vérifie que les objectifs fixés sont bien validés par le patient. Une séance d'éducation dure au maximum 40 minutes car il ne faut pas surcharger le patient en informations. Les séances peuvent être individuelles ou collectives. la taille des groupes est habituellement de 6 à 8 pour les enfants, et de 8 à 10 pour les adultes.
- ✚ **Après la phase éducative** : le pharmacien s'accorde un temps pour analyser la séance qui vient de se terminer. Il réalise un rapport écrit précisant les compétences acquises ainsi que les thèmes abordés. Cette partie va l'aider à la préparation des séances ultérieures.

III.1.5.3.2 Elaboration des pré-outils d'éducation :

Les outils rendent la séance plus attractive et plus dynamique, ils renforcent la parole du patient et donnent une représentation concrète. Ils sont également des aide-mémoires pour le patient. Ils ont tout intérêt surtout pour les jeunes patients car ils permettent plus facilement d'apprendre en s'amusant.

Ils ne doivent pas se substituer à l'interaction entre le pharmacien et son patient.

Les outils généralement utilisés peuvent prendre la forme de :

- Supports d'information : affiches, brochures, flyers, questionnaires à remplir ...
- Supports d'animation : bandes audio ou vidéo, jeux représentation d'objets de la vie quotidienne, tout dépend du thème de l'action éducative [154].

L'écriture du document pédagogique doit être appropriée au niveau culturel et social du public concerné (patients, professionnels...) en identifiant leur proximité avec le discours médical. Il convient, en règle générale, de privilégier l'iconographie.

La forme du document (taille, papier, couleur, pagination, longueur des textes...) revêt une importance particulière : les documents doivent être clairs et aérés, afin de faciliter l'appropriation du message ou de l'outil à utiliser. Il convient d'utiliser un champ lexical compréhensible, qu'il faudra tester au préalable, auprès d'un groupe témoin. Plus largement,

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

il convient de vérifier la lisibilité des outils proposés auprès d'un groupe de patients témoins [155].

✓ **Elaboration d'une brochure d'information**

Une brochure permet d'informer les patients, les usagers et leur entourage, sur les soins qui leur sont proposés. Elle complète l'information délivrée oralement par le professionnel de santé (mais ne la remplace pas) et peut aider le patient ou l'utilisateur à participer aux décisions qui concernent leur santé [156]. La HAS a publié un guide méthodologique pour l'élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé [157]; ce guide contient des recommandations pour l'élaboration de brochures d'information pour les patients ou les usagers. Cette élaboration comprend quatre étapes clés.

Tableau 12 : Les quatre étapes clés de l'élaboration d'une brochure d'information pour les patients ou les usagers de santé [156]

1^{ère} étape : Préparation

Impliquer les patients et les usagers dès le début du projet et à ses différentes étapes au même titre que les professionnels de différentes disciplines

- Évaluer l'intérêt d'élaborer une brochure en identifiant le besoin d'informations et les documents existants sur le thème choisi.
- Privilégier l'adaptation et la traduction des documents existants sur ce thème s'ils sont pertinents et transposables au contexte français.
- Identifier les patients ou usagers concernés et recueillir leurs besoins et leurs questions (enquête, réunion).
- Définir précisément le thème, l'objectif de la brochure et les utilisateurs potentiels.
- Rechercher les données scientifiques, les textes réglementaires et les brochures d'information sur ce thème: évaluer le contenu et la qualité d'élaboration des brochures.
- Choisir le support le plus adapté aux caractéristiques du public cible (âge, difficulté de lecture, utilisation prévue, etc.).
- Prévoir le rythme d'actualisation de la brochure en fonction de l'évolution des données de la science.
- Établir les modalités de diffusion en fonction du support choisi et de ses conditions d'utilisation (quantités à imprimer, coût, lieux de diffusion, etc.).

2^{ème} étape : Conception de la brochure

Réunir un groupe de travail multidisciplinaire (professionnels, patients, usagers, etc.) afin de définir le contenu du document à partir de la littérature et des enquêtes réalisées auprès des patients ou usagers

- Identifier le message principal et les messages secondaires.
- Définir la structure du document (nombre de pages, rubriques, emplacement des textes et des illustrations, etc.) et concevoir la « maquette » (aspects graphiques) : elles doivent faciliter la lecture et la compréhension.
- Rédiger le contenu en appliquant les conseils de rédaction (concision, simplicité des explications, niveau de langage adapté, etc.), et d'organisation de l'information (disposition équilibrée entre illustrations et texte, paragraphes bien visibles).
- Intégrer les contenus et les illustrations dans la maquette.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

3^{ème} étape : Test et diffusion de la brochure

- Pourquoi ? Le test auprès des patients ou des usagers permet de rechercher ce qui peut être amélioré dans la brochure, tant sur le fond que sur la forme. Il permet d'évaluer la compréhension et la perception des messages. Il permet également d'adapter le document aux personnes ayant des difficultés de lecture, de compréhension ou aux personnes mal voyantes.
- Que faut-il tester ? Les patients ou les usagers ont en main le document dans sa version quasi définitive et évaluent, entre autres, la quantité d'informations, la lisibilité, la présentation et la compréhension des informations, l'utilité et l'aspect des illustrations, le caractère pratique du document, etc.
- Comment ? En entretiens individuels ou en groupes de discussion restreints (10 à 12 patients et/ou usagers) animés par les membres du groupe de travail ou un prestataire extérieur.
- Et après ? Intégrer les suggestions d'amélioration. Si des modifications importantes sont nécessaires, la brochure doit être testée avec un nouveau groupe. Imprimer et diffuser la brochure selon les modalités définies lors de la phase de préparation.

4^{ème} étape : Évaluation de l'impact de la brochure

Après une phase d'utilisation en routine de la brochure, l'évaluation de son impact permet de vérifier si les objectifs visés ont été atteints et dans quelle mesure.

Cette évaluation porte sur une ou plusieurs dimensions à la fois :

- l'audience de la brochure : la brochure a-t-elle intéressé le public ciblé ? A-t-elle répondu à ses attentes ?
- la connaissance par le public de l'existence et/ou du contenu de la brochure : la couverture médiatique a-t-elle été suffisante ? Les relais de diffusion ont-ils été efficaces ?
- l'atteinte de l'objectif de départ : perception par les patients ou les usagers, le public, du ou des messages clés, acquisition des connaissances minimales attendues, participation active de la personne à une prise de décision concernant sa santé.
- les conditions d'utilisation de la brochure.
- l'aspect pratique et utile du document : identification des différentes utilisations possibles.
- la satisfaction globale des utilisateurs : patients ou usagers et professionnels de santé.

III.1.5.4 Evaluation des compétences acquises et actualisation du diagnostic éducatif :

L'évaluation individuelle de l'éducation thérapeutique du patient, de son apprentissage, doit être proposée au minimum à la fin de chaque cycle d'éducation thérapeutique. Cette évaluation doit permettre, pour chaque patient, d'apprécier le degré d'atteinte des objectifs fixés initialement, ainsi que la nécessité de conclure, poursuivre, compléter ou réorienter la démarche d'éducation thérapeutique [152]. Elle doit également permettre au patient d'exprimer son point de vue sur l'organisation et le contenu du programme d'éducation. Un questionnaire d'évaluation des connaissances après éducation thérapeutique peut être utilisé.

Cette évaluation débouche sur une actualisation du diagnostic éducatif qui permet de proposer une offre d'éducation complémentaire [157].

- de suivi régulier (ou de renforcement) pour maintenir les compétences acquises
- ou de suivi approfondi (ou de reprise) pour compléter l'éducation initiale.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

III.2 Le rôle du pharmacien dans le suivi des patients sous antipsychotiques :

III.2.1 L'importance du pharmacien dans l'éducation thérapeutique :

III.2.1.1 Missions du pharmacien [158]

Le pharmacien, qu'il soit officinal, biologiste ou hospitalier a un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique. Il peut, en fonction des besoins des patients et dans son domaine de compétences (information et promotion du bon usage du médicament), proposer de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement en:

- aidant à la compréhension de la maladie et des traitements;
- aidant à la compréhension des examens de biologie médicale;
- informant et sensibilisant sur le bon usage des médicaments;
- aidant à l'utilisation des médicaments nécessitant une technique d'administration particulière;
- aidant à l'apprentissage de l'auto surveillance de la maladie et des traitements;
- soutenant et accompagnant le patient tout au long de sa prise en charge.

Le pharmacien peut également orienter, le patient, selon la situation, vers une structure locale d'éducation du patient (réseau de santé, association de patients...).

III.2.2 La communication pharmacien-patient :

Au cours des dernières années, l'évolution du rôle du pharmacien a conduit à constater que la communication pharmacien-patient est un élément essentiel de la pratique du pharmacien, autant pour encourager une utilisation appropriée des médicaments, que pour parvenir au succès thérapeutique du patient [159]. Pourtant, Rantucci constate que « la quantité et la qualité de la communication entre le patient et le pharmacien ont peu évolué au cours des 25 dernières années », ce qui souligne la nécessité de poursuivre les recherches afin de favoriser une amélioration de cette communication.

L'amélioration de la communication pharmacien-patient devrait donc permettre de favoriser un lien de confiance, faciliter le suivi pharmaceutique et encourager le patient à rester adhérent à son traitement avec les changements quotidiens qu'il implique. En effet, il a été prouvé qu'« une mauvaise adhésion au traitement est associée à un risque d'échec ou de rechute de la pathologie ainsi qu'à une augmentation du coût financier » [160]. Il s'agit donc d'un enjeu de taille dans la relation pharmacien-patient, particulièrement pour des maladies chroniques dites silencieuses telles que les maladies mentales où le patient parfois ne ressent aucun symptôme, ni même aucune amélioration lorsqu'il suit son traitement, mais où la non-adhésion entraîne de nombreuses conséquences sur la santé [161].

L'interaction entre le pharmacien et le patient devrait donc, entre autres, permettre de favoriser l'adhésion médicamenteuse des patients. Cependant, l'échange avec un patient en pharmacie présente certains défis : le pharmacien doit, comme l'ont souligné Vanier et al. (Sous presse), gérer d'une part, son espace pour garantir la confidentialité et la discrétion

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

appropriée à chaque situation, et d'autre part, les interruptions fréquentes provoquées par le téléphone et les autres collègues ou patients. Les maladies chroniques, telles que les maladies mentales, sont des pathologies où l'adhésion du patient est particulièrement difficile à obtenir, celui-ci devant accepter sa maladie et faire le deuil des habitudes de vie associées à la Personne en santé qu'il fut [162]. Dans cette problématique, le pharmacien, expert du médicament et au contact direct des patients dans son quotidien, a son rôles de veille et de surveillance

III.2.3 Rôle du pharmacien clinicien dans l'éducation thérapeutique :

Les pharmaciens, officinaux ou hospitaliers, ne sont que depuis peu impliqués dans l'éducation thérapeutique des patients, alors même qu'ils sont les spécialistes du médicament. Cette implication tardive résulte probablement de la mutation récente et progressive du pharmacien vers le patient [163] . Plusieurs études ont montré que l'intervention d'un pharmacien auprès des patients pouvait améliorer leur observance et prévenir la survenue d'effets indésirables évitables.

Les actions entreprises par le pharmacien doivent intégrer une logique multi-professionnelle avec une équipe de soins et/ou dans le cadre d'un réseau.

La cohérence et la pertinence d'un processus d'ETP rendent ce prérequis nécessaire. Toute action isolée et/ou réalisée par un seul corps de métier serait peu efficace, voire contreproductive. Respectant cette nécessaire construction multi professionnelle du processus de suivi éducatif du patient chronique, le pharmacien propose à l'équipe des compétences et savoir-faire originaux.

Le pharmacien clinicien participe à l'ETP en collaboration avec l'équipe de soin. Son rôle se conjugue en plusieurs niveaux de services [157]:

Expliquer et informer le patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés :

Pour adhérer à la proposition de traitement, l'hypothèse retenue a priori est que le patient doit comprendre ce qui lui arrive, quels sont les médicaments proposés, quels sont leurs mécanismes d'action, quels en sont les bénéfices et les risques. Cette action du pharmacien est complémentaire et contribue à renforcer les messages positifs déjà prodigués au patient par les différents professionnels de santé rencontrés tout au long de son parcours de soins (d'où la nécessité d'une grande cohérence des messages diffusés au sein de l'équipe ou du réseau de soins). Elle nécessite de recourir à des outils et documents adaptés à chaque type de contexte (outils construits en collaboration avec les patients et/ou association de patients et des professionnels intervenant dans le parcours de soins). La sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien communique très spécifiquement sur les effets indésirables, de manière adaptée, hiérarchisée, rigoureuse, en mettant en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes et des conduites à tenir très pragmatiques.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

✚ Veiller à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptée au patient :

Cela commence par la négociation d'un plan de prise avec le patient, intégrant ses contraintes et ses habitudes de vie. Cela englobe de même la gestion domestique et la manipulation pratique des médicaments, non seulement l'approvisionnement (lors de la sortie de l'hôpital, ou lors d'un départ en vacances, vérifier que la filière de l'approvisionnement est organisée et fiable), mais aussi les pratiques de rangement, de conservation, de transport, de déconditionnement et de fractionnement des traitements. Enfin, le pharmacien doit expliquer et vérifier les modes de prise des médicaments : définition d'un plan de prise adapté aux contraintes du patient, organisation concrète par exemple avec un pilulier, manipulation des formes galéniques – dextérité, vision, niveau d'alphabétisation suffisant - ; manipulation de dispositifs plus complexes d'autoadministration (par exemple injections souscutanées) ou d'autocontrôle (glucomètres) ; gestion des décalages et oublis de prises.

III.2.4 Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique : des possibilités d'actions aux contraintes de réalisation [164]

La plupart des programmes interdisciplinaires encourageant la promotion de l'éducation thérapeutique du patient évoquent rarement le pharmacien d'officine alors qu'il se situe au carrefour de la chaîne de soins: en étant régulièrement en contact avec les patients nécessitant un suivi à long terme, il peut les aider et les motiver dans la prise de leur traitement.

Les maladies chroniques concernent 80% des patients qui consultent en ambulatoire et selon les données de l'OMS, près de 40% de la population sera concernée dans les prochaines décennies. De là, naîtra un besoin évident de pouvoir recourir à des professionnels de santé compétents et formés pour aider les patients dans leurs parcours.

Le pharmacien d'officine, situé à l'interface entre le médecin et le patient, représente un médiateur précieux. Il est un interlocuteur compétent pour tout ce qui concerne la médication et surtout disponible et accessible au public (maillage territorial, larges amplitudes horaires...).

Il assure un rôle de prestataire de soins réalisant un véritable suivi pharmaceutique où sa pratique se tourne vers le patient pour une utilisation optimale des traitements prescrits et où il s'intègre dans la gestion de ces derniers afin d'en améliorer l'observance.

III.2.4.1 La délivrance du traitement d'un patient sous neuroleptique :

Les ordonnances les plus couramment délivrées à l'officine concernant principalement l'Haldol, sulpiride, La schizophrénie est une affection de longue durée. Elle est donc prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Au moment de la délivrance, le pharmacien informe ou rappelle au patient quelques points importants sur son traitement.

✓ La prise du traitement prescrit : [165]

Il peut être bon d'insister sur le fait qu'il ne faut pas arrêter les traitements adjuvants aux neuroleptiques – les correcteurs des effets neurologiques (LEPTICUR, ARTANE ...) ou les

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

autres psychotropes éventuellement associés (thymorégulateur, anxiolytique ...)- sans en avoir parlé à son médecin.

Par ailleurs, le pharmacien sera attentif à une éventuelle aggravation des symptômes schizophréniques afin d'en informer le patient, son entourage ou le médecin.

✓ **Eviter l'automédication :**

Il conviendra d'être vigilant sur les automédications fréquents, telles que les sirops antitussifs, à base de dérivés morphiniques, qui renforcent l'effet sédatif, ou bien les antiacides qui interfèrent avec l'absorption de nombreux médicaments.

✓ **La sédation :**

Il peut être rappelé au patient qu'il faut éviter les boissons et les médicaments alcoolisés (l'alcool major l'effet sédatif du traitement psychotrope). L'altération de la vigilance rend alors dangereuse l'utilisation de machines ou véhicules.

✓ **La photosensibilisation :**

Le patient ne doit pas s'exposer au soleil, particulièrement en période estivale, même si son neuroleptique ne lui est administré que toutes les deux ou quatre semaines.

✓ **Effets indésirables:**

Le pharmacien d'officine est tenu, comme tous les professionnels de santé, de déclarer les effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments via le système de la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Ce système dynamique met en relation différents acteurs: les professionnels de santé déclarent de façon spontanée aux centres régionaux de pharmacovigilance les effets indésirables qui feront alors l'objet d'une enquête de pharmacovigilance et seront transmis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), qui elle, évaluera ces déclarations et mettra en œuvre des mesures préventives ou correctives dont elle informera en retour les professionnels de santé [166].

Depuis le mois de mars, il est possible de déclarer aux autorités sanitaires tout évènement indésirable en lien avec un produit de santé sur le site «signalement-sante.gouv.fr». Les patients sont impliqués dans la démarche en tant qu'acteurs de santé et peuvent le faire eux-mêmes.

Le pharmacien d'officine doit connaître et reconnaître les effets indésirables des antipsychotiques en tant qu'acteur de santé ayant un rôle de veille sanitaire: fréquents ou non, ces effets doivent être déclarés afin de faire l'objet d'enquêtes et de constituer une base de données statistiques sur le territoire national et européen. En effet, le pharmacien qui constate un effet indésirable dont il soupçonne l'origine médicamenteuse pourra se mettre en lien avec

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

un centre régional de pharmacovigilance de sa zone d'exercice afin de savoir s'il est déjà survenu et est connu des autorités de santé [167].

La pharmacovigilance est particulièrement utile pour surveiller l'apparition d'effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération pour lesquels on a moins de recul en pratique clinique que ceux de première génération. Par exemple, une enquête a révélé que l'aripiprazole pouvait aggraver les troubles psychiatriques pré-existants de par sa nature d'agoniste partiel.

En l'associant avec un autre antipsychotique ou en réalisant un switch avec cette molécule, le patient est exposé à un risque d'exacerbations psychotiques sévères qui augmente le risque de rechutes. Cette interaction pharmacodynamique avec les autres antipsychotiques a donc fait l'objet de recommandations quant à son usage: la monothérapie doit être privilégiée et l'association d'antipsychotiques ne doit être réservée qu'à des situations exceptionnelles et restreintes [168].

✓ **Situations d'urgence:**

La survenue d'une fièvre élevée sans cause apparente chez le patient prendre d'antipsychotiques doit faire l'objet d'un avis médical d'urgence. Le pharmacien d'officine peut lui-même alerter le médecin prescripteur et contacter les urgences s'il soupçonne un syndrome malin des neuroleptiques.

✓ **Mésusage et abus:**

Le pharmacien d'officine doit déclarer les cas médicamenteux de pharmacodépendance à l'aide du système d'addictovigilance.

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. Elle évalue le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés et assure la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs pour diffuser si besoin des alertes auprès des professionnels de santé [169].

La présence des antipsychotiques atypiques sur le marché va augmenter en raison de l'élargissement de leurs indications thérapeutiques comme les troubles de l'humeur amenant à être vigilants sur l'indication et le suivi des prescriptions.

En 2004 déjà, le premier cas de sniff de quétiapine était signalé et son usage en prison par voie intra-nasale avait été recensé en 2010 [170].

III.2.4.2 Conseils et suggestions aux patients : [171]

Si la prise du traitement est importante, elle ne représente pas tout. Il existe quelques moyens thérapeutiques supplémentaires qui peuvent aider le patient à organiser son quotidien pour l'améliorer.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

Il faut encourager ce dernier à continuer toutes les activités qu'il a commencé à l'hôpital ou dans les lieux de soins extérieurs. Le traitement peut provisoirement rendre plus difficile la participation à ces activités si la maladie est en phase active. Mais le principe est que le retour à une dose d'entretien permette d'assumer ces activités.

Un programme quotidien ou hebdomadaire peut être effectué en sortant de l'hôpital : à quel moment faire les courses, le ménage, voir ses amis.

Par ailleurs, le sommeil est essentiel au bien-être de l'organisme et à l'équilibre psychique. Il est recommandé de s'adapter à un rythme régulier.

De plus, quelques conseils d'hygiène alimentaire peuvent être donnés quand le patient commence à prendre de poids : diminuer les aliments gras et sucrés, manger davantage de fruits et de légumes. En effet, cette prise de poids est potentiellement due aux médicaments, qui peuvent, chez certains sujets, creuser l'appétit ou créer les conditions métaboliques favorables.

III.2.5 CONCLUSION :

Les missions du pharmacien ne cessent d'évoluer pour s'orienter davantage vers un accompagnement personnalisé des patients. Aujourd'hui, les patients se déplacent à l'officine non seulement pour se voir délivrer leur traitement mais aussi pour chercher des informations, des conseils, des services, trouver une oreille attentive... dans un climat de confiance et de communication ouverte.

Parfois même, lorsque le patient est dans l'impossibilité de se déplacer, notamment en raison de son état de santé, de son âge ou de situations géographiques particulières, une dispensation à domicile est possible.

A l'avenir, les pharmaciens détiendront un rôle plus important encore dans l'éducation à la santé, la prévention et le dépistage de certaines affections, la lutte contre les addictions, ou encore la participation à des actions d'évaluation en vie réelle des produits de santé pour ne citer que ces exemples. Autant de perspectives qui impacteront la relation pharmacien-patients.

III.3 Prise en charge des effets indésirables :

III.3.1 Prise en charge des effets indésirables neurologiques :

III.3.1.1 Importance de la prise en charge :

Les effets indésirables neurologiques, et surtout la symptomatologie extrapyramidale (akathisie, akinésie, parkinsonisme) semblent constituer le handicap individuel et social le plus important car le risque d'aggravation de la pathologie est majoré par la survenue de ces effets indésirables. A court terme ils peuvent aggraver eux-mêmes la symptomatologie psychiatrique [172] [173].

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

En plus de risque d'excès de morbidité, mortalité, d'altération du pronostic de l'affection traitée et des surcoûts importants, la survenue de symptômes extrapyramidaux précoces augmenterait le risque de développer des dyskinésies tardives [174].

Plusieurs stratégies existent pour diminuer les effets indésirables neurologiques des antipsychotiques : agir directement sur le traitement antipsychotique en réduisant la dose, en limitant les prescriptions multiples, en changeant de molécule ... ; mais souvent le prescripteur est confronté à une impossibilité à diminuer ou changer de traitement, et il peut alors avoir recours à des correcteurs se sont les correcteurs anticholinergiques.

Ces correcteurs en améliorant la tolérance, améliorent la qualité de vie, en favorisant l'observance, et en diminuant le risque de symptômes extrapyramidaux précoces donc de dyskinésies tardives [175].

III.3.1.2 Traitements correcteurs anticholinergiques :

Présentation :

Il existe en France trois molécules utilisées pour corriger les troubles extrapyramidaux induits pas les neuroleptiques, qui peuvent être aussi utilisés en tant que traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

Les dénominations communes internationales (DCI) de ces molécules sont : le bipéridène, le trihexyphénidyle et la tropatépine [176].

Tableau 13: les correcteurs anticholinergiques. [177]

DCI	Princeps	Dosages
Trihexyphénidyle	Artane®	Comprimé à 2 ou 5mg Solution buvable Solution injectable à 10mg
	Parkinane®	Gélule à 2 ou 5mg
Tropatépine	Lepticur®	Comprimé à 10mg Solution injectable 10mg
Bipéridène	Akinéton®	Comprimé à 4mg

Ce sont des antagonistes non sélectifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine [178] qui est un neurotransmetteur qu'on retrouve aussi bien dans le système nerveux central que le périphérique [179].

Indication : indiqués dans le syndrome parkinsonien et les dyskinésies aiguës induits par les neuroleptiques [180].

- Tropatépine (Lepticur®10mg) : 10 à 30mg/ jour, à adapter selon le patient, existe en injectable pour les formes aiguës (ampoule administrée par voie IM ou IV lente).

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

- Trihexyphénidyle (Parkinane®LP, Artane®) : 4 à 15 mg / jour sans dépasser 20 mg.

Ne pas dépasser 10 mg chez le sujet âgé.

- Bipéridène (Akinéton®LP4 mg) : 1 à 2 comprimés / jour en une prise matinale unique en dehors de repas, existe en injectable pour les formes aiguës (ampoule administrée par voie IM) [181].

Ils n'ont pas d'action sur les dyskinésies tardives, donc ils ne sont pas indiqués. En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement nécessite l'arrêt du neuroleptique en cause et de le changer par un antipsychotique atypique en recherchant la dose minimale efficace [180].

Contre-indications :

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.
- cardiopathie décompensée. [181]

Evaluation et surveillance :

• Prescription initiale :

- Prescrire un anticholinergique à titre curatif en présence d'une symptomatologie de type dyskinésie causé par un neuroleptique, et non en prévention.

- Diminuer la posologie du neuroleptique ou le changer par un autre neuroleptique moins inducteur de dyskinésie (abilify, zyprexa, xeroquel, leponex...) en alternative à l'introduction d'un correcteur.

- Prendre en compte les autres médicaments du traitement et notamment ceux ayant des propriétés anticholinergiques pour évaluer le potentiel anticholinergique de traitement du patient et limiter l'apparition des effets indésirables.

• Suivi de traitement :

- Les syndromes extrapyramidaux des neuroleptiques tendent à régresser au bout de 2-3 mois de traitement, donc il faut réévaluer la prescription de l'anticholinergiques régulièrement (au minimum tous les 3 mois) ainsi qu'à chaque changement de traitement (de neuroleptique ou de posologie), et essayer de diminuer sa posologie tous les 3 à 6 mois.

- Prescrire 2 anticholinergiques est déconseillé car l'association ne fait qu'augmenter les effets indésirables sans augmenter l'efficacité thérapeutique.

- Les affections oculaires : faire un contrôle de la pression intraoculaire quand risque glaucome à angle fermé.

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

- Les affections du rein et des voies urinaires : réduction de la dose pour les patients avec adénome de la prostate (risque de troubles mictionnels) [181].

III.3.1.3 Traitement du syndrome malin des neuroleptiques :

- Un arrêt immédiat du neuroleptique en cause.
- La réhydratation et le refroidissement par des méthodes physiques doivent être réalisés.
- Utilisation en urgence d'un myorelaxant, le dantrolène ou un agoniste dopaminergique comme la bromocriptine en hors AMM afin de limiter la gravité des symptômes.

Le traitement par clozapine présente le plus faible risque de syndrome malin. Lors d'une réintroduction d'un traitement neuroleptique après un syndrome malin, il y a un risque de récurrence de 50% [180].

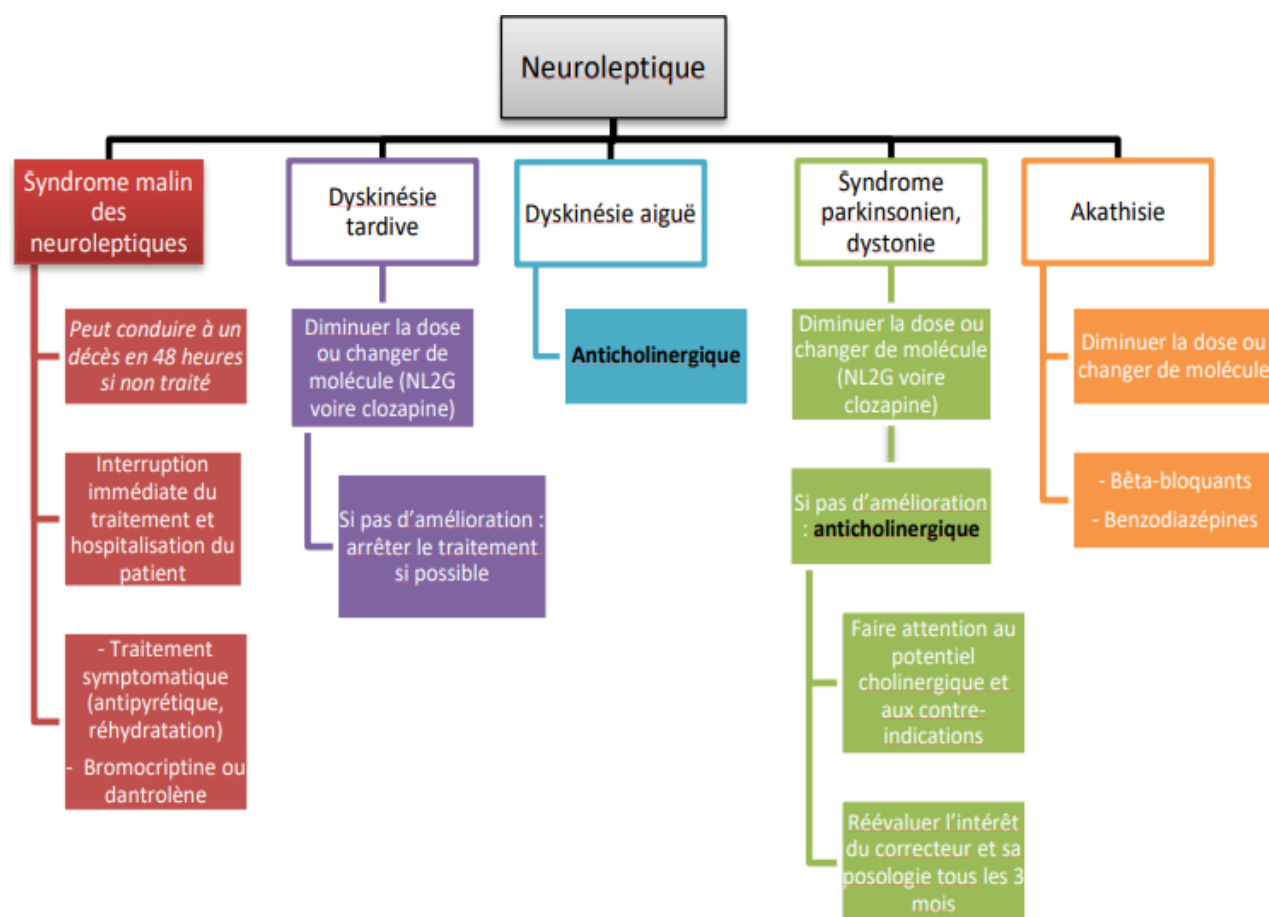


Figure 51 : Diagramme de la conduite à tenir face aux SEP et syndrome malin induits par les neuroleptiques (LI).

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

III.3.2 Prise en charge de l'allongement du QT :

L'arrêt du médicament mis en cause est la première mesure à mettre en place. Ensuite la correction des troubles électrolytiques (magnésium, potassium) et une stimulation cardiaque peuvent être nécessaires.

L'olanzapine est l'antipsychotique présentant moins de risque. Par contre, il faut éviter la clozapine et un neuroleptique de première génération [177].

III.3.3 Prise en charge de syndrome métabolique :

- Les traitements hypoglycémisants et hypolipémiants sont envisagés après la réduction de la posologie et du changement de traitement pour diminuer la sévérité des effets indésirables.

Les traitements utilisés lors d'un syndrome métabolique ou de symptômes isolés en dehors d'un traitement par des antipsychotiques sont les mêmes qui sont prescrit en première intention [177].

-Concernant la prise de poids, plusieurs stratégies thérapeutiques permettent de limiter l'obésité chez les personnes sous antipsychotiques. Outre le choix de la molécule dont il vient d'être question, il faut adapter le régime alimentaire du patient (ration normo- ou hypo-calorique équilibrée).

L'American Psychiatric Association (APA) recommande, en cas d'élévation de l'IMC de plus d'une unité à partir d'un IMC de 18,5 ou d'une prise de poids de plus de 7% par rapport au poids de départ, d'instaurer une prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse associée à une surveillance accrue du poids.

Après une prise de poids importante, il est préférable de réduire les doses ou de remplacer le traitement actuel par un autre antipsychotique avec moins de risques sur le plan métabolique.

La prise en charge nutritionnelle se fera en respectant des règles hygiéno-diététiques et si besoin d'une orientation vers une diététicienne, associé à des encouragements à pratiquer une activité physique régulière. Des obstacles peuvent entraver la perte de poids : le manque de motivation, un accès difficile aux exercices physiques est des contraintes financières.

-En cas de troubles métaboliques, il faut éviter la prescription de molécules de la famille des dibenzodiazépines telles que l'olanzapine ou la clozapine malgré la clozapine est un traitement de dernier recours donc, lorsqu'il est prescrit, le traitement ne peut pas être remplacé [182].

L'antipsychotique de choix lors d'un changement à cause des signes métaboliques c'est d'abord l'aripiprazole, puis la rispéridone et la quétiapine [177].

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

Tableau 14 : prise en charge du syndrome métabolique. [182]

Effets métaboliques	Prévention	Traitement
Prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les facteurs de risque - En 1ère intention prescrire un antipsychotique avec un faible risque de prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Régime, règles hygiéno-diététiques, activité physique - diminuer les doses ou substituer par un autre antipsychotique - associer à la metformine
Diabète	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les facteurs de risques - Effectuer un dosage de la glycémie à jeun - Dans certains cas faire une épreuve de glycémie provoquée et doser l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge diététique, perte de poids - Activité physique - Consultation diabétologique pour un traitement pharmacologique du diabète (Metformine ++) - Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction de diabète
Hyperlipidémie	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les facteurs de risques - Effectuer un bilan lipidique 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge diététique, perte de poids - Activité physique - Traitement par statine ou fibrate -Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction d'hyperlipidémie

I.4. Tableau récapitulatif du choix de la molécule en fonction des effets indésirables

Tableau 15 : Traitements et effets indésirables. [177]

Effets indésirables	Molécule(s) recommandée(s)	Molécule(s) à éviter
Syndrome extrapyramidal	Clozapine, aripiprazole, quétiapine	Halopéridol, autres neuroleptiques, rispéridone
Troubles métaboliques	Aripiprazole	Clozapine, olanzapine
Hyperprolactinémie, troubles sexuels	Clozapine, quétiapine	Rispéridone
Syndrome malin des neuroleptiques	Clozapine	Halopéridol, autres neuroleptiques
Allongement du QT	Olanzapine, aripiprazole, quétiapine	Clozapine, neuroleptiques

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

Tableau 16 : Fiche de recommandation des effets indésirables induits par les neuroleptiques : [181]

Effets indésirables des neuroleptiques				
■ effets extrapyramidaux précoces ■ effets extrapyramidaux tardifs ■ autres effets				
Effets indésirables	Délat d'apparition	Symptomatologie	Molécules les + en cause	Conduite et traitement
Syndrome parkinsonien	Peu après l'instauration du traitement Fréquence : ≈ 26 %	Hypertonie, akhésie (difficulté à initier des actions, rareté des mouvements), tremblements, absence du réflexe nasopalébral FdR : sujet âgé, sexe féminin, déficit cognitif	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/l), aripiprazole, palipéridone.	- Diminuer la dose de neuroleptique - Changer de NL : NL2G - Utiliser un correcteur anticholinergique
Dyskinésie / dystonie aiguë	Dans les 1ers jours du traitement ou lors d'un changement de posologie Prévalence : 10-30 %, jusqu'à 66 %	Tableau de contracture musculaire, souvent l'extrémité céphalique (protrusion de la langue, bléphaspasme, trismus, crises oculocephaliques), parfois d'autres parties du corps FdR : sujet jeune, sexe masculin, antécédents de toxicomanie	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/l), aripiprazole, palipéridone.	- Diminuer la dose de neuroleptique - Utiliser un correcteur anticholinergique - Pendant une crise : anticholinergique par voie injectable.
Akathisie	Souvent au début du traitement, parfois plus tardivement. Fréquence : 1,3 % et jusqu'à 50 % avec les NL1G	Incapacité de garder une position : incapacité de rester assis, sensation d'impatience dans les membres inférieurs, expression motrice impérieuse voire tasinésie (déambulation impérieuse), piétinement forcé. FdR : sujet âgé, sexe féminin	Tous les NL NL1G : halopéridol, fluphenazine, flupentixol, loxapine, pimozide NL2G : rispéridone (surtout si > 4mg/l), aripiprazole, palipéridone.	- Réduction de dose - Changement de neuroleptique - traitements symptomatiques : bêta-bloquants (propranolol : 40 à 120 mg/l), benzodiazépines Correcteurs anticholinergiques inefficaces.
Dyskinésie tardive	Après au moins 3 mois de traitement (1 mois chez personne âgée), même après arrêt du traitement Risque plus important dans les 5ères années de traitement Fréquence : de 15 à 30 %	Mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, contractions musculaires touchant surtout le visage (protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule), parfois le tronc et les membres (balancements, déhanchements). Troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée). Troubles permanents ou non, régressent pendant le sommeil ou la réalisation de gestes intentionnels. FdR : sujet âgé, non-Caucasien, sexe féminin, doses cumulées importantes, co-prescription de médicaments inducteurs de dyskinésie tardive, atcd de diabète, schizophrénie avec symptomatologie déficitaire	Tous les NL mais surtout NL1G NL1G : halopéridol	Aucun traitement curatif : substituer le neuroleptique par un NL2G. Peuvent régresser après plusieurs mois ou années d'arrêt de neuroleptique. Sont surtout irréversibles quand le patient est âgé. Correcteurs inefficaces (pourraient induire des dyskinésies tardives)
Dystonie tardive	En général après plusieurs années de traitement Fréquence : 1-4 %	Tremblement fin et rapide de la région péri-buccale (appelle les mouvements de museau d'un rongeur)	Clozapine, olanzapine, rispéridone	- correcteur anticholinergique

Chapitre 3 : L'éducation thérapeutique et la prise en charge d'un patient sous un neuroleptique

Syndrome malin des neuroleptiques	Fréquence ≈ 0,02 % Mais 20 % de mortalité	Hyperthermie, rigidité musculaire, déshydratation, désordres électrolytiques, confusion, tachycardie, hyperpnée, troubles de la conscience Complications : insuffisance rénale aiguë, insuffisance respiratoire, arythmie cardiaque, thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde	Tous les neuroleptiques FdR : fortes doses, administration parentérale, NL à activité antid2 puissante	Peut conduire à un décès en 48 heures si non traité - Interruption immédiate du traitement et hospitalisation du patient - Traitement symptomatique (antipyrétique, réhydratation) - Bromocriptine ou dantrolène comme traitement agoniste dopaminergique
Épilepsie	Fréquence : 5 % des cas	Augmentation de l'appétit et du poids, diminution de l'activité physique, facteurs génétiques	Chlorpromazine, clozapine Surtout NL2G Clozapine, olanzapine, rispéridone	- Recherche des atcd d'épilepsie - Conseils hygiéno-diététiques - Changer de neuroleptique - Si la prise de poids est > 7 % du poids initial, rechercher la présence d'un diabète
Prise de poids	Fréquence : 6 – 55 % Dès le début du traitement Peut se stabiliser ou diminuer après 1 an	Glycémie à jeun > 1,26 g/l FdR : sujet âgé	Surtout NL2G NL1G : chlorpromazine, perphénazine NL2G : clozapine, olanzapine, quétiapine	- Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Suivi et TTT du diabète
Diabète	Fréquence : 2 – 28 %	Augmentation des triglycérides, du cholestérol total, du taux de LDL, diminution du HDL	Chlorpromazine, lévomépromazine, clozapine, olanzapine	- Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Utiliser des traitements hypolipémiants
Dyslipidémies	Fréquence : 10 % avec olanzapine, jusqu'à 55 % pour clozapine Après arrêt traitement, régression en 5-8 semaines	Hyperprolactinémie Effets secondaires sexuels Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique Effets thyroïdiens Photosensibilisation Eruptions cutanées Pigmentation excessive	Rispéridone, amisulpride, halopéridol Thioridazine, chlorpromazine	Suivi biologique et évaluation des FdR cardiovasculaires (TA, poids, etc.) - Diminuer la dose ou changer de neuroleptique - Faire attention aux contraceptions orales qui augmentent le risque de galactorrhée
Effets endocriniens	Fréquence : 5 %	Thrombopénie, neutropénie, agranulocytose	Clozapine	- Changer de neuroleptique - Numération formule sanguine à réaliser régulièrement et en cas de signe d'infection
Effets dermatologiques	Fréquence : 1 %	Hypotension orthostatique Allongement du QT pouvant donner des torsades de pointe	Surtout NL1G NL1G : chlorpromazine et halopéridol à forte dose, pimozide, sultopride NL2G : rispéridone, clozapine, olanzapine, quétiapine	Risque de mort subite avec les torsades de pointes - Commencer le traitement avec une augmentation progressive des doses
Effets hématologiques	Fréquence : jusqu'à 75 % pour les hypotensions, 3 – 52% pour allongement du QT	Symptômes confusionnels, euphorie, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, glaucome, constipation	NL1G : chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine NL2G : clozapine, olanzapine IAM : médicaments atropiniques (correcteurs, hydroxyzine, alimemazine, etc.) Chlorpromazine	- Constipation : conseiller un régime riche en fibres, prescrire des laxatifs - Sécheresse buccale : composés stimulant la sécrétion salivaire, chewing-gum sans sucre, sulfarlem
Effets cardiovasculaires	Fréquence : 1 %	Ictères, élévation des transaminases, cytolysse hépatique		Surveillance régulière transaminases

Partie pratique

IV Pratique :

IV.1 Introduction :

Comme annoncé, notre travail se divise en deux parties, l'une théorique et l'autre pratique. Cette dernière, présentée dans les pages qui suivent, illustre et propose différents cas cliniques, décrit succinctement, sous forme de fiches, les objectifs que nous escomptons, les différentes étapes méthodologiques, ainsi que les différentes notions théoriques abordées.

Nous aborderons les neuroleptiques et plus exactement ces molécules miracle, qui certes ne sont pas une panacée mais leur utilisation en psychiatrie a révolutionné la prise en charge des malades psychotiques et fondé la psychopharmacologie mais aussi nous allons voir que leur prescription s'est largement élargie.

Nous avons tenu, dans ce qui suit, à fournir un aperçu global des notions théoriques couvertes par cette partie pratique permettant ainsi, une synthèse.

Pour le deuxième moment de cet exposé, nous allons nous arrêter sur quelques points clés de notre thèse.

Va suivre la présentation de quelques cas de comptoirs.

Et enfin, nous figurerons notre travail par quelques pistes de réflexion qui restent ouvertes et que nous souhaitons partager.

IV.2 Au niveau de l'hôpital Frantz fanon Blida :

IV.2.1 Cas cliniques :

IV.2.1.1 Cas clinique N°01 :

Le médecin a eu à examiner monsieur Mohamed âgé de 44ans, célibataire sans profession, originaire et demeurant à Alger, il fut hospitalisé dans service psychiatrie Frantz Fanon Blida dans le cadre de l'urgence pour rechute de sa maladie.

Concernant ses antécédents personnels, le médecin a relevé un passé psychiatrique évoluant depuis l'âge de 19ans, avec suivi régulier au niveau de l'hôpital Drid Hocine, kouba, puis au niveau de l'hôpital Frantz fanon Blida.

Les hospitalisations sont nombreuses et se sont effectuées dans différents modes (cure libre ou placement administratif), durant ses différents séjours qui variaient entre deux à six mois, des thérapeutiques variées lui ont été instaurées à base de neuroleptiques type :

- Chlorpromazine commercialisée sous le nom de largactil.
- Lévomépromazine commercialisée sous le nom de nozinan.
- Halopéridol commercialisé sous le nom d'haldol.
- Haldol décanoate commercialisé sous le nom de modécate.
- Et de l'aripiprazol commercialisé sous le nom d'abilify.

✓ **Habitudes toxiques :**

Le patient ne présente aucune appétence toxicophilique, en dehors du tabac à fumer qu'il consomme depuis l'âge de 20 ans à raison de cinq à six cigarettes par jour, ainsi que du tabac à chiquer occasionnellement.

✓ **Histoire de la maladie :**

L'histoire clinique du patient remonte à l'âge de 20ans marquée par l'installation de troubles du caractère et du comportement.

Mohamed a commencé à se confiner au lit et s'isolait pendant plusieurs jours dans sa chambre, il refusait tout contact même avec son entourage le plus proche, il se négligeait sur le plan hygiène corporelle et vestimentaire il refusait de se doucher et de se changer.

Sa mère rapporte qu'il parlait seul, il disait entendre des voix qui lui ordonnaient d'arracher ses cheveux et ses poils, il buvait de grandes quantités d'eau jusqu'à 10l par jour) pour « purifier son corps ».il urinait par terre, vomissait et avalait son vomi, il refusait de manger et cachait la nourriture dans son pantalon, il déambulait sans cesse, l'agitation dominait son comportement, agressif décochait des jurons et tenait des propos blasphématoires, les plaintes somatiques se multipliaient s'aggravaient et devenaient de plus en plus bruyantes ,une constipation due à une absence de muscles, des maux de tête par migration du cervelet vers l'abdomen, dorsalgie et incapacité à se tenir debout généré par le manque de nerfs et de muscles, il se sentait déformé et se regardait sans cesse dans le miroir, il s'assénait des coups au niveau de l'abdomen afin de s'assurer qu'il était vivant jusqu'à avoir des ecchymoses, il disait qu'on parlait de lui à la télévision sachant qu'il est le sauveur de l'humanité.

✓ **Regroupement syndromique :**

De la biographie, de l'histoire clinique et de l'examen mental le médecin a relevé ce qui suit :

Notion de psychose schizophrénique dans la famille, Suivi psychiatrique depuis l'âge de 19 ans, bénéficiant de thérapeutique neuroleptique variée et de classe différente, Notion de rechutes fréquentes et de multiples hospitalisations dans différents établissements hospitaliers, Notion d'abandon thérapeutique et d'anarchie dans le suivi

Tableau clinique dominé par les symptômes suivants :

Claustration et clinophilie (il se confinait au lit et s'isolait dans sa chambre)

Négligence corpo- vestimentaire (il refusait de se doucher et de se changer)

Troubles du comportement et du caractère avec :

Irritabilité, impulsivité, agressivité, Bizarreries du comportement ; il urinait par terre, vomissait et avalait son vomi, il cachait la nourriture dans son pantalon, Syndrome de dépersonnalisation et signe du miroir.

De l'examen : tenue corpo- vestimentaire débraillée

Partie pratique

Incurie, Alopécie, Mimique inexpressive et humeur froide, Difficulté du contact, Opposition, Pauvreté du discours, Stéréotypies verbales, Réponses à coté et sauts du coq à l'âne, Incohérence des propos, Thématique délirante mystique, d'influence et de référence et d'absence d'organes à mécanisme hallucinatoire et intuitif, Troubles perceptifs auditifs et visuels (j'entends des voix qui m'ordonnent d'arracher mes cheveux et poils), attitudes d'écoute et poursuites oculaires dissipant l'attention et la concentration, Anorexie et perturbation hypnique

✓ **Le diagnostic :**

Sur la présence d'idées délirantes, hallucinations, un discours désorganisé, un comportement grossièrement désorganisé évoluant depuis plusieurs années,

Durant une proportion significative de temps depuis le début des troubles le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que les relations personnelles et l'hygiène est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début des troubles

Les signes continus du trouble persistent depuis plus de six mois, et les idées délirantes, les troubles perceptifs ainsi que le discours désorganisé ont persisté pendant un mois, le médecin soulève le diagnostic de schizophrénie.

✓ **Le traitement médicamenteux :**

Compte tenu du refus thérapeutique, le médecin préconise un traitement neuroleptique par voie injectable :

Lévomépromazine soit du nozinan existant sous forme d'ampoules injectables à 25 mg un neuroleptique sédatif agissant sur l'agitation et l'agressivité, ainsi que de l'halopéridol soit l'haldol connu pour ses effets délirioleptiques et hallucinolytiques existant sous forme d'ampoules à 5mg

2ampoules deux fois /jours pendant trois à cinq jours, jusqu'à ce que l'état du patient le permette, nous passons par la suite à la voie orale

Et dans ce cas il opte pour Les antipsychotiques de deuxième génération dits "atypiques" sont recommandés en première intention en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable. Ils réduisent le risque d'effets secondaires extrapyramidaux (rigidité musculaire, tremblements, etc.)

Leur choix se porte sur la risperidone existant sous forme de comprimés à 1, 2,4mg, et injectable connu sous le nom de risperdal constat

Le traitement débute par la posologie de 2 mg/jour de rispéridone. La posologie peut être augmentée à 4 mg le 2ème jour. La dose journalière est de 4 à 6mg /jour

✓ **Pronostic :**

Compte tenu de la précocité du début la fréquence de rechutes, la multiplicité des hospitalisations, le non observance thérapeutique le pronostic demeure défavorable

IV.2.1.2 Cas clinique N° 02 :

Il s'agit d'une jeune femme âgée de 27 ans, divorcée (mère d'une fillette de 08 ans et un garçon de 06 ans), elle est originaire et demeurant à Alger.

La patiente a été reçue dans le pavillon des urgences pour troubles du comportement, et une hospitalisation a été décidée par le médecin de garde.

Concernant ses antécédents personnels psychiatriques, le médecin a relevé chez elle un suivi psychiatrique depuis l'âge de 19 ans.

Une thérapeutique à base de neuroleptiques, thymo-régulateurs et antidépresseurs lui a été administrée, nous citons :

- la chlorpromazine commercialisée sous le nom de largactil
- L'halopéridol commercialisé sous le nom d'haldol
- Carbamazépine commercialisée sous le nom de tegréto,

Elle bénéficia également de plusieurs séances d'électro-convulsivo-thérapie.

Chez elle le nombre d'hospitalisations est allé crescendo, totalisant une dizaine de séjours hospitaliers par année pendant une durée allant de trois semaines à trois mois.

-La patiente n'est atteinte d'aucune affection médicale, par ailleurs elle subit une intervention chirurgicale type ligature de trompes à la demande de la mère.

-Quant aux habitudes toxiques, la patiente fume depuis l'âge de 19 ans.

-De même le médecin note la présence d'une morbidité psychiatrique familiale, en

Effet sa tante paternelle serait suivie pour une schizophrénie.

✓ **Histoire de la maladie :**

Le début des troubles semble remonter à l'âge de 19 ans marqué par l'apparition brutale d'une symptomatologie bruyante et riche, nous citons la mère qui allègue ce qui suit : « ma fille allait très mal elle était persuadée qu'elle était victime de sorcellerie et de mauvais œil, elle émettait crument que son père lui avait fait l'amour, elle était excitée et agitée, déambulait sans cesse ,elle portait des vêtements excentriques et s'est même adonnée à la prostitution , la thématique de ses propos n'était que sexuelle.

Elle relate qu'elle adoptait des conduites séductrices envers tout le monde et les tendances à la prostitution ont précipités son divorce et même son père ne pouvait rien faire pour y remédier car elle était incontrôlable ».

Devant cet état d'alerte et de gêne pour tous les membres de la famille, le recours vers le milieu psychiatrique s'avéra imminent, la patiente fut hospitalisée au niveau de l'hôpital Mustapha, ou une thérapeutique à base de neuroleptiques et thymorégulateurs lui a été instaurée ainsi que quatre séance d'électrochoc pour parvenir à la stabiliser, elle y séjourna trois mois, durant cette durée une rémission fut observée, mais dès la sortie de l'hôpital les symptômes reprennent de nouveau par mauvaise observance thérapeutique et la non présentation lors des contrôles médicaux mensuels.

Partie pratique

Suite à des fréquentations douteuses, des fugues prolongées et des conduites de prostitution, elle fit une grossesse illégitime qui s'est soldée par le décès du bébé suite à une infection néonatale et juste après, une ligature des trompes lui fut pratiquée après décision de sa mère.

Et depuis, le nombre des hospitalisations sont allé crescendo. Sur le plan symptomatique un déchaînement sexuel s'en suit avec fugues répétées et prostitution sur un fond d'excitation psychomotrice.

Un traitement à base d'antipsychotique atypique fut instauré en association avec les thymoregulateurs et les séances d'ECT.

La mère rapporte au médecin une période d'isolement, angoisse, fatigue permanente avec hypersomnie et tendance à la réclusion associé à des crises de larme, qui ont duré un mois et qui ont nécessité l'adjonction d'antidépresseur

✓ **Regroupement syndromique :**

De la biographie, de l'histoire clinique et de l'examen mental le médecin a relevé ce qui suit :

Notion de morbidité psychiatrique familiale (une tante paternelle atteinte d'une schizophrénie), Début des troubles à l'âge de 19 ans, avec suivi irrégulier,, Mauvaise observance thérapeutique et non présentation aux contrôles mensuels d'où multiplicité des hospitalisations, Instabilité et désinsertion socio familiale

Symptomatologie regroupant :

- Une humeur élevée, expansive
- Excitation psychomotrice, déambulation et fugues répétées
- Excitation sexuelle
- Familiarité du contact
- Tendance à la séduction
- Ludisme, logorrhée, graphorrhée,
- Fuite des idées et distractibilité
- Mégalomanie, et thématique sexuelle
- Insomnie
- Antécédents d'un épisode dépressif

✓ **le diagnostic :**

Devant la présence d'une humeur expansive et augmentation anormale et persistante du niveau d'énergie, Devant la présence des idées de grandeur , la réduction du niveau de sommeil, la grande communicabilité, la fuite des idées et la distractibilité, la présence d'une activité à but sexuel , l'altération manifeste du fonctionnement social et un épisode dépressif

Le médecin soulève et retend le diagnostic d'un trouble bipolaire type I, l'épisode actuel maniaque sans signes psychotiques avec cycles rapides

Partie pratique

✓ **Le traitement médicamenteux :**

Compte tenu du refus thérapeutique et l'agitation psychomotrice, le médecin préconise un traitement neuroleptique par voie injectable :

Lévomépromazine soit du nozinan existant sous forme d'ampoules injectables à 25 mg un neuroleptique sédatif agissant sur l'agitation et l'agressivité, ainsi que de l'halopéridol soit l'haldol connu pour ses effets délirioleptiques et hallucinolytiques existant sous forme d'ampoules à 5mg

2ampoules deux fois /jours pendant trois à cinq jours, jusqu'à ce que l'état du patient le permette, nous passons par la suite à la voie orale

Et dans ce cas le médecin opte pour Les antipsychotiques de deuxième génération dits "atypiques" sont recommandés en première intention en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable. Ils réduisent le risque d'effets secondaires extrapyramidaux (rigidité musculaire, tremblements, etc.)

Le choix se porte sur l'aripiprazole commercialisé sous le nom d'abilify existant sous forme de comprimés à 10, 15 mg et comprimés orodispersibles

Le médecin a opté pour cette molécule en raison de son efficacité dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques

La posologie recommandée est de 15 mg une fois par jour, la dose maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Un thymorégulateur est prescrit également, il préconise la carbamazépine commercialisé sous le nom tégreol, existant sous forme de comprimés à 200 mg, 400 mg,

La fourchette thérapeutique est de 400 à 800 MG, 1cp deux fois par jour à visée prophylactique

En cas de résistance des séances d'électrochoc peuvent être proposées

Les thérapies cognitivo-comportementales à visée éducative

Une thérapie familiale afin de travailler sur l'influence de l'un et de l'autre

✓ **Pronostic :**

La patiente a totalisé un nombre considérable d'hospitalisations et de rechutes, elle est indisciplinée dans sa prise thérapeutique et ses contrôles, de même ses cycles sont rapides et la période de rémission est courte, la désinsertion sociale et familiale est omniprésente, de ce fait le pronostic est plus ou moins défavorable.

IV.2.1.3 Cas clinique N° 03 :

Le médecin a reçu Monsieur K.Mohamed âgé de 40 ans à la consultation accompagné d'un confrère qui lui a prôné avec insistance de consulter un psychiatre, il sollicite le médecin alors pour un avis et une prise en charge devant la dégradation de l'état du sujet.

-Dans ses antécédents personnels le médecin n'a relevé aucun passé psychiatrique.

-De même aucune tare médicale ou chirurgicale n'a été rapportée.

Partie pratique

-Pour ses habitudes toxiques, Mohamed ne fume pas et ne s'adonne à aucune autre appétence.

-Les membres de sa famille ne sont atteints d'aucun trouble mental ou somatique, hormis sa mère qui est porteuse d'un diabète.

✓ **Histoire des troubles :**

Mohamed se montre loquace quant à ses troubles et les motifs qui l'ont conduit en psychiatrie, il allègue ce qui suit en s'effondrant en larmes :

« J'ai été victime d'une agression il y'a un mois, alors que je me rendais à 20 h dans un hypermarché pour faire mes courses habituelles accompagné de mon benjamin, j'ai dû emprunter un raccourci à cause de l'embouteillage, en raison du mauvais temps il m'était difficile pour trouver un endroit ou stationner, mais j'ai réussi à me garer dans une ruelle, avant de descendre deux jeunes s'approchèrent de mon véhicule et me réclamèrent les frais du stationnement, je me suis montré récalcitrant en justifiant mon refus par l'absence de parking, l'un deux me pointa un canif au visage et l'autre m'asséna un coup de poing, par chance j'avais le petit couteau qui ne me quitta point depuis les deux précédentes agressions dont j'ai été victimes auparavant, j'avais constaté qu'ils étaient ivres, je réfléchis à toute allure et je le sors, ils finirent par s'enfuir, je n'oublierai jamais l'expression du visage de mon fils qui fut terrifié et ne cessa de hurler j'avais très peur qu'ils s'en prennent à lui, j'ai vu la mort et j'en ai réchappé par miracle. Et depuis cet incident effroyable, je ne dors plus la nuit et même si je réussis à m'assoupir je me réveille en sursaut, mon visage au teint blafard couvert de sueurs, je suis devenu irritable, coléreux, je ne me concentre plus dans mon travail, j'évite de sortir seul, une peur au ventre permanente, je ne ressens aucun désir, je me sens comme un incapable, un écorché vif, brimé et le monde autour de moi complètement écroulé, la scène de l'agression ne quitte pas ma pensée et le fait de la revoir une angoisse intense m'assiège, un sentiment de mort avec désir de fuir, je n'arrive pas à oublier leurs visages figés brandissant l'arme blanche, et mes interrogations à ce moment-là ils vont me tuer et s'emprendront ils à mon fils ?

Les événements sont revécus en boucle sous forme de flash-back accompagnés de vertige palpitations et céphalées, Il fait de grands détours pour éviter de se retrouver dans la rue de l'agression, il évite de parler de l'évènement pour ne pas souffrir et faire souffrir sa famille. Il ne peut reprendre sa voiture pour aller travailler qu'accompagné de sa femme.

Il pleure et se voit sans avenir. Il continue à travailler, mais, avec difficulté, il a de gros problèmes de concentration.

Et éprouve de la honte vis à vis de sa famille.

✓ **Signes cliniques :**

Mohamed rapporte plusieurs signes cliniques :

-Il a vécu avec effroi un événement où il a peur pour son intégrité physique.

-Cet événement est remémoré sous forme de flashback ou de cauchemars provoquant une détresse extrême.

Partie pratique

- Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants
- Les lieux de l'événement ou tout ce qui y fait penser sont évités
- Ces symptômes sont présents depuis plus d'un mois.
- Altération marquée de la réactivité à savoir :
 - Hyper vigilance et réactions psychologiques marqués lors de l'exposition à des indices faisant évoquer l'événement traumatisant
 - Des troubles neurovégétatifs : vertige, palpitations, céphalées, diminution de la concentration sont signalés
- De l'examen psychiatrique :
 - Mimique anxieuse
 - Humeur dépressive
 - Propos plaintifs
 - Sentiment de dévalorisation, d'avalissement et d'incurabilité
 - Vellétés suicidaires

✓ **Le diagnostic :**

Le médecin soulève le diagnostic d'un trouble lié à des traumatismes ou des facteurs de stress type trouble stress post traumatique compliqué d'état dépressif majeur.

✓ **Le traitement médicamenteux :**

Compte tenu du tableau dépressif plus particulièrement les vellétés suicidaires, le médecin préconise un anti dépresseur majeur par voie injectable.

Il s'agit de la cure de clomipramine connu sous le nom d'anafranil existant sous forme de comprimés à 10, 25, 75 mg et ampoule injectable à usage hospitalier à 25 mg

Le médecin préconise une mise en observation de jour afin de mettre en route le traitement

Dans un premier temps, 2-3 ampoules (50 à 75 mg) 1×/j à diluer de manière parfaitement homogène dans 250-500 ml de soluté salin isotonique ou de solution de glucose et perfuser sur une période de 1½ à 3 h. Durant la perfusion, les patients feront l'objet d'une surveillance attentive pour détecter d'éventuels effets indésirables. En raison du risque d'hypotension orthostatique, la pression artérielle doit être surveillée avec une attention particulière.

-1 ampoule de nozinan

Après amélioration nette, habituellement au cours de la première semaine, continuer les perfusions pendant encore 3-5 jours, puis poursuivre le traitement per os pour que l'effet soit maintenu; 2 cp à 25 mg équivalant en général à 1 ampoule à 25 mg.

Associer un sédatif est indispensable afin d'éviter un lever d'inhibition et un éventuel passage à l'acte

IV.3 Au niveau de l'officine :

IV.3.1 Quelques cas de comptoirs :

IV.3.1.1 Femmes en âge de procréer :

IV.3.1.1.1 Une jeune femme atteinte de schizophrénie aimerait en savoir davantage sur la contraception depuis que son médecin lui en parlé, que pouvez-vous lui dire?

Les médecins peuvent prescrire des contraceptifs aux femmes schizophrènes chez qui la grossesse ne serait pas sans risque pour elle et l'enfant à naître. Malgré que la maladie et les antipsychotiques affectent le développement de la sexualité, il se peut que les femmes schizophrènes aient des relations sexuelles au cours de leur vie, le plus souvent imposées et marquées par la violence. Au décours des décompensations psychotiques, certains comportements sexuels inappropriés peuvent avoir lieu, favorisant alors la survenue de grossesses non désirées et d'infections sexuellement transmissibles.

✓ **Attitude à adopter:**

Le pharmacien a son rôle à jouer dans la prévention et l'éducation des patientes psychotiques sur la sexualité et la contraception d'autant plus qu'il sera amené à leur délivrer des méthodes contraceptives.

Il peut informer la patiente sur l'ensemble des méthodes contraceptives existantes et l'inviter à se rendre sur le site de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES)

«Choisir sa contraception». Le but est de trouver la méthode contraceptive qui conviendra le mieux à la patiente en tenant compte du problème de l'observance favorisé par les troubles cognitifs inhérents à la maladie et à la méconnaissance des femmes schizophrènes concernant leur physiologie. Pour elles, le lien entre un rapport sexuel et la grossesse n'est pas forcément évident.

Le pharmacien doit donc l'orienter vers son médecin qui pourra lui prescrire le contraceptif le plus adapté. Les implants et les dispositifs intra-utérins présentent certains avantages car la patiente n'aura pas à se soucier de sa contraception pendant plusieurs mois.

Le risque d'interactions entre la méthode contraceptive et les antipsychotiques doit être connu: la pilule contraceptive est utilisable avec les antipsychotiques sur le plan pharmacologique mais des précautions doivent être prises avec l'olanzapine en raison d'une aggravation du risque de thrombose veineuse avec ce moyen de contraception.

En cas de grossesse non désirée, le pharmacien doit rappeler aux patientes de ne pas arrêter brutalement leur traitement et de consulter leur médecin pour refaire le point sur la prise en charge.

IV.3.1.1.2 Une jeune femme souffrant de schizophrénie vous évoque son désir de grossesse, que lui préconisez-vous ?

Le projet de grossesse est une réflexion de type bénéfices/risques en fonction dans laquelle il faut prendre en compte les risques inhérents aux traitements médicamenteux et à l'influence

de la grossesse elle-même. Planifier une grossesse chez les femmes atteintes de schizophrénie est important car la grossesse est une période de la vie au cours de laquelle les modifications hormonales, psychosociales et les transformations du mode de vie influencent l'équilibre psychique.

✓ **Attitude à adopter:**

Le pharmacien a essentiellement un rôle d'orientation des patientes schizophrènes qui souhaitent avoir un enfant car elles ont particulièrement besoin d'accompagnement à ce moment de leur vie.

En prévision d'une grossesse, le pharmacien doit orienter la patiente vers son médecin. Une consultation pré-conceptionnelle permettra de reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de schizophrénie déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd et de réévaluer le bien-fondé du traitement et le réajuster si besoin.

Les rubriques «Contre-indications», «Grossesse/Allaitement» du VIDAL peuvent être utiles au pharmacien pour savoir quels sont les antipsychotiques les mieux connus en cours de grossesse (aripiprazole, olanzapine, quétiapine et rispéridone) et ceux utilisables au cours de l'allaitement (rispéridone, halopéridol et olanzapine à faibles doses).

IV.3.1.2 Périodes de canicule

Un patient atteint de schizophrénie se présente dans votre officine en plein mois d'Août et cela fait déjà plusieurs jours que persiste de fortes chaleurs dans la région. Il se plaint de fièvre et vous dit qu'il se sent nauséux. Il vous demande alors conseil.

L'exposition à de fortes chaleurs constitue une agression pour l'organisme entraînant diverses complications: déshydratation, coup de chaleur ou aggravation d'une maladie. Ces complications sont graves et potentiellement mortelles et doivent être rapidement repérées et soignées pour prévenir les séquelles neurologiques.

Les patients souffrant de schizophrénie font partie d'une population d'individus vulnérables en situation de forte chaleur. Leur fragilité est accrue car ils sont atteints d'une maladie chronique sévère nécessitant la prise d'antipsychotiques et sont souvent victimes d'isolement social (facteurs de risques).

En effet, les antipsychotiques sont susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme face à la chaleur. Ils perturbent la thermorégulation corporelle en empêchant la perte calorifique au niveau central et périphérique et provoquent alors une hyperthermie.

✓ **Attitude à adopter:**

Le pharmacien doit rester vigilant et ne pas se contenter de délivrer des antalgiques et des anti-nauséux en vente libre mais doit tenir compte du profil de son patient et du contexte météorologique.

Le ministère des affaires sociales et de la santé doivent être relayé aux patients par les pharmaciens: boire régulièrement, se protéger du soleil et de la chaleur, se rafraîchir par l'intermédiaire de douches ou de serviettes humides appliquées sur la peau.

De manière générale, il faut recommander aux patients de ne pas consommer de boissons alcoolisées qui aggravent la déshydratation (et majorent le risque de sédation), de ne pas prendre de l'aspirine car elle gêne l'adaptation de l'organisme face à la chaleur aux doses procurant l'effet antalgique et anti-inflammatoire (perturbation du fonctionnement rénal en cas de déshydratation) et leur rappeler que le paracétamol est inefficace pour traiter un coup de chaleur.

Le patient présente déjà les symptômes du coup de chaleur, l'orienter vers son médecin est une décision prudente pour éviter le risque de complications et pour réadapter si besoin le traitement.

IV.3.1.3 Périodes de grand froid :

Un patient atteint de schizophrénie que vous suivez depuis longtemps se rend dans votre officine pendant une période de grand froid. Quelle attitude adoptez-vous?

Le froid peut aggraver certaines pathologies et dans certains cas entraîner hypothermie et engelures. La schizophrénie, en tant que maladie chronique susceptible de décompenser après une phase de rémission, rend les patients vulnérables au risque d'altération de l'adaptation au froid; au même titre que les effets potentiellement délétères des neuroleptiques.

Les neuroleptiques peuvent aggraver une hypothermie par inhibition du mécanisme du frissonnement au niveau central et par action sur les centres thermorégulateurs.

✓ Attitude à adopter:

Le pharmacien ne doit pas hésiter à surveiller l'état général du patient au plan clinique (température corporelle, pression artérielle, stabilité de la pathologie) et l'informer sur les risques d'hypothermie et les mesures préventives pour se protéger du froid.

Il doit informer le médecin en cas d'aggravation de la pathologie constatée et faire la liste des médicaments pris par le patient à l'aide de son historique médicamenteux et du dossier pharmaceutique pour voir s'il prend des médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme au froid (notamment ceux qui agissent sur la vigilance). Il doit également conseiller au patient de ne pas prendre de médicament sans avis médical ou d'arrêter son traitement, car seul un médecin sera habilité à réadapter le traitement si besoin.

IV.3.1.4 Délivrance de clozapine

Un patient se présente à votre officine avec une ordonnance de clozapine. Quelle est votre attitude lors de la délivrance?

La clozapine, en raison de son risque d'agranulocytose, est soumise à des conditions de prescription restreintes.

✓ Attitude à adopter:

Le pharmacien doit vérifier la validité réglementaire de la prescription et la possibilité de pouvoir le délivrer au patient. Il doit ensuite assurer la traçabilité de la délivrance.

*Pour une 1ère délivrance: le patient doit présenter une prescription initiale hospitalière rédigée par un médecin spécialiste en neurologie ou psychiatrie. Il s'assure que le prescripteur a précisé sur l'ordonnance la date de réalisation de la numération formule leucocytaire ainsi

que les valeurs observées et si elles sont conformes aux valeurs usuelles. Il doit également tenir compte de la bonne mise à jour du carnet de suivi du patient par le médecin, où ce dernier mentionne les résultats de la numération formule leucocytaire et la date de réalisation.

*Pour les renouvellements: le patient doit présenter sa prescription initiale venant de l'hôpital et datant de moins d'un an ainsi que sa prescription de renouvellement établie en ville et rédigée par un médecin spécialiste en neurologie ou psychiatrie. Il doit s'assurer, en outre, que les éléments cités précédemment soient aussi présents.

*Traçabilité: Le pharmacien doit apposer sur l'ordonnance le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée.

Il doit enregistrer, pour l'ordonnancier, le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription initiale hospitalière, le nom, l'adresse et la spécialité du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament et la quantité délivrée.

IV.3.1.5 Gestion des oublis médicamenteux :

Un patient atteint de schizophrénie vous dit qu'il a oublié de prendre son médicament antipsychotique. Que faites-vous?

✓ Attitude à adopter:

Le pharmacien doit tout d'abord évaluer depuis quand date le retard et de quel antipsychotique il s'agit. Les règles communes à cette situation sont de ne jamais doubler la prise pour compenser l'oubli et de contacter le médecin en cas d'oubli de plusieurs prises.

Il peut proposer des conseils visant à anticiper et prévenir les oublis: faire un plan de traitement (facilement éditable avec les logiciels de dispensation à l'officine), utiliser un semainier, programmer la sonnerie du portable pour se rappeler de la prise, stocker les médicaments près d'un objet «incontournable», associer les médicaments aux repas...

Le pharmacien doit se mettre à la portée du patient et trouver avec lui la solution qui lui convient le mieux selon ses habitudes de vie et ses capacités.

V Conclusion :

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie et du trouble délirant. Leur introduction par Delay et Deniker dans l'arsenal thérapeutique au cours des années 1950 a considérablement modifié le pronostic évolutif de ces pathologies. Les antipsychotiques sont également indiqués dans le trouble bipolaire, le trouble d'agitation et les troubles psycho-comportementaux associés à la démence. Les antipsychotiques de seconde génération sont utilisés en première intention, du fait de leur meilleure tolérance neurologique par rapport à celle des antipsychotiques de première génération. Alors que les antipsychotiques de seconde génération ne diffèrent pas entre eux en termes d'efficacité, leur profil d'effets secondaires varie considérablement d'une molécule à l'autre (en particulier en termes de risque métabolique et de prise de poids, plus élevé avec les dibenzodiazépines). L'utilisation des antipsychotiques de seconde génération est privilégiée, non seulement dans les troubles psychotiques, mais également chez les patients âgés.

Au terme de ce travail, on arrive à conclure que la découverte des neuroleptiques fait une révolution pour le traitement des psychoses aiguës et chroniques de l'adulte, mais avec le temps la prescription des neuroleptiques s'élargit vers l'enfant, La dépression, Troubles anxieux, Trouble obsessionnel compulsif (TOC), Troubles de comportement, symptômes psychotiques chez les parkinsoniens, troubles d'agitation dans la maladie d'Alzheimer, Troubles envahissants du développement (TED), La phobie, Tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette, Toxicomanie et en situation d'urgence, ses médicaments donnent des résultats très satisfaisants. Le pharmacien peut, quant à lui, coordonner l'information, l'éducation, l'observance et les conseils psychologiques du patient. Il est donc aujourd'hui possible de vivre au quotidien avec un trouble psychotique grâce à un traitement bien adapté et un encadrement efficace.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Caire, M., 2008-2012.
2. ASSICOT, P., *CHRONIQUE D'UNE FOLIE ORDINAIRE* (page 09).
3. https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/articles_pdf/le_toc.pdf, *fondation des maladies mentales*.
4. Moore N, T.F., Begaud B, *The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005; 14:285–286.
5. Montastruc F, S.S., Vaz IR, Guerra LN, Escudero A, Sáinz M, Falomir T, Bagheri H, Herdeiro MT, Venegoni M, Montastruc JL, Carvajal A, *Hepatotoxicity related to agomelatine and other new antidepressants: a case/noncase approach with information from the Portuguese, French, Spanish, and Italian pharmacovigilance systems. J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34:327–330.
6. Edwards IR, A.J., *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond. Engl.* 2000; 356:1255–1259.
7. Bender A, S.J., Glick M, Davies JW, Azzaoui K, Hamon J, Urban L, Whitebread S, Jenkins JL, *Analysis of Pharmacology Data and the Prediction of Adverse Drug Reactions and Off-Target Effects from Chemical Structure. ChemMedChem* 2007; 2:861–873.
8. Divry P, B.J., Collard J, Pinchard A, Nols E, *[Study & clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic & so-called neurodysleptic agent]. Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1959 Mar; 59(3):337–66.
9. Borenstein P, C.P., Champion C, Olivenstein C, *[Study of a new psychotropic agent: sulpiride (1403 RD). II. Clinical and electroencephalographic study]. Ann Med Psychol (Paris).* 1968 Jun; 2(1):100–8.
10. Bishop MP, G.D., *Loxapine: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. Curr Ther Res Clin Exp.* 1970 Sep; 12(9):594–7.
11. Justin-Besançon L, T.M., Laville C, Margarit J, *[Chemical constitution and biological properties of sulpiride]. Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci Ser Sci Nat.* 1967 Oct 23; 265(17):1253–4.
12. Schenone M, D.V., Wagner BK, Clemons PA, *Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. Nat. Chem. Biol.* 2013; 9:232–240.
13. AS, R., *Adverse drug events: identification and attribution. Drug Intell. Clin. Pharm.* 1987; 21:915–920.
14. M. Bohbot, L.D., B. Diquet, *Determination of a new benzamide, amisulpride, in human plasma by reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography - Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications Volume 416, 1987, Pages 414-419.*
15. Janssen PA, N.C., Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF, *Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and Dopamine-D2 antagonistic properties. J Pharmacol Exp Ther.* 1988 Feb 1; 244(2):685– 93.

16. Keks NA, C.C., *Risperidone (Risperdal): clinical experience with a new antipsychosis drug. Expert Opin Investing Drugs. 1999 Apr 1;8(4):443–52. 131. Fulton B, L Goa K. Olanzapine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Schizophrenia and Related Psychoses. Vol. 53. 1997. 281p.*
17. Jensen NH, R.R., Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL, *Ndesalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2008 Sep; 33(10):2303–12.*
18. Swainston Harrison T, P.C., *Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs. 2004;64(15):1715–36.*
19. Rxulti, *résumé CHMP, opinion positive [Internet]. [Cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinionrxulti_en.pdf.*
20. l'UVMF, c.é.d., *Les névroses , les psychoses , les crises narcissique*
21. Senon, P.J.L., *faculté de médecine – université de Poitiers.*
22. Lambert PA, R.L., *Classification Psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications Thérapeutiques générales dans la psychose Presse Med 1960;41:1509–11.*
23. Franck N, F.F., Thibaut F, *Prescrire les antipsychotiques : propriétés et modalités d'utilisation- Elsevier Masson – 2015 – p207.*
24. Franck N, F.F., Thibaut F. , *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC - Psychiatrie. 2005 - 2 :282-99.*
25. Currier GW, C.J., Feifel D et al, *Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. J Clin Psychiatry, 2004, 65: 386-394.*
26. Pierre THOMAS, *Les antipsychotiques pages 176- 183.*
27. al, D.-C.O.e., *Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J. Clin. Psychiat. 66(3):317-322,2005.*
28. S, G., *Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr. Bull. 36(3):518-544,2010.*
29. Olié, J.-P., Dalery, J. & Azorin, J.-M, *Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution. (ETICOM-Acanthe, 2001).*
30. Durand, D.V., Jeunne, C. L., Aslangul, E., Bertin, P. & Collectif, *Dorosz Guide pratique des médicaments. (Maloine, 2008).*
31. B, R.M.K., *Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J. Clin. Psychopharmacol. 28(3):279-288,2008.*
32. Katzung, B.G., *Pharmacologie fondamentale et clinique. (Piccin, 2000).*
33. Stahl, S.-M., *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).* .
34. Pissot, L., *Effets indésirables des antipsychotiques : cas particuliers du syndrome métabolique 13 Mars 2014*
35. N. Franck, F.T., « *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques* », *EMC Psychiatrie, Volume 2, p282-299.*

36. N. Franck, F.T., « *Classification des antipsychotiques* », *Prescrire les antipsychotiques*, 2015, p13-23.
37. Tarek, S.A.e.F., *Antipsychotiques et syndrome métabolique*. 13 juin 2018.
38. Gasman, I., Allilaire, J.-F, *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. Masson, 2009.
39. LERICHE, S., *Schizophrénie, physiopathologie et prise en charge thérapeutique* 25 Juin 2018 p. page 75,79,78,80,81.
40. M, R., *Cardiotoxicité et prise d'antipsychotiques : évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen*. 17 Juin 2014 p. page 27,28,30,31,32,35.
41. Stahl, S.-M., *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. (Médecine Sciences Publications). . 2010.
42. Aurore, B., *Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie* Lundi 4 juillet 2016 p. page 30,31,46.
43. Sejjil, A.O., C. Bouguerra, F. Mehdi, R. Bellaaj, S. Gallali, *Dyskinésies tardives sous neuroleptiques classiques : à propos d'une population tunisienne de schizophrènes*. *EMC - Psychiatrie*. aout 2012;39:S3641.
44. N. Franck, F.F., F. Thibaut, « *Effets indésirables des antipsychotiques* », *Prescrire les antipsychotiques 2015*, p101-160.
45. Plaze, M., *Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques*. *L'Encéphale*. 2008;(Supplément 6):23741.
46. Corruble., E., *Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien*. *L'Encéphale*. déc 2007;33(Supplément 1):2730.
47. M.D. Drici, M.B., *Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux*. *La lettre du pharmacologue*. nov 1999;13(9):2259. .
48. P, L., *Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique*. 2014
49. C. Khouri, S.P., S. Logerot, « *Syndrome malin des neuroleptiques et difficultés diagnostiques : à propos d'un cas* », *L'Encéphale*, Volume 42, Juin 2016, p277-280.
50. VAUBOURDOLLE, M., *Toxicologie Sciences Mathématiques, Physiques et chimiques Tome 1 (WOLTERS KLUWER) 12/2007 (3ème édition)*.
51. Vincent DANIEL, P.B., *ntoxications aiguës en réanimation (ARNETTE) 09/1999 (2ème édition)*.
52. B.MÉGARBANE, V.D., *Urgences toxicologiques de l'adulte Guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation*. (ARNETTE) 01/2009.
53. Bouvard, P.M.W., P. B, *La Psychiatrie d'aujourd'hui : Du diagnostic au traitement*. (Odile Jacob, 2003).
54. Amato, T.d.S., M, *La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements*. (Masson, 2006).
55. Kapur, S., Zipursky, R. B. & Remington, G, *Clinical and theoretical implications of 5HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia*. *Am. J. Psychiatry* 156, 286–293 (1999).

56. M. Biotteau , C.R.-D., I. Suzanne , P. Gaillard , V. Camus, *Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. Annales médico Psychologiques.* 20 oct 2005;166:93-101.
57. Thomas, P., *Les antipsychotiques*, Edition : Béatrice Brottier , 2014 pages : 47.
58. J, C., *Consensus Development conference on antipsychotic drug and obesity and diabète; Diabete care; vol 27 n°2; february 2004; 596-601-72.*
59. D, B., *CATIE – le pari de l' « efficacité » Synapse; n°235; mars 2008; 28-30.*
60. Gasquet I, C.F., Tcherny-Lessenot S, Delepine J-P, *SOHO (france) étude observationnelle à 36 mois d'une cohorte de patients schizophrène ambulatoire traités par antipsychotiques; Revue d'épidémiologie et de santé publique; 2009; 25-32.*
61. N. Franck, F.F., F. Thibaut, *Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques*
file:///C:/Users/SOSpc/Desktop/fichier%2020%C3%A8me%20chapitre/51-s2.0-S0246107215682736.pdf.
62. *Strategies thérapeutique médicamenteuse devant les effets indésirables des psychotropes; Prescrire des psychotropes; Masson; 2010; 220-233.*
63. Costentin, J., *Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. L'Encéphale.* 2008;Supplément 2:46 -9.
64. Costentin, J., *Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. (Elsevier, 2004).*
65. F. Limosin, J.M.A., M.O. Krebs, B. Millet, J. Glikman, V. Camus, M.A. Crocq, J. Costentin, J. Daléry, *Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. L'Encéphale.* 2008;34:82 -92.
66. F, L., *Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale.* déc 2006;32(6):1065 -71.
67. Costentin, J., *Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine. Annales pharmaceutiques françaises.* 2009;67:310 -9.
68. Stahl, S.M., *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. Lavoisier médecine sciences.* 2015.
69. Diane M. McIntosh, A.S., Ric Procyshyn, *Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. Le clinicien.* avr 2011; .
70. M. Biotteau , C.R.-D., I. Suzanne , P. Gaillard , V. Camus, *Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. Annales médico Psychologiques.* 20 oct 2005;166:93 -101.
71. B, M., *La comorbidité schizophrénie et toxicomanie: Facteurs de risque et conséquences.*2016 .
72. *zypadhera_-_ct-6663.pdf (Objet application/pdf). at*
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/zypadhera_-_ct-6663.pdf.
73. Millet, B., Vanelle, J.-M. & Benyaya, J, *Prescrire les psychotropes. (Elsevier Masson, 2010).*
74. www.camh.ca/fr

75. J.P.Olié, M.F.P., H. Loo, *Les maladies dépressives. Médecine sciences Flammarion. 2° Edition. Paris 2003.*
76. https://www.cochrane.org/fr/CD008121/DEPRESSN_antipsychotiques-de-deuxieme-generation-pour-le-traitement-du-trouble-depressif-majeur.
77. Schizophrénie. at <<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitivesneurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>>
78. Costentin, J., *Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. (Elsevier, 2004).* .
79. <https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de-vues/definition-officielle/article/definition-de-la-schizophrénie>.
80. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-schizophrénie-12989/>.
81. Stahl SM, M.N., *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.*
82. B., B., *Le trouble bipolaire. 514 Revivre (738-4873) Revivre.org.*
83. J-D, G., *DSM-4-TR. Elsevier Masson; 2004.*
84. *American psychiatric association, editor. DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington (D. C.), Etats-Unis, Royaume-Uni; 2013. xlv+947 p.*
85. *Classification Internationale des Maladies. Dixième révision. Classification internationale des maladies. Dixième révision (CIM-10/ICD-10): critères diagnostiques pour la recherche. Paris, France: Masson; 1994. xvi+226 p.*
86. CB, P., *DSM-5 et CIM-11. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2014 Oct;172(8):677–80.*
87. O, M., *Lithium et troubles bipolaires: histoire et actualité [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2006.*
88. stahl SM, G.M.M.N., *psychophysiologie essentielle:le guide du prescripteur. Lemoine P,editor. Paris, France : Flammarion médecine-sciences ;2007. Xvii+501p.*
89. Baumann F, G.A., editors, *Vidal de la santé psy. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2004. 556 p.*
90. Bianchi V, E.A.S., *Médicaments. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2012. 195 p.*
91. Bauer MS , M.L., *what is a "mois stabiliser"? An evidence-based response Am J Psychiatry . 2004 Jan;161(1):3_18.*
92. SAMALIN L, L.P.-M., *Chapitre 52 : Recommandations professionnelles fondées sur les preuves : avis critique de l'evidence-based medicine. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).*
93. MAURAS T, M.M., GAY C. , *Chapitre 55 : Traitement de maintenance des troubles bipolaires.* .
94. LLORCA P.-M, G.D., *Chapitre 59 : Antipsychotiques. In : BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. Les Troubles Bipolaires. Paris : Médecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).*
95. VACHERON-TRYSTRAM M.-N, B.A., CHEREF S et al., *Antipsychotiques et troubles bipolaires. L'Encéphale, 2004, 30 : 417-24.*
96. D, L.-C., *Thymorégulateurs, une famille en mouvement. Actualités pharmaceutiques, 2010, 493 : 16-21.*

97. S.M, S., *Antipsychotiques*. In : STAHL S.M. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Traduction de la 4e édition américaine.* Paris : Lavoisier Médecine Sciences (2015), 608 pages.
98. ROHMER G, G.A., *Place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles de l'humeur. L'Encéphale*, 2008, Supplément 6 : S213-S218.
99. Pancrazi, M.-P.a.et J.-P.S., *Gériatrie, Chapitre 66*, 592-604.
100. Dr Anne-Laure Pontonnier, P.I.J., U.m, *Université Clermont-1, EA 3845, 63001 Clermont-Ferrand,, and p.e.p.m. et CHU Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, Psychose et délire chronique*
101. Godfryd, M., *Les délires chroniques non schizophréniques chapitre XII dans les maladies mentales de l'adulte(2014)*, pages 100 à 107 .
102. Millet Bruno, J.M.v., Joseph Benyaya, *délires chroniques -Prescrire les psychotropes*, 27,144-147,264-265.
103. <http://psyfontevraud.free.fr/cours/278-delires.htm> page consultée 11/05/ 2020.
104. Th. Lemperière, A.F., A. Gutmann, J.Ades, C. Pilate *Psychiatrie de l'adulte* pages 276-277
105. FOUCHEY, M., *Le délire paranoïaque vendredi, décembre 12 2008, 14:06 - PsychoPathologie - <http://psychologie-m-fouchey.psyblogs.net/?post/327-Le-delire-paranoiaque>*
106. Dr N.Lafay , D.N.P., Dr Cyril Manzanera, Pr Jean Louis Senon *psychoses et délires chroniques*
file:///C:/Users/SOSpc/Desktop/fichier%20%20%C3%A8me%20chapitre/PSYCHOSES%20ET%20DELIRES%20CHRONIQUES.pdf.
107. Hulak, F., *Les paraphénie :nosographie*
file:///C:/Users/SOSpc/Desktop/fichier%20%20%C3%A8me%20chapitre/Les_paraphrenies__nosographie.pdf.
108. J.C.Arrousse-Bastide, C.A., *psychologie clinique : débats et enjeux. La psychologie clinique en dialogue 2002-page 146.*
109. Barlow, *Abnormal psychology: An integrative approach (5th ed) Belmont, CA, Etats-Unis, Thomson Wordsworth 2005 pages 248-249.*
110. Pitchot W, C.E., *Troubles dépressifs unipolaires. In Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D (Eds), Man Psychopharmacol. Gent, Academia Press, 2012.*
111. Rush AJ, T.M., Wisniewski SR, et al., *Bupropion- SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med, 2006, 354, 1231-1242.*
112. Trivedi MH, T.M., Fava M, et al, *Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. J Clin Psychiatry, 2008, 69, 1928-1936.*
113. Tohen M, C.M., Trivedi MH, et al. , *Olanzapine/ fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. J Clin Psychiatry, 2010, 71, 451-462.*

114. Mc Elroy SI, G.A., Mori N, et al., *Therapeutic potential of new second generation antipsychotics for major depressive disorder. Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19,1527-1544.
115. Keitner GI, G.S., Ryan CE, et al., *A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. J Psychiatr Res*, 2009, 43, 205-214.
116. <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/trouble-anxieux-generalise/anxiete/>.
117. https://www.sciencesetavenir.fr/sante-maladie/anxiete-definition-symptomes-traitements_104639 par Sciences et Avenir le 12.02.2014 à 11h23, mis à jour le 06.09.2018 à 16h58.
118. N. Franck, F.F., F. Thibaut, *Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques*
file:///C:/Users/SOSpc/Desktop/fichier%202%C3%A8me%20chapitre/51-s2.0-S0246107215682736.pdf.
119. Hector A. Gonzalez-Usigli , M., *HE UMAE Centro Médico Nacional de Occidente. Dernière révision totale déc. 2018*
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux/maladie-de-parkinson>.
120. • *Entretien avec Hélène Klinger, neuropsychologue au Centre Expert Parkinson du CHU de Lyon.*
121. • *Troubles psychiques et comportementaux de la maladie de Parkinson, Académie nationale de médecine, octobre 2010.*
122. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>.
123. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer.html?pb=medicaments>.
124. *Prescription et surveillance des médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. Rédaction : V Vantalon, S Mouchet, MC Mouren - Relecture 2008 : JP Raynaud.*
125. Bruno Millet, J.-M.V., Joseph Benyaya, *prescrire les psychotropes*. © 2010 Elsevier Masson SAS pages 100-294
126. *De la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie.*
127. Sallee FR, N.L., Jackson C, Sine L, Sethuraman G, *Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. Am J Psychiatry* 1997; 154:1057-62.
128. Dion Y, A.L., Sandor P, Chouinard G, *Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:31-9.
129. Bruggeman R, v.d.L.C., Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. , *Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. J Clin Psychiatry* 2001;62(1):50-6.

130. Onofrj M, P.C., D'Andreamatteo G, Toma L, *Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study versus low-dose pimozide. J Neurol* 2000; 247:443-6.
131. Davies L, S.J., Agrawal N, Robertson MM, *A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. Hum Psychopharmacol* 2006; 21(7):447-53.
132. François C, J.C., McCairn K, Grabli D, Hirsch EC, Féger J et al, *Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: II. Anatomical study. Brain* 2004;127(Pt 9):2055-70.
133. Bensakhria, A., *chapitre XIII Toxicomanies*
134. Decrind, C.B.T.H.C., *La prise en charge des personnes toxicomanes ; juin / juillet 2007.*
135. JP, L., The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (Suppl. 14): 5-10.
136. Hankin CS, B.A., Koran LM, *Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment. J Psychiatr Practi*, 2011, 17: 170-185.
137. Zeller SL, R.R., *Systematic review of assessment measures and pharmacologic treatment for agitation. Clin ther*, 2010, 32: 403-425.
138. Buchanan RW, K.J., Kelly DL et al, *The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr bull*, 2010, 36: 71-93.
139. DL, Z., *Pharmacological control of acute agitation, focus on intramuscular preparations. CNS Drugs*, 2008, 22: 199-212.
140. ., M.B.E.C.X.C.F.N.M.P.P.J.P.M.I.A.J.-F.A., *La prescription des antipsychotiques chez le sujet âgé Antipsychotic prescription amongst the elderly Cah. Année Gériatol. (2009) 1:149-163.*
141. al., H.F.e., *Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome. A prospective cohort study. J. Clin. Psychopharmacol.* 33(4):453-462,2013.
142. al, T.M.e., *Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. Drugs* 65(9):1193-1206,2005.
143. Al., M.K.e., (2010).*J AM Acad Child Adolesc psychiatry.*49(10):980-9.
144. Bonnot O, e.a., (2011).*Neurpsy Enf Ado.*60(1):12-19.
145. *AMM DES PRINCIPAUX ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN FRANCE.*<http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.
146. *L'Alliance maladies rares. Comprendre l'ETP et son cadre réglementaire. In: Guide pratique de l'Éducation Thérapeutique du Patient Ensemble, construisons pour les maladies rares !. fiche 01-03.*
147. *Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Aquitaine. Définitions et Principes. In: Schéma régional d'éducation pour la santé. Guide pour un projet d'éducation du patient, 2006. P 6-9*
148. Baudrant M., C.N., Allenet B., Certain A., Trout H, *L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes. In : Calop J., Limat S., Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème éd. Paris : Elsevier-Masson, 2008, p. 1274-1285.*

149. *Haute autorité de santé (HAS)-Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). L'éducation thérapeutique du patient en 15 questions – réponses. .*
150. *HAS-INPES. Première partie : Définitions et cadre théorique retenu. In : Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. France: HAS, 2007, p. 4-22.*
151. *Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Aquitaine. Methodologie d'elaboration d'une action d'education therapeutique. In: Schéma régional d'éducation pour la santé. Guide pour un projet d'éducation du patient, 2006. P 10-17. .*
152. *HAS-INPES. Deuxième partie : Comment mettre en œuvre un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient ?. In : Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. France: HAS, 2007, p. 23-43.*
153. *A, P., Education thérapeutique autour du xeloda® dans le cadre du cancer colorectal métastatique et mise en place d'un fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé, Thèse pour obtenir le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Toulouse III – Paul Sabatier. Soutenue le 12 Décembre 2013. P 90-94.*
154. *MS, P., Rôle du pharmacien dans L'éducation thérapeutique Pour la prise en charge de L'enfant obèse ou en surpoids, Thèse pour obtenir le Diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de de Toulouse III – Paul Sabatier. Soutenue le 04 Décembre 2015. P84-95. .*
155. *Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Aquitaine. Methodologie d'elaboration d'une action d'education therapeutique. In: Schéma régional d'éducation pour la santé. Guide pour un projet d'éducation du patient, 2006. P 10-17.*
156. *HAS- Recommandations. Elaborer une brochure d'information pour les patients ou les usagers. France : HAS, 2008. .*
157. *HAS. Guide méthodologiques. Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. France : HAS, 2008*
158. *Ordre National des Pharmaciens. L'éducation thérapeutique [en ligne]. Avril 2017.*
159. *Shah et Chewning, 2006 ; Vanier et al, sous presse.*
160. *Cottin, 2012, p.292.*
161. *Longpré, Leclerc et Cloutier, 2013.*
162. *204. Bioy et al, 2013, p.11 0.*
163. *Bunie V., R.-S.J., Rieutord A., Dossier d'éducation thérapeutique. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. Journal de la Pharmacie Clinique, 2010, vol. 2, n° 29, p. 90-92.*
164. *ROSSET, C.G., A, Le pharmacien d'officine et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. Rev Med Suisse, vol. 2. 2006. 9 pages. [Consulté le 19 juillet 2017].*
165. *chorfa L, G.A., GARDAN B, CALOP J, CHU DE Grenoble l'ordonnance d'un patient hypertendu et schizophrène, Moniteur des pharmacies ; 2000 ; 30 ; 2-6.*

166. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Optimisation de la Pharmacovigilance Nationale [en ligne]. 2017. Disponible sur:*
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-lapharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-lapharmacovigilance-nationale/(offset)/0) [consulté le 23 juillet 2017].
167. NAU, J.-Y., *Schizophrénie et trajectoire de vie: avec Trevicta®*, une injection tous les trois mois [en ligne]. *Journalisme et Santé Publique: le blog de Jean-Yves Nau, journaliste et docteur en médecine*, 2016.
Disponible sur: <https://jeanyvesnau.com/2016/06/02/schizophrenie-et-trajectoire-de-vie-avec-trevicta-passez-a-une-injection-tous-les-trois-mois/>
168. Omedit. *Pharmacovigilance: Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur [en ligne]. 2016. Disponible sur:*
<http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u305/pharmacovigilance%2020%20interactif.pdf>
169. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Pharmacodépendance (Addictovigilance) [En ligne]. 2017. Disponible sur:*
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
170. POLOMENI, P., *Les antipsychotiques atypiques sous surveillance [en ligne]. 2015. Disponible sur:* <http://vih.org/20150126/antipsychotiques-atypiques-sous-surveillance/69554>.
171. Laboratoire lilly « je prends un neuroleptique » ; 2000 ; 2.
172. and F.C. 1 V. Kovess, A. Durocher, et al, 1994. *Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques*. Paris: Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Edition Frison-Roche.
173. C. Demily, V.-A.C., and G. Chouinard, 2010. *Reconnaître les symptômes psychiatriques iatrogènes liés aux antipsychotiques*. *L'Encéphale* 36, 5: 417–424.
174. Hardy, E.C.a.P., 2003. *Observance du traitement en psychiatrie*. *Encyclopédie médicochirurgicale*.
175. Ottmann, C., *etude des déterminants cliniques de la prescription des correcteurs des effets indésirables neurologiques des antipsychotiques*, 27 septembre 2017 ;.
176. Bartois, G., *La qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques*, 3 janvier 2012 ;.
177. Aurore, B., *Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie*, 4 juillet 2016
178. Bolden C, C.B., Richelson E., *Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:576-580.

179. Landry Y, G.J., *Transmissions cholinergiques. In : Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique, 3e édition. 2014. Paris : édition Dunod, 2014. 544 p.*
180. N. Franck, F.T., *Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:30039. .*
181. Mme SUN Juliette, K.S., *Bilan des prescriptions de correcteurs anticholinergiques en 2016 sur les prisons de Lyon et recommandations de bon usage, 27 septembre 2017 ; .*
182. Pissot, L., *Effets indésirables des antipsychotiques : cas particuliers du syndrome métabolique, 13 Mars 2014 ; .*

Références des figures :

(I) : Figure 1 : classification des neuroleptique selon lambert et revol . colona .I, lépine .J-P, « dictionnaire des neuroleptique » Editin J.B baillièrè 1989

(II) : Figure 2 : J. Costentin. Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine. Annales pharmaceutiques françaises. 2009;67:310-9.

(III) : Figure 3: F. Limosin, J.M. Azorin, M.O. Krebs, B. Millet, J. Glikman, V. Camus, M.A. Crocq, J. Costentin, J. Daléry. Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. L'Encéphale. 2008;34:82-92.

(IV) : Figure 4 : F. Limosin, J.M. Azorin, M.O. Krebs, B. Millet, J. Glikman, V. Camus, M.A. Crocq, J. Costentin, J. Daléry. Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. L'Encéphale. 2008;34:82-92.

(V) : Figure 5 : F. Limosin, J.M. Azorin, M.O. Krebs, B. Millet, J. Glikman, V. Camus, M.A. Crocq, J. Costentin, J. Daléry. Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. L'Encéphale. 2008;34:82-92.

(VI) : Figure 6 : Structure générale d'une phénothiazine.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenothiazine>

(VII) : Figure 7 : Structure du LARGACTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorpromazine>

(VIII) : Figure 8 : Structure du NOZINAN®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/levomepromazine>

(IX) : Figure 9 : Structure du TERCIAN®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cyamemazine>

(X) : Figure 10 : Structure du MODECATE®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fluphenazine>.

(XI) : Figure 11 : Structure du NEULEPTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/propiciciazine>

(XII) : Figure 12 : Structure du PIPORTIL®
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pipotiazine>

(XIII) : Figure 13 : Structure de l'HALDOL®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/haloperidol>

(XIV) : Figure 14 : Structure du DROLEPTAN®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/droperidol>

(XV) : Figure 15 : Structure de l'ORAP®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pimozide>

(XVI) : Figure 16 : Structure du SEMAP®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/penfluridol>

(XVII) : Figure 17: Structure du DIPIPERON®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pipamperone>

(XVIII) : Figure 18 : structure générale du benzamide

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benzamide>

(XIX) Figure 19 : Structure du DOGMATIL®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sulpiride>

(XX) : Figure 20 : Structure du TIAPRIDAL®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiapride>

(XXI) : Figure 21 : Structure générale des thioxanthènes

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thixanthen>

(XXII) : Figure 22 : Structure du FLUANXOL®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/flupenthixol>

(XXIII) : Figure 23 : Structure du CLOPIXOL®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/zuclopenthixol>

(XXIV) : Figure 24 : Structure générale des dibenzoxazepines

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dibenzoxazepine>

(XXV) : Figure 25 : Structure du LOXAPAC®

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/loxapine>

(XXVI) : Figure 26 : M. cartier, M. Kanit, X. Laqueille Dossier : L'héroïnomanie-Comorbidité schizophrénie héroïnomanie et autre addictions : aspects cliniques et thérapeutiques. Annales médico psychologiques

162(2004) 311-316.

(XXVII) : Figure 27: Sarah LERICHE, SCHIZOPHRENIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

file:///C:/Users/SOSpc/Documents/5eme%20ann%20pharmacie/m%C3%A9moires/2018LIL UE151.pdf

(XXVIII) : Figure 28 : Stahl, S.-M. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XXIX) : Figure 29 : Stahl, S.-M. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XXX) : Figure 30 : Structure de la clozapine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clozapine>

(XXXI) : Figure 31 : Structure chimique de l'Olanzapine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/olanzapine>

(XXXII) : Figure 32 : Structure chimique de la Quétiapine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quetiapine>

(XXXIII) : Figure 33 : Structure chimique de la Risperidone

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/risperidone>

(XXXIV) : Figure 34 : Structure chimique de la Palipéridone

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/paliperidone>

(XXXV) : Figure 35 : Structure chimique de l'Amisulpride

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amisulpride>

(XXXVI) : Figure 36 : Stahl, S.-M. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XXXVII) : Figure 37 : Stahl, S.-M., Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XXXVIII) : Figure 38: Stahl, S.-M., Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XXXIX) : Figure 39: Stahl, S.-M., Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications, 2010).

(XL) : Figure 40 : Structure chimique de l'Aripiprazole

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aripiprazole>

(XLI) : Figure 41 : Limosin F. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'encéphale. Déc 2006 ; 32 (6) :1065-71.

(XLII) : Figure 42 : Stahl, S.M., Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. Lavoisier médecine sciences. 2015.

(XLIII) : Figure 43 :

https://www.vidal.fr/recommandations/1620/schizophrenie/prise_en_charge/

(XLIV) : Figure 44 : Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(XLV) : Figure 45 : Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(XLVI) : Figure 46 : Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(XLVII) : Figure 47: Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(XLVIII) : Figure 48 : Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(XLIX) : Figure 49 : Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(L) : Figure 50: Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Médecine sciences publications, impr. 2010; 2010. xiv+1116 p.

(LI) : Figure 51 : Mme SUN Juliette, K.S., Bilan des prescriptions de correcteurs anticholinergiques en 2016 sur les prisons de Lyon et recommandations de bon usage, 27 septembre 2017.

Liste des annexes :

Annexe 1: Suivi cardio-métabolique des antipsychotiques

Annexe 2: Conduite à tenir face à un oubli de prise

Annexe 3: Conversion formes buvables/formes sèches

Annexe 4: Conditions de conservation des formes buvables

Annexe 5 : Présentation schématiques de l'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie

Annexe 1: Suivi cardio-métabolique des antipsychotiques

	Avant le traitement	A 1 mois	A 3 mois	trimestriel	annuel
ECG	×	×			×
Poids et IMC	×	×	×	×	
Périmètre ombilical	×				×
Glycémie à jeun	×		×		×
Bilan lipidique	×		×		×

D'après les données du VIDAL-RECOs 2017

Annexe 2: Conduite à tenir face à un oubli de prise

Antipsychotique concerné	Conduite à tenir
Abilify® (comprimés simples ou orodispersibles)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain
Acemap® (comprimés simples)	Si oubli <48h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >48h: prendre immédiatement le comprimé et décalez les prises suivantes
Amisulpride (comprimés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Clopixol® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Clozapine (comprimés)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Dipiperon (comprimés, solution buvable)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain
Dogmatil® (comprimés, gélules, solution buvable)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain. Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Fluanxol® (solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Haldol® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Largactil® (comprimés pelliculés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Loxapac® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Neuleptil® (gélules, comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Nozinan® (comprimés simples, comprimés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Olanzapine (comprimés simples, comprimés orodispersibles)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain

Annexe 3: Conversion formes buvables/formes sèches

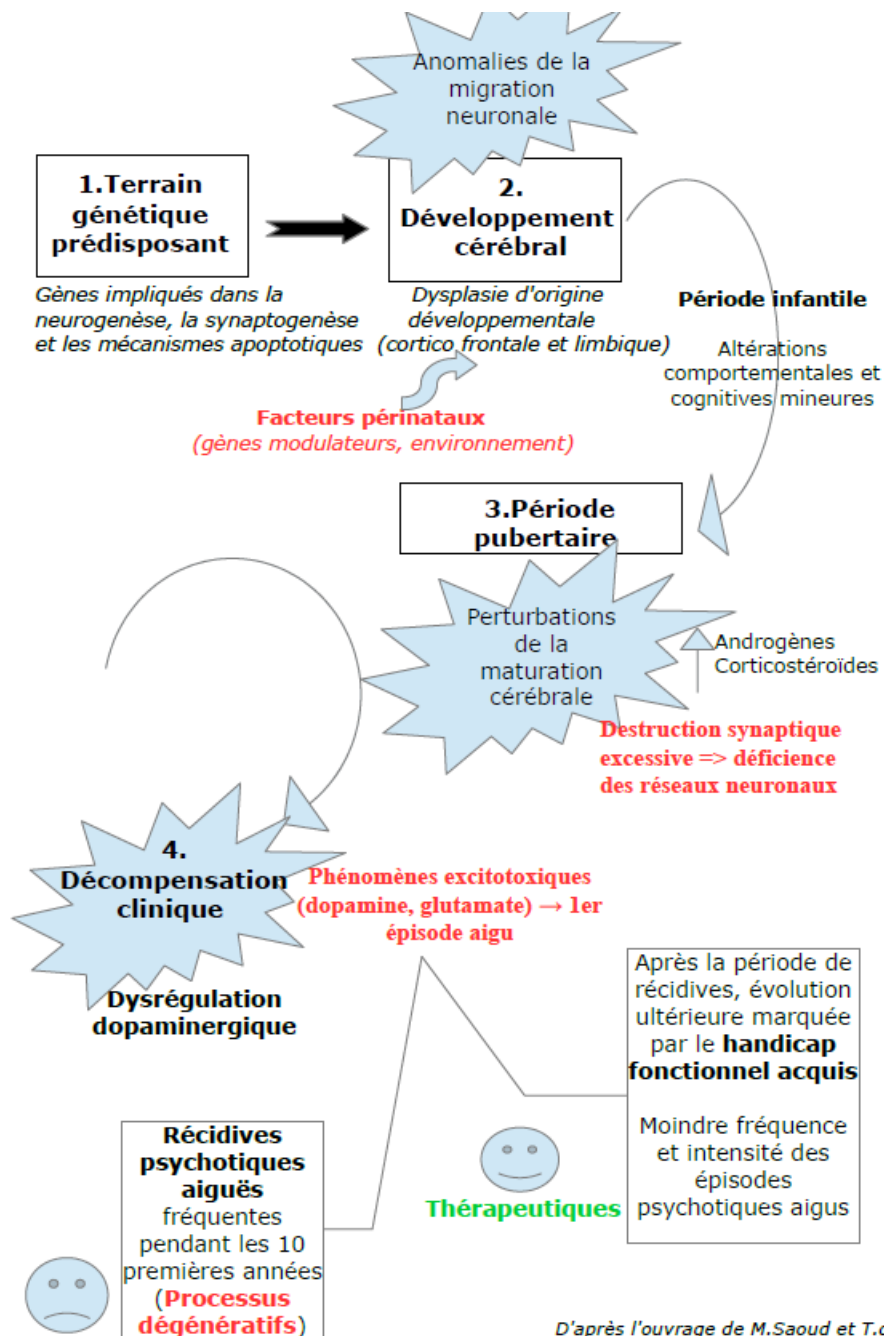
Nom de la spécialité	Contenance en mL	Nombre de gouttes	Correspondance en mg	Système de mesure
Clopixol 2%	20	400	1 mg = 1 goutte 1 ml = 20 mg = 20 gouttes <i>comprimé à 10 et 25 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Dipiperon	30	600	2 mg = 1 goutte 1 ml = 20 gouttes = 40 mg <i>comprimé à 40 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Fluanxol	10	400	1 mg = 1 goutte	Pipette compte-gouttes
Haldol 2mg/ml	15	300	1 mg = 10 gouttes 1 ml = 20 gouttes = 2 mg <i>comprimés à 1 et 5 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Haldol 2 mg/ml	195	3900	1 mg = 10 gouttes 1 ml = 20 gouttes = 2 mg <i>comprimés à 1 et 5 mg</i>	Pipette compte-gouttes
Largactil 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Flacon Compte-gouttes
Largactil 4%	125	5000	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Pipette en mg
Loxapac	30	750	1 mg = 1 goutte 1 ml = 25 gouttes = 25 mg <i>comprimés à 25, 50 et 100 mg</i>	Pipette compte-gouttes
Neuleptil 1%	30	1200	0,25 mg = 1 goutte <i>gélules à 10 mg et comprimé à 25 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Neuleptil 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg	Flacon compte-gouttes
Nozinan 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Nozinan 4%	125	5000	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Pipette en mg

Annexe 4: Conditions de conservation des formes buvables

Nom de la spécialité	Conditions de conservation
Abilify 1mg/ml	Avant ouverture: 3 ans à température ambiante / Après 1ère ouverture: 6 mois
Clopixol 2%	Avant ouverture: 18 mois, <25°C, abri de la lumière/ Après 1ère ouverture: 4 semaines
Dipiperon 40mg/ml	3 ans à température ambiante
Dogmatil 0,5g/100ml	3 ans, <25°C
Fluanxol 4%	Avant ouverture: 2 ans, <25°C / Après 1ère ouverture: 15 jours
Haldol 2mg/ml	3 ans, ne pas congeler
Largactil 4%	2 ans à l'abri de la lumière et à température ambiante
Loxapac 25mg/ml	3 ans, <25°C, à l'abri de la lumière
Neuleptil	3 ans, à l'abri de la lumière et de la chaleur
Nozinan 4%	Avant ouverture: 3 ans à l'abri de la lumière et à température ambiante / Après 1ère ouverture: 6 mois maximum, <25°C
Piportil 4%	4 ans, température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière
Risperdal 1mg/ml	Avant ouverture: 3 ans, à température ambiante, <30°C / Après 1ère ouverture: 3 mois
Solian 100mg/ml	Avant ouverture: 3 ans, à température ambiante, <25°C / Après 1ère ouverture: 2 mois
Tercian 4%	Avant ouverture: 2 ans à température ambiante, <30°C, à l'abri de la lumière / Après 1ère ouverture: 1 mois
Tiapridal 5mg/goutte	Avant ouverture: 2 ans à température ambiante / Après 1ère ouverture: 45 jours, <25°C

D'après les données du VIDAL 2017 [76]

Annexe 05 : présentation schématiques de l'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie



Résumé :

La découverte du premier neuroleptique dit chlorpromazine dans les années 1950 a mené la psychothérapie à une révolution historique, cette nouvelle thérapie a marqué un grand développement dans la prise en charge des maladies en psychiatrie.

Si la principale prescription des antipsychotiques demeure sur les symptômes psychotiques, aujourd'hui ils offrent de nouvelles prescriptives de traitement pour certains troubles de personnalité ou de comportement.

L'efficacité des neuroleptiques est démontrée dans plusieurs maladies mais le problème des effets indésirables reste toujours un obstacle devant l'observance du traitement des patients.

Vivre avec les antipsychotiques c'est vivre avec leurs effets secondaires dont la prise en charge des effets neurologiques pour les neuroleptiques classiques avec les anticholinergiques et les effets métaboliques des antipsychotiques atypiques avec le traitement qui convient aux maladies et les conseils hygiéno-diététiques. Cependant, l'éducation thérapeutique des patients est très importante pour qu'ils savent leurs maladies et leurs traitements où le pharmacien joue un rôle primordial dans le conseil surtout ce qui concerne les effets indésirables des neuroleptiques.

Mots clés : neuroleptique, psychothérapie, psychiatrie, symptômes psychotiques, troubles de personnalité ou de comportement, effets indésirables, neuroleptiques classiques, anticholinergiques, antipsychotiques atypiques, éducation thérapeutique.

Abstract

The discovery of the first neuroleptic called chlorpromazine in the 1950s led psychotherapy to a historic revolution, this new therapy marked a great development in the management of diseases in psychiatry.

If the main prescription of antipsychotics remains on psychotic symptoms, today they offer new prescriptive treatment for certain personality or behavioral disorders.

The effectiveness of neuroleptics has been demonstrated in several diseases, but the problem of adverse effects still remains an obstacle to compliance with patient treatment.

Living with antipsychotics means living with their side effects, including the management of neurological effects for classic neuroleptics with anticholinergics and the metabolic effects of atypical antipsychotics with the appropriate treatment for illnesses and diet and diet advice. However, the therapeutic education of the patients is very important so that they know their illnesses and their treatments where the pharmacist plays a primordial role in the advice especially concerning the undesirable effects of neuroleptics.

Key words: neuroleptic, psychotherapy, psychiatry, psychotic symptoms, personality or behavioral disorders, adverse effects, classical neuroleptics, anticholinergics, atypical antipsychotics, therapeutic education.

ملخص

أدى اكتشاف أول مضادات الذهان المسمى بالكوربرومازين في الخمسينيات من القرن الماضي إلى ثورة تاريخية في العلاج النفسي، وقد شكل هذا العلاج الجديد تطورًا كبيرًا في علاج الأمراض في الطب النفسي.

إذا ظلت الوصفة الرئيسية لمضادات الذهان قائمة على الأعراض الذهنية، فإنها تقدم اليوم علاجًا وصفيًا جديدًا لبعض الاضطرابات الشخصية أو السلوكية.

تم إثبات فعالية مضادات الذهان في العديد من الأمراض، لكن مشكلة الآثار الضارة لا تزال تشكل عقبة في طريق الالتزام العلاجي من قبل المرضى.

التعايش مع مضادات الذهان يعني التعايش مع آثارها الجانبية، بما في ذلك علاج التأثيرات العصبية لمضادات الذهان الكلاسيكية بمضادات الكولين والآثار الأيضية لمضادات الذهان غير التقليدية بالعلاج المناسب للأمراض الناتجة والنظام الغذائي أو المشورة بشأن النظام الغذائي. ومع ذلك، فإن التعليم العلاجي للمرضى مهم للغاية حتى يعرفوا أمراضهم وعلاجاتهم حيث يلعب الصيدلي دورًا أساسيًا في النصيحة خاصة فيما يتعلق بالآثار غير المرغوب فيها لمضادات الذهان.

الكلمات الرئيسية: مضادات الذهان، العلاج النفسي، الطب النفسي، الأعراض الذهنية، الاضطرابات الشخصية أو السلوكية، الآثار السلبية، مضادات الذهان الكلاسيكية، مضادات الكولين، مضادات الذهان غير التقليدية، التعليم العلاجي.

La découverte du premier neuroleptique dit chlorpromazine dans les années 1950 a mené la psychothérapie à une révolution historique, cette nouvelle thérapie a marqué un grand développement dans la prise en charge des maladies en psychiatrie.

Si la principale prescription des antipsychotiques demeure sur les symptômes psychotiques, aujourd'hui ils offrent de nouvelles prescriptives de traitement pour certains troubles de personnalité ou de comportement.

L'efficacité des neuroleptiques est démontrée dans plusieurs maladies mais le problème des effets indésirables reste toujours un obstacle devant l'observance du traitement des patients.

Vivre avec les antipsychotiques c'est vivre avec leurs effets secondaires dont la prise en charge des effets neurologiques pour les neuroleptiques classiques avec les anticholinergiques et les effets métaboliques des antipsychotiques atypiques avec le traitement qui convient aux maladies et les conseils hygiéno-diététiques. Cependant, l'éducation thérapeutique des patients est très importante pour qu'ils savent leurs maladies et leurs traitements où le pharmacien joue un rôle primordial dans le conseil surtout ce qui concerne les effets indésirables des neuroleptiques.

Mots clés : neuroleptique, psychothérapie, psychiatrie, symptômes psychotiques, troubles de personnalité ou de comportement, effets indésirables, neuroleptiques classiques, anticholinergiques, antipsychotiques atypiques, éducation thérapeutique.

Abstract

The discovery of the first neuroleptic called chlorpromazine in the 1950s led psychotherapy to a historic revolution, this new therapy marked a great development in the management of diseases in psychiatry.

If the main prescription of antipsychotics remains on psychotic symptoms, today they offer new prescriptive treatment for certain personality or behavioral disorders.

The effectiveness of neuroleptics has been demonstrated in several diseases, but the problem of adverse effects still remains an obstacle to compliance with patient treatment.

Living with antipsychotics means living with their side effects, including the management of neurological effects for classic neuroleptics with anticholinergics and the metabolic effects of atypical antipsychotics with the appropriate treatment for illnesses and diet and diet advice. However, the therapeutic education of the patients is very important so that they know their illnesses and their treatments where the pharmacist plays a primordial role in the advice especially concerning the undesirable effects of neuroleptics.

Key words: neuroleptic, psychotherapy, psychiatry, psychotic symptoms, personality or behavioral disorders, adverse effects, classical neuroleptics, anticholinergics, atypical antipsychotics, therapeutic education.

ملخص

أدى اكتشاف أول مضادات الذهان المسمى بالكلوربرومازين في الخمسينيات من القرن الماضي إلى ثورة تاريخية في العلاج النفسي، وقد شكل هذا العلاج الجديد تطوراً كبيراً في علاج الأمراض في الطب النفسي.

إذا ظلت الوصفة الرئيسية لمضادات الذهان قائمة على الأعراض الذهنية، فإنها تقدم اليوم علاجاً وصفيًا جديدًا لبعض الاضطرابات الشخصية أو السلوكية.

تم إثبات فعالية مضادات الذهان في العديد من الأمراض، لكن مشكلة الآثار الضارة لا تزال تشكل عقبة في طريق الالتزام العلاجي من قبل المرضى.

التعايش مع مضادات الذهان يعني التعايش مع آثارها الجانبية، بما في ذلك علاج التأثيرات العصبية لمضادات الذهان الكلاسيكية بمضادات الكولين والآثار الأيضية لمضادات الذهان غير التقليدية بالعلاج المناسب للأمراض الناتجة والنظام الغذائي أو المشورة بشأن النظام الغذائي. ومع ذلك، فإن التعليم العلاجي للمرضى مهم للغاية حتى يعرفوا أمراضهم وعلاجاتهم حيث يلعب الصيدلي دوراً أساسياً في النصيحة خاصة فيما يتعلق بالآثار غير المرغوب فيها لمضادات الذهان.

الكلمات الرئيسية: مضادات الذهان، العلاج النفسي، الطب النفسي، الأعراض الذهنية، الاضطرابات الشخصية أو السلوكية، الآثار السلبية، مضادات الذهان الكلاسيكية، مضادات الكولين، مضادات الذهان غير التقليدية، التعليم العلاجي.

