

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida -1-

Faculté de médecine



جامعة سعد دحلب البلدية - 1 -

كلية الطب

Département de pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de doctorat en pharmacie

Intitulé :

Usage des antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie

Présenté et soutenu par :

Le : 01 Juillet 2019

TOUBAL SEGHIR Rekia

OMARI Fatima Zohra

BOUHAOUYA Hizia

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr. BENMHAMMED . A

Examineur : Dr. NAIT CHABANE . C

Examineur : Dr. LAKAF. H

Encadreur : Pr. BESSEDIK. K Médecin chef de service de psychiatrie

Année universitaire 2018-2019

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remerciant Allah qui nous aide et qui nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportés leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nous tenons d'abord à remercier très chaleureusement la Professeure BESSEDIK qui nous a permis de bénéficier de son encadrement.

Les conseils qu'elle nous a prodigué, la patience, la confiance qu'elle nous a témoignés ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche.

Ces remerciements vont aussi au corps professoral et administratif du département de pharmacie pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

TABLE DE MATIERE

Remerciement

Table de Matière

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Glossaire

Liste des Abréviations

Introduction..... 1

I. CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

I.1 Définition..... 3

I.2 Epidémiologie..... 3

I.3 Diagnostic..... 3

I.4 Diagnostic différentiel..... 5

I.5 Ethiopathogénie..... 6

I.5.1Hypothèses neurobiologiques..... 6

I.5.2 Hypothèse neuro-développementale..... 17

I.5.3 Hypothèse socio-environnementale et psychologique..... 17

I.5.4 Hypothèse virale..... 18

I.5.5 Hypothèse génétique..... 18

II. CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

II.1 Historique des premiers neuroleptiques..... 20

II.2 Classification des neuroleptiques..... 21

II.3 Les médicaments de première génération..... 22

II.3.1 Classification chimique.....	22
II.3.2 Exemple de profil pharmacologique de molécules.....	24
II.3.2.1 Chlorpromazine.....	25
II.3.2.2 Halopéridol.....	28
II.4 Les médicaments de deuxième génération.....	29
II.4.1 Classification chimique.....	29
II.4.2 Profil pharmacologique de classe.....	31
II.4.3 Exemple de profil pharmacologique de molécules.....	33
II.4.3.1 Clozapine.....	33
II.4.3.2 Risperidone.....	37
II.4.3.3 L'aripiprazole.....	39
II.4.3.3.1 La notion d'agonisme partiel.....	40
II.4.3.3.2 Son profil pharmacologique.....	40
II.4.3.3.3 Indications.....	43
II.4.3.3.4 Effets indésirables.....	43
II.4.4 Bilan des antipsychotiques de deuxième génération.....	43
II.5 Formes « retard », ou antipsychotiques à action prolongée.....	44
II.5.1 Risperidone à libération prolongée.....	45
II.5.2 Olanzapine à libération prolongée.....	45
II.6 Etudes comparatives des neuroleptiques dans leur indication principale: la schizophrénie.....	45
II.6.1 Neuroleptiques de première génération.....	45
II.6.2 Neuroleptiques de seconde génération.....	47
III. CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE	
III.1 Recommandations concernant l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie.....	52

III.2 Choix posologiques.....	55
III.3 Prise en charge intra-hospitalière de la schizophrénie débutante par les antipsychotiques atypiques.....	58
III.4 Prise en charge extrahospitalière de la schizophrénie.....	59
III.4.1 Traitements biologiques.....	59
III.4.2 Psychothérapies.....	60
III.4.3 Mesures sociales thérapeutiques.....	61
III.4.4 Comment gérer les crises ?	62
III.5 Effets indésirables des neuroleptiques et prise en charge.....	63
III.5.1 Effets indésirables neurologiques.....	63
III.5.2 Effets indésirables métaboliques et endocriniens.....	67
III.5.3 Effets indésirables psychiques et cognitifs.....	69
III.5.4 Effets indésirables neurovégétatifs.....	70
III.5.5 Syndrome malin des neuroleptiques.....	70
III.5.6 Effets indésirables cardiaques.....	73
III.5.7 Effets indésirables divers.....	73
III.6 Quelques intoxications aux antipsychotiques atypiques.....	74
IV. Conclusion.....	79

Références bibliographiques

Liste des Tableaux

Tableau 1 : symptômes de la schizophrénie	4
Tableau 2 : Diagnostic différentiel (65).....	5
Tableau 3 : Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations(6)	10
Tableau 4 : Phénothiazines	22
Tableau 5 : Butyrophénones	23
Tableau 6 : Benzamides	23
Tableau 7 : Thioxanthènes	23
Tableau 8 : Les dibenzodiazépines et les benzothiazépines	30
Tableau 9 : Les benzisoxazoles	30
Tableau 10 : Les dihydroquinolones.....	31
Tableau 11 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques (70)	44
Tableau 12 : tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques	44
Tableau 13 : Tailles d'effet de 10 antopsychotiques de 2eme génération comparés avec des neuroleptiques de 1ere génération (71).	49
Tableau 14 : récapitulatif de la surveillance d'un traitement par neuroleptiques.....	56
Tableau 15 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques (35).....	63
Tableau 16 : récapitulatif des effets anti-cholinergiques centraux et périphériques(35)	70
Tableau 17 : Conduite à tenir lors d'un syndrome malin due aux antipsychotiques(35)	72
Tableau 18 : Intoxications aux antipsychotiques atypiques (61).....	74

Liste des Figures

Figure 1 : Le récepteur dopaminergique D3 (16).....	8
Figure 2 : Localisation des récepteurs dopaminergiques (59)	9
Figure 3 : Effets pharmacocinétique d'un agoniste sur le récepteur couplé à une protéine G d'après la pharmacomédicale.org	10
Figure 4 : Les voies dopaminergiques d'après le circuit de récompense (53).....	13
Figure 5 : Les différents récepteurs glutaminergiques d'après Stahl (6).....	14
Figure 6 : implication des différents neurones : dopaminergiques, glutamatergiques et gabaergiques(72)	16
Figure 7 : Antipsychotiques typiques et atypiques(67).....	20
Figure 8 : Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl.....	24
Figure 9 : Structure chimique de la chlorpromazine (56)	25
Figure 10 : Structure chimique de l'Halopéridol (56)	28
Figure 11 : Structure chimique de la clozapine (56)	33
Figure 12 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la clozapine d'après Stahl (6)	35
Figure 13 : Structure chimique de la rispéridone (56)	37
Figure 14 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone d'après Stahl (6).....	38
Figure 15 : Structure chimique de l'aripiprazole (56)	39
Figure 16 : Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin (28)	41
Figure 17 : Profil pharmacologique de l'aripiprazole d'après Stahl (6).....	42
Figure 18 : Taille d'effet de chaque étude (points noirs) pour 10 antipsychotiques avec une meilleure efficacité des antipsychotiques de 2ème génération indiquée par les tailles d'effet positives. La taille d'effet moyenne est indiquée par une ligne horizontale (71).	48
Figure 19 : Schéma représentant la prise en charge intra-hospitalière de la schizophrénie débutante par les antipsychotiques atypiques (35).....	58
Figure 20 : Les trois volets de prise en charge extra-hospitalière des antipsychotiques atypiques.....	59
Figure 21 : Points de la prise en charge extra-hospitalière des antipsychotiques atypiques selon psycom.org.....	62
Figure 22 : La gestion des crises de la schizophrénie	62
Figure 23 : Syndrome malin des neuroleptiques	71
Figure 24 : Algorithme de prise en charge extrahospitalière d'une intoxication par antipsychotique atypique (adapté de Cobaugh, 2007). (*) Dans le contexte de cette recommandation, une somnolence légère est définie par un état de sédation légère pouvant être réveillée par stimulation verbale ou tactile légère (61).	77

GLOSSAIRE

Aboulie	Réduction ou disparition de la volonté
Alogie	Pauvreté du discours ou de son contenu reflétant la pauvreté de la pensée
Anhédonie	Déficit de la capacité de ressentir du plaisir et de s'intéresser aux choses
Akathisie	Incapacité à rester en place, une sensation de tension et d'agitation intérieure et un besoin irrésistible de bouger
Catatonie	Périodes de passivités et de négativisme alternant avec des excitations ponctuelles
Démence précoce	Etats de désagrégation cognitive chronique et psychotique survenant habituellement au plus tard de l'adolescence, chez les jeunes adultes ou avant 65 ans
Dyskinésie	Mouvements involontaires liés à une activité musculaire anormale
Emil Kraepelin	Psychiatre allemand considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne
Emoussement affectif	Diminution voire absence de réaction affectives positives ou négatives
Eugen Bleuler	Psychiatre suisse connu pour avoir inventé et introduit dans le vocabulaire psychiatrique les termes de schizophrénie et d'autisme
Henri Laborit	Médecin et neurobiologiste qui introduit en 1951 l'utilisation des neuroleptiques
Hypersialorrhée	Hypersalivation, terme médical caractérisant la sécrétion surabondante de la salive et du fluide buccal
Ganglioplégique	Bloqueur ganglionnaire qui inhibe la transmission entre les neurones

préganglionnaires et postganglionnaires du système nerveux autonome

Jean Delay	Psychiatre, neurologue et écrivain français
Locus niger	Substance noire du cerveau, elle fait partie des noyaux du système nerveux et regroupe environ 400000 neurones. Elle tire son nom de la neuromélanine présente dans ses cellules : ce pigment foncé les fait paraître noire
Noyau accumbens	Ensemble de neurones situés à l'intérieur de la zone corticale prosencéphalique
Noyau caudé/putamen	Deux principaux composants des ganglions de la base. Ils sont la voie d'entrée pour les informations venant du cortex
Orexigène	Substance capable d'augmenter l'appétit
Pierre Deniker	Psychiatre français
Placebo	Procédés thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre ou spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologiques et physiologique. Il existe diverse formes de placebo (médicamenteuse, physique et chirurgicale)
Raphé médian	Entrecroisement symétrique de fibres musculaires, tendineuses ou nerveuses, au niveau de la ligne médiane
Reflexe nasopalpéral	Occlusion bilatérale et simultanée des paupières provoquée par la percussion de la racine du nez
Striatum	Structure nerveuse paire, à la base du cerveau, striée à la coupe, formée par le noyau caudé et le putamen qui est la partie externe du noyau lenticulaire et impliquée dans le mouvement volontaire
Tubercule olfactif	Centre de traitement multi-sensoriel localisé dans le cortex olfactif qui joue un rôle dans le système de récompense

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	<u>α-Amino-3-hydroxy-5-Méthylisoxazol-4-Propionate</u>
AMPc	Adénosine MonoPhosphate cyclique
APA	American Psychiatric Association
APAP	AntiPsychotiques à Action Prolongée
AVC	Accidents Vasculaires Cérébraux
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CATIE	Clinical Antipsychotics Trials of intervention Effectiveness
CGI	Clinical Global Impressions scale
DCI	Dénomination Commune Internationale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECG	ElectroCardioGraphie
ECT	Electro-Convulsivo-Thérapie
GABA	Gamma-Amino Butyric Acid
HDL	High Density Lipoprotein
IM	IntraMusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
Ki	Constante d’Inhibition
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LSD	Lysergic Acid Diethylamide

NAP	Neuroleptique à Action Prolongé
NFS	Numération Formule Sanguine
NMDA	N-Méthyl-D-aspartic Acid
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PCP	PhénCyClidine
PNN	PolyNucléaires Neutrophiles
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCPG	Récepteurs Couplés à une Protéine G
RTMS	Stimulation Magnétique Trans-crânienne Répétée
SAMU	Acronyme de Service d'aide Médicale Urgente
SMN	Syndrome Malin des Neuroleptiques
SNC	Système Nerveux Central
VO	Voie Orale

Introduction

Introduction

Introduction

Le traitement de la schizophrénie, maladie psychiatrique complexe qui touche une personne sur 100 dans la population générale, s'est amélioré depuis quelques années avec l'arrivée des antipsychotiques atypiques, moins susceptibles que les neuroleptiques classiques (ou typiques) d'induire des symptômes extrapyramidaux et des dyskinésies tardives. Ces molécules ont aussi été mises au point pour pallier au manque d'efficacité de neuroleptiques typiques chez certains patients et à leur quasi-absence d'effet sur les symptômes négatives de la schizophrénie. Parallèlement, de nouveaux effets indésirables métaboliques sont apparus.

L'objectif de cette thèse est de considérer les modalités d'utilisation pratique des antipsychotiques atypiques.

Dans une première partie, nous allons tout d'abord définir la schizophrénie.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la thérapeutique médicamenteuse, l'accent sera mis sur les neuroleptiques de seconde génération (classification chimique et profil pharmacologique).

Enfin une 3ème partie sera consacrée à l'usage des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie. Dans ce chapitre nous allons voir les recommandations de l'American Psychiatric Association, ensuite, les choix posologiques, la prise en charge intra-hospitalière ainsi que la prise en charge extra-hospitalière. Les effets indésirables de ces molécules seront détaillés avec leur traitement. On va aussi voir la conduite à tenir devant une intoxication aux antipsychotiques atypiques.

Chapitre I :

GENERALITES SUR
LA SCHIZOPHRENIE

I. CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

I.1 Définition

Schizophrénie ; (Bleuler, de Zurich, 1911) terme par lequel Bleuler désigne tous les états mentaux qui présentent comme caractère essentiel la dissociation et la discordance des fonctions psychiques (affectives, intellectuelles et psychomotrices), avec perte de l'unité de la personnalité, rupture du contact avec la réalité et tendance à s'enfermer dans un monde intérieur. L'évolution plus ou moins rapide, souvent par poussées, aboutit parfois à la démence. Bleuler fait de la schizophrénie un syndrome de démence précoce (53).

Le mot « schizophrénie » a pour étymologie grecque « schizein » signifiant fendre et "phrên" qui se traduit par la pensée. Le premier à avoir utilisé ce terme est un psychiatre suisse, Eugen Bleuler, en 1908. Littéralement, nous pouvons comprendre « esprit fendu ». En effet, Eugen Bleuler a remplacé l'ancien terme, démence précoce, utilisé par Emil Kraepelin pour décrire cette maladie par schizophrénie, car il n'y avait pas d'évolution systématique vers la détérioration chez les patients atteints (1).

I.2 Epidémiologie

La schizophrénie touche de 0,3 à 1% de la population mondiale selon les sources (1,3), mais il a été rapporté une différence en fonction du pays, de la zone géographique, ou encore une variation ethnique. D'autre part la pathologie se déclenche le plus fréquemment entre vingt et trente ans. Les hommes déclarent leur premier épisode plus tôt que les femmes : autour de vingt-cinq ans contre la fin de la vingtaine (3). En effet, ils auraient une plus grande sensibilité aux troubles neuro-développementaux (5). Plus la personne est jeune lors de l'entrée dans la maladie plus le pronostic sera mauvais (3). Concernant l'espérance de vie des patients, elle est diminuée de dix ans par rapport à la population générale du fait d'un fort taux de suicide et de tentative de suicide dans cette population. De plus, cette population de malades meurt davantage de complications cardio-vasculaires, à cause de leurs habitudes de vie et des effets indésirables cardio-vasculaires des traitements médicamenteux (6). La persistance de symptômes peut être à l'origine d'un lourd handicap c'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'a classée dans les dix maladies entraînant le plus d'invalidité. Elle entraîne très fréquemment le malade vers une précarité et une désocialisation (1).

I.3 Diagnostic

Un médecin, en général un psychiatre, posera le diagnostic de schizophrénie, en s'appuyant sur les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) qui fait l'objet d'un large consensus (65). Ces critères sont résumés ci-dessous :

a. Selon le DMS-5, le patient doit présenter au moins deux des cinq symptômes suivants sur une période d'un mois:

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

1. Idées délirantes
 2. Hallucinations
 3. Discours désorganisé
 4. Comportement désorganisé ou catatonique
 5. Symptômes négatifs (ex. réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)
- b. Un ou plusieurs domaines du fonctionnement (travail, relations interpersonnelles, soins personnels) sont significativement ralentis depuis le déclenchement de la maladie (si le malade est un adolescent: incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).
- c. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes.
- d. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec des manifestations sont éliminés.
- e. La perturbation n'est pas due à une drogue donnant lieu à un abus ou un médicament) ou à une autre maladie.
- f. Si le malade présente un trouble du spectre autistique ou un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les symptômes positifs (idées délirantes ou hallucinations) accompagnent ceux requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois.

Tableau 1 : symptômes de la schizophrénie

Symptômes positifs ou productifs	Symptômes négatifs ou déficitaires
Hallucinations	Alogie
Idées délirantes	Anhédonie
Pensées imposées	Aboulie
Agitation psychomotrice	Emoussement affectif
Distorsion ou exagérations du langage et de la communication	Retrait social

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

I.4 Diagnostic différentiel

Tableau 2: Diagnostic différentiel (65).

Schizophrénie	Trouble bipolaire	Trouble délirant persistant
<p>Critère A : Deux(ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois :</p> <p>(1) Idées délirantes (2) Hallucinations (3) Discours désorganisé (4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique (5) Symptômes négatives ou positives, émoussement affectif ou perte de volonté.</p>	<p>Critère A : Idées délirantes non bizarres (c'est-à-dire impliquant des situations rencontrées dans la réalité telles que : être poursuivi(e), empoisonné(e), Contaminé(e)..., persistant au moins 1 mois.</p>	<p>Critère A : Présence d'une plusieurs idées délirantes pendant 1 mois ou plus.</p>
<p>Critère B : Dysfonctionnement social ou dans les activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation.</p>	<p>Critère B : N'a jamais répondu au critère A de la schizophrénie .NB : des hallucinations tactiles et olfactives peuvent être présentes si elles sont en rapport avec le thème du délire.</p>	<p>Critère B : Absence des critères A suffisant pour une schizophrénie.</p>
<p>Critère C : Les signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois.</p>	<p>Critère C : En dehors de l'impact des idées délirantes ou de leurs ramifications, il n'y a pas d'altération marquée du fonctionnement ni de singularités ou de bizarreries manifestes du comportement.</p>	<p>Critère C : Pas d'altération marquée du fonctionnement ni de singularités ou de bizarreries du comportement.</p>
<p>Critère D : Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur.</p>	<p>Critère D : En cas de survenue simultanée d'épisodes thymiques (dépressifs ou maniaques) et des d'idées</p>	<p>Critère D : S'il y a eu des épisodes maniaques et dépressifs concomitants, ils ont été de brève durée comparée à la durée totale</p>

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

	délirantes, la durée totale des épisodes thymiques a été brève par rapport à la durée des périodes de délire.	du trouble délirant.
Critère E : Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance.	Critère E : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.	Critère E : Pas de substance ou d'autre pathologie médicale à l'origine des symptômes.
Critère F : Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédents de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois.		

I.5 Ethiopathogénie

La recherche a permis de mettre en évidence qu'il n'existe pas seulement un mais plutôt plusieurs facteurs qui interagissent les uns avec les autres pour provoquer la maladie et ses rechutes.

I.5.1 *Hypothèses neurobiologiques*

❖ Hypothèse dopaminergique

L'hypothèse dopaminergique naît grâce à la découverte des médicaments antipsychotiques et notamment grâce à la chlorpromazine (12,13). Cette molécule fut synthétisée par Paul Charpentier en 1951 dans le cadre de travaux sur les antihistaminiques H1 afin d'être utilisée comme adjuvant d'un anesthésique général. Un an plus tard, le chirurgien Henri Laborit a pu observer, après avoir injecté 50 à 100 mg de chlorpromazine, un désintérêt avec peu d'endormissement ou de perte de conscience. Par la suite, des études ont été réalisées à l'hôpital militaire du Val de Grâce à Paris : après vingt jours de traitement, le patient psychotique était stabilisé. Puis à l'hôpital Sainte-Anne, Jean Delay et Pierre Deniker ont démontré qu'une dose journalière de 75 mg de chlorpromazine permettait de contrôler efficacement le comportement des patients. C'est pourquoi en novembre 1952, la molécule fut commercialisée sous le nom de Largactil®. Mais jusqu'à présent son mécanisme d'action restait inconnu (13,14).

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

Avant que l'hypothèse dopaminergique ne soit formulée, Gyermek a établi une relation entre la sédation et les effets anti-sérotoninergiques de la chlorpromazine. Mais elle fut abandonnée lorsque l'on découvrit que le LSD, une substance hallucinogène, avait des effets anti-sérotoninergiques (14,15).

Ce n'est que dans les années 60, que Carlsson et Lindavit ont découvert, après avoir injecté la chlorpromazine et l'halopéridol à des souris, que ces molécules induisaient une augmentation du métabolisme des catécholamines (14). Ils émettent l'hypothèse que les antipsychotiques bloquent les récepteurs de la dopamine, alors que celle-ci était avant considérée comme étant seulement un précurseur de synthèse des autres catécholamines. De plus, les amphétamines, connues pour augmenter la concentration des catécholamines dans la fente synaptique, ont induit dans plusieurs études des symptômes psychotiques (12).

Dans les années 70, le lien a été clairement établi. Les antipsychotiques sont efficaces sur les symptômes schizophréniques grâce à leurs affinités pour les récepteurs à la dopamine (12). La description des différents types de récepteurs dopaminergiques s'avère nécessaire pour comprendre par la suite les mécanismes d'action des traitements antipsychotiques.

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

Les récepteurs dopaminergiques :

Cinq sous types de récepteurs à la dopamine sont retrouvés dans le système nerveux central (SNC) : D1, D2, D3, D4 et D5. Ce sont tous des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires. La figure ci-après illustre la conformation du récepteur D3 à la dopamine.

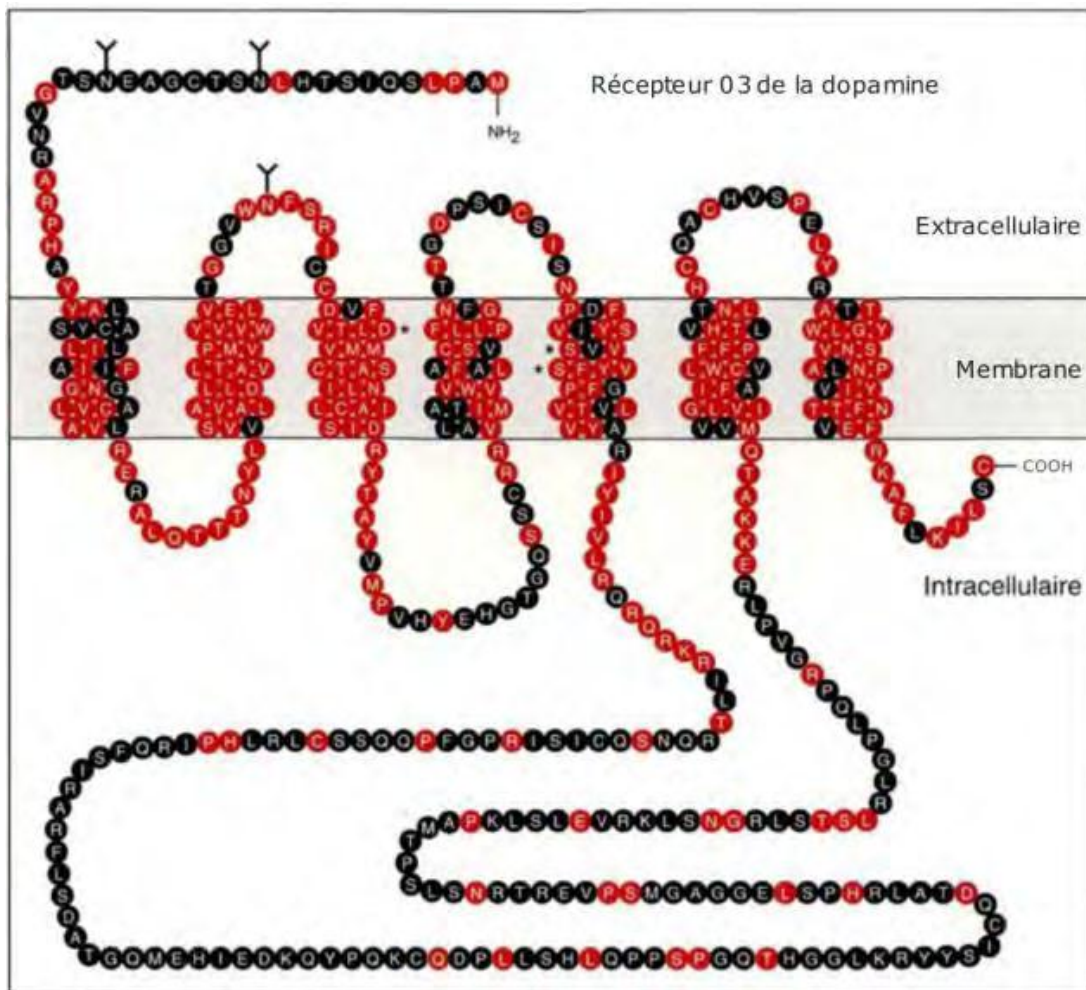


Figure 1 : Le récepteur dopaminergique D3 (16)

On distingue cependant deux familles qui sont codées par différents gènes :

- La famille du récepteur D1 (sous types D1 et D5) : ils permettent l'activation de l'Adénylate Cyclase (protéine Gs),
- La famille du récepteur D2 (sous types D2, D3 et D4) : ils permettent l'inhibition de l'Adénylate Cyclase (protéine Gi ou G0).

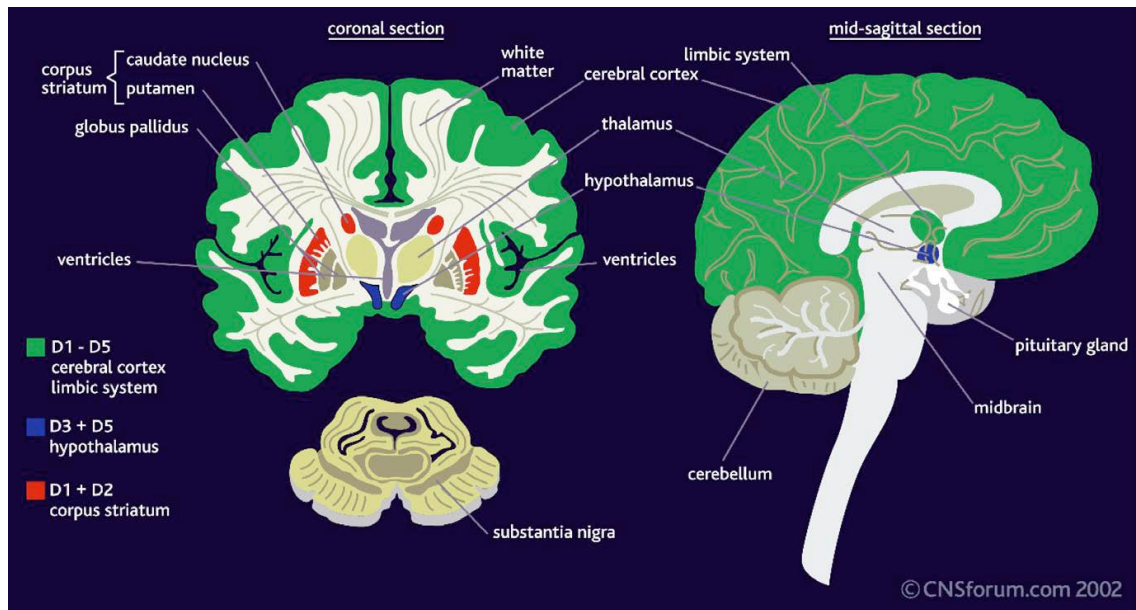


Figure 2 :Localisation des récepteurs dopaminergiques (59)

Les cinq récepteurs sont présents en aval de la synapse, c'est-à-dire sur le neurone post-synaptique. Cependant, nous retrouvons également le D2 en pré-synaptique sur le neurone dopaminergique que ce soit sur la terminaison axonale ou au niveau somato-dendritique. Nous parlons alors d'autorécepteur. Ce récepteur peut moduler la concentration de dopamine dans la fente synaptique (6). En termes de proportion, les récepteurs D1 et D2 sont les plus largement distribués dans le SNC, tandis que les trois autres sont retrouvés dans le système limbique en faible quantité (13,16). Les sous-types 1 et 2 sont présents dans le noyau caudé/putamen, dans le noyau accumbens et le tubercule olfactif. Le sous type D3 est retrouvé dans la partie ventromédiale du striatum, dans la coque de l'accumbens, dans le septum et le tubercule olfactif. La concentration du récepteur D3 est environ cent fois plus faible que celles du récepteur 1 et 2. Contrairement aux sous types 2 et 4, le 3 n'est pas présent dans l'hypophyse, donc un médicament sélectif du récepteur D3 n'engendrera pas d'effet indésirable endocrinien lié à la sécrétion de prolactine (16). Le D4 est présent dans le cortex préfrontal, dans l'amygdale et la médulla, tandis que le sous-type 5 est retrouvé dans l'hippocampe et l'hypothalamus (13).

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

Tableau 3: Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations(6)

Les récepteurs dopaminergiques				
Activation de l'Adénylate cyclase : G_s		Inhibition de l'Adénylate cyclase : G_0 ou G_i		
D1	D5	D2	D3	D4
Noyau caudé/putamen	Hippocampe hypothalamus	Noyau caudé/putamen	Striatum	Cortex pré-frontal
Noyau accumbens Tubercule olfactif		Noyau accumbens Tubercule olfactif	Noyau accumbens Septum Tubercule olfactif	Amygdale Médulla

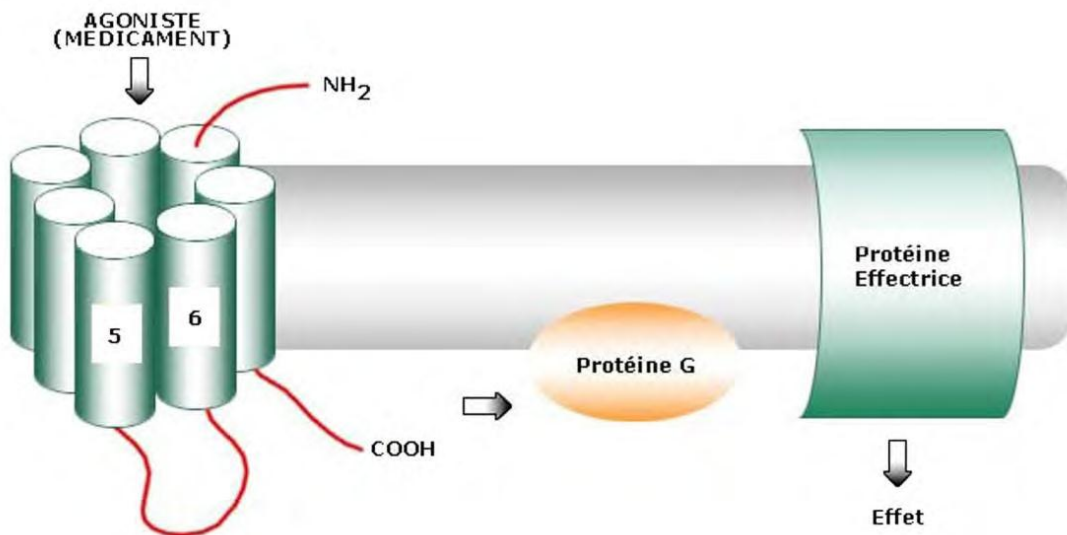


Figure 3: Effets pharmacocinétique d'un agonistesur le récepteur couplé à une protéine G d'après la pharmacomédicale.org

Voyons à présent l'affinité de la dopamine et de différents médicaments pour les récepteurs. L'affinité est mesurée par la valeur du K_i ou constante d'inhibition. Il est corrélé à la concentration d'une molécule qui permet d'occuper 50% des récepteurs ou IC_{50} (17). Plus l'affinité du ligand pour le récepteur est forte, plus la valeur du K_i est faible. La dopamine a la

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

plus forte affinité pour le sous-type D3 puisque son K_i est le plus faible, de l'ordre de 30 nanomolaire (nM). Cela se traduit par le fait que la dopamine peut y rester liée plus longtemps. Ensuite on retrouve les récepteurs D4 et D5 avec respectivement 450 et 250 nM de K_i . Enfin la dopamine a la même affinité pour les récepteurs D1 et D2, à savoir 2000 nM.

Concernant les médicaments, la plupart ont la même affinité pour les récepteurs D2 et D3. De plus, comme le sous type D3 est localisé dans des zones cérébrales qui jouent certainement un rôle dans le développement de maladies psychiatriques, il se pourrait que les antipsychotiques agissent sur ce récepteur. L'antipsychotique atypique, la clozapine, a une affinité très marquée pour le récepteur D4, cependant la molécule n'a pas de spécificité dopaminergique puisqu'elle agit sur plusieurs récepteurs (16).

Du fait de l'implication de plusieurs gènes et de l'épissage alternatif, les récepteurs D2 et D3 présentent différentes isoformes. Concernant celles du D2, nous retrouvons le D2A (isoforme longue) et le D2B (isoforme courte). Elles ont une spécificité identique et la cascade de signalisation qui en découle est la même. Leur différence réside au niveau de la région du récepteur qui est impliquée dans l'interaction avec la protéine G puisqu'elles ont des longueurs différentes. L'activation du récepteur D2 pourrait déclencher deux voies de signalisation indépendantes l'une de l'autre : d'une part l'inhibition de l'adénylate cyclase, ce qui empêche la formation d'AMP cyclique et d'autre part la libération d'acide arachidonique en activant la phospholipase A2 lors de l'entrée de calcium dans la cellule. Les sous types 1 et 2 ont des actions opposées sur l'adénylate cyclase mais il a été observé des réponses comportementales similaires lors de l'activation de ces récepteurs : la voie de l'acide arachidonique pourrait donc avoir de l'importance dans la transmission du signal intracellulaire. La stimulation du récepteur D3 n'a pas montré d'effet caractéristique quant à son action sur l'adénylate cyclase malgré le fait qu'il soit classé dans la famille du sous type D2. Pour conclure sur la transmission du signal, il y a donc plusieurs voies intracellulaires, telles que celle de l'adénylate cyclase, celle de l'acide arachidonique et celle due à la modification de l'activité électrique de canaux ioniques (16).

Après les récepteurs, voyons maintenant les voies dopaminergiques afin de voir les différentes zones du système nerveux central impliquées dans la pathologie schizophrénique.

- Les voies dopaminergiques

Au sein du système nerveux central, les voies dopaminergiques sont nombreuses. Nous retrouvons quatre voies : la voie méso-limbique, la voie nigro-striée, la voie tubéro-infundibulaire et la voie méso-corticale, qui ont des localisations et des fonctions différentes. La voie méso-cortico-limbique est celle qui nous intéresse le plus lorsque l'on parle de schizophrénie. Mais il ne faut pas perdre de vue les autres voies dopaminergiques puisque les traitements médicamenteux, qui influent sur le taux de dopamine, peuvent également les perturber et provoquer des effets indésirables.

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

Les neurones de la voie méso-limbique partent de l'aire tegmentale ventrale dans le tronc cérébral pour arriver au niveau du noyau accumbens dans le striatum ventral. Cette voie représente le circuit de la récompense et du plaisir. Lorsque le taux de dopamine est élevé, nous observons une hyperactivité qui se traduit par l'apparition de symptômes positifs, tels que les délires et les hallucinations. La perturbation méso-limbique serait due à une perturbation du cortex préfrontal et de l'activité glutamatergique hippocampique en amont.

La voie méso-corticale part de la même zone, l'aire tegmentale ventrale, mais elle se projette dans le cortex préfrontal. Contrairement à la précédente, elle est à l'origine des symptômes schizophréniques par hypoactivité. Un déficit de l'activité dopaminergique au niveau des neurones se projetant vers la partie dorso-latérale du cortex préfrontal est responsable des symptômes négatifs et cognitifs. Ceux se projetant vers la partie ventro-médiale de ce cortex jouent un rôle dans l'apparition des symptômes affectifs et du reste des symptômes négatifs (6). De même que la voie méso-limbique, des anomalies au niveau de la voie du glutamate en seraient à l'origine. Nous pouvons dès à présent remarquer la difficulté du traitement, qui consistera à moduler l'activité dopaminergique en fonction des aires cérébrales où est observée soit une hyper- ou une hypoactivité.

La voie nigro-striée part de la substance noire et les neurones dopaminergiques se projettent dans le striatum. Elle contrôle les fonctions motrices, nous parlons de voie extrapyramidale. Lorsqu'il y a une diminution de la concentration en dopamine au niveau de celle-ci, nous observons chez les patients une perturbation des mouvements qui est à l'origine de la maladie de Parkinson. Les neuroleptiques, agissant principalement par antagonisme du récepteur D2, peuvent par le même mécanisme provoquer un syndrome pseudo-parkinsonien à type de dyskinésie tardive.

Enfin, la voie tubéro-infundibulaire est retrouvée entre l'hypothalamus et la partie antérieure de l'hypophyse. En condition physiologique, les neurones dopaminergiques inhibent la sécrétion de la prolactine, une hormone régulant la production de lait, grâce à la fixation de la dopamine sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes (18). Une anomalie de fonctionnement, notamment lors de l'administration d'un antipsychotique provoquant une diminution de la concentration de dopamine, peut provoquer une augmentation du taux de prolactine. Des effets indésirables tels qu'une galactorrhée, une aménorrhée ou des troubles sexuels peuvent alors se produire. Que ce soit pour celle nigro-striée ou tubéro-infundibulaire, sans traitement antipsychotique, ces deux voies sont le plus souvent épargnées chez les patients schizophrènes (6).

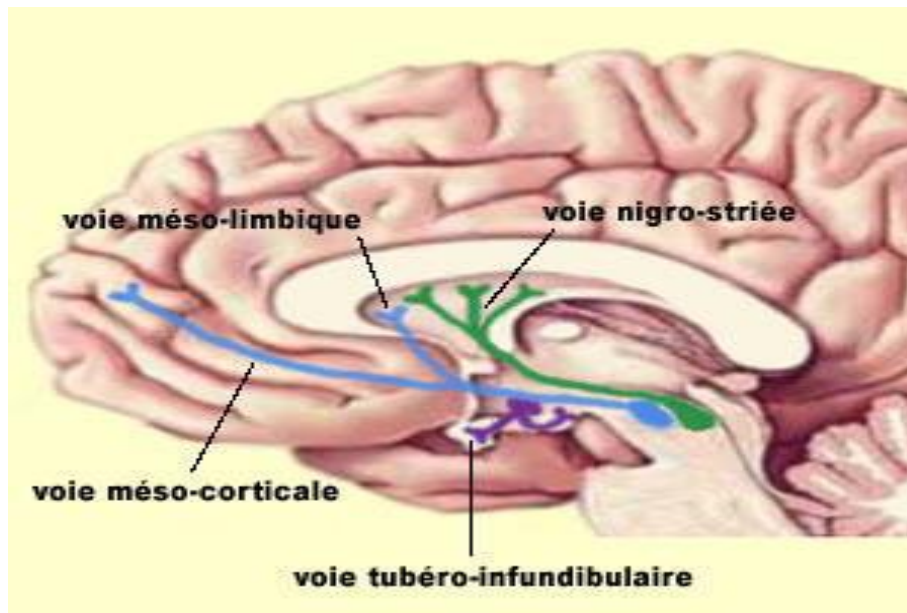


Figure 4: Les voies dopaminergiques d'après le circuit de récompense (53)

❖ Hypothèse glutamatergique

Les chercheurs ont commencé à s'intéresser au glutamate après avoir observé, lors de l'administration d'antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA ou N-méthyl-D-aspartate, comme la kétamine ou la phéncyclidine (PCP) chez des personnes saines, l'apparition de troubles schizophréniformes prolongés avec des symptômes psychotiques, négatifs et cognitifs (6, 13,19). De plus, des études post-mortem auraient montré une diminution des récepteurs NMDA et de la concentration en glutamate dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients schizophrènes (13, 19,20). L'hypothèse d'un hypofonctionnement de la voie glutamatergique est alors à considérer.

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du cerveau. Il existe différents types de récepteurs que l'on peut séparer en deux classes : les récepteurs métabotropiques et ceux à canaux ioniques. Les récepteurs métabotropiques sont des RCPG comme ceux de la dopamine. Les récepteurs à canaux ioniques sont ceux qui nous intéressent le plus ici, en particulier le récepteur NMDA. Nous y retrouvons également le récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate) et le kaïnate (6).

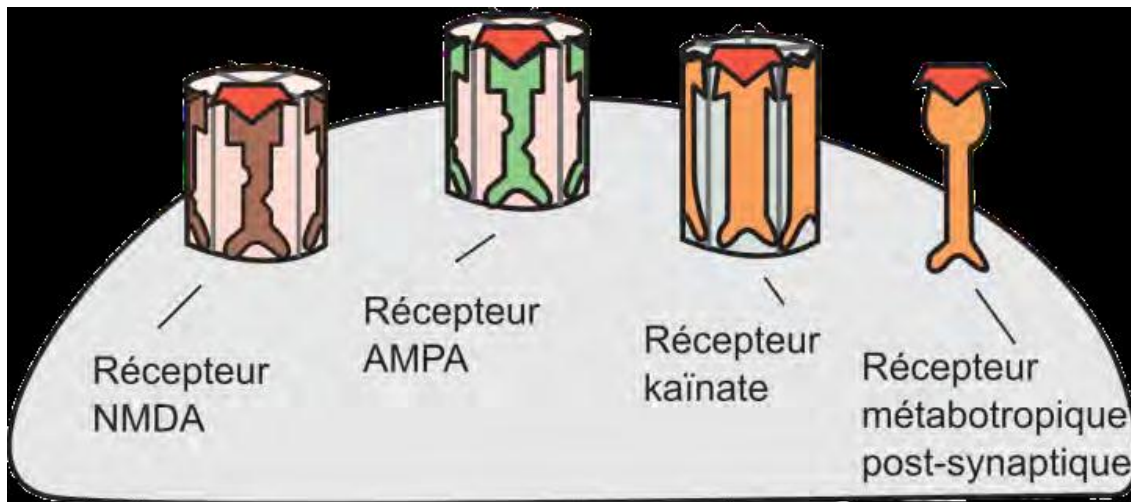


Figure 5: Les différents récepteurs glutaminergiques d'après Stahl (6)

- Les récepteurs NMDA

Le récepteur NMDA fait donc partie de la famille des récepteurs ionotropiques. Il est retrouvé de manière ubiquitaire dans le cerveau (19). Il se présente comme un canal non sélectif perméable aux cations monovalents tels que le sodium et le potassium, et au calcium, cation divalent. Au repos, ce canal calcium est bloqué par un cation magnésium en son centre. La fixation du glutamate et d'un de ses co-agonistes en fonction du site, la glycine ou la D-sérine, est indispensable pour l'activité du récepteur. De plus, le signal intracellulaire sera transmis uniquement lorsque qu'il y aura eu la libération du magnésium. Pour cela, la dépolarisation de la cellule est nécessaire.

Le canal est alors ouvert, ce qui a pour effet une potentialisation à long terme, importante pour la mémoire (19) et une augmentation du phénomène de plasticité neuronale (6, 19,21).

Quelle relation entre le glutamate et la dopamine ?

L'hypothèse de l'hypofonctionnement glutamatergique au niveau du récepteur NMDA pourrait être secondaire à une anomalie de la mise en place des synapses glutamatergiques durant le développement (6).

A présent, nous allons voir comment cette hypothèse pourrait expliquer la symptomatologie de la maladie.

Tout d'abord, le glutamate exerce une régulation des voies dopaminergiques méso-limbique et méso-corticale grâce à des projections neuronales glutamatergiques. En effet, les neurones dopaminergiques se projetant de l'aire tegmentale ventrale à l'accumbens sont innervés par des neurones à glutamate allant du cortex préfrontal au tronc cérébral (6,20). Dans le cortex préfrontal, un interneurone GABAergique (acide γ -aminobutyrique) fait la liaison entre deux neurones glutamatergiques. Le glutamate libéré par le premier neurone glutamatergique dans la fente synaptique se lie au récepteur NMDA sur l'interneurone GABA. Cela entraîne l'activation

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

de ce neurone qui libère du GABA dans la deuxième fente synaptique. Le GABA, étant un neurotransmetteur inhibiteur, en se fixant sur son récepteur sur le deuxième neurone glutamatergique, inhibe la libération de glutamate. En condition physiologique, le glutamate n'exerce pas son action hyper excitatrice sur les neurones dopaminergiques. L'hyperactivité dopaminergique peut être alors freinée par l'activation de l'interneurone GABA.

Concernant les symptômes positifs, nous nous intéresserons à la voie méso- limbique. Dans le cadre de cette hypothèse, l'hypofonctionnement du récepteur NMDA sur l'interneurone GABA entraîne la diminution de sa libération, il n'exercera donc plus la régulation négative sur le deuxième neurone à glutamate. Ce neurone devient alors hyperactif, ce qui aura pour effet une augmentation de la transmission dopaminergique (6,20). Cette dysrégulation de la voie méso- limbique dopaminergique participe au développement des différents signes cliniques dits positifs.

Ensuite, concernant les symptômes négatifs, il faut regarder la voie méso- corticale. Nous retrouvons la même connexion entre les deux neurones glutamatergiques et l'interneurone GABA, mais le neurone glutamatergique en aval n'est pas directement relié au neurone dopaminergique comme au niveau de la voie mésolimbique. Un deuxième interneurone fait le lien. La transmission de neuromédiateurs se fait de la même façon que précédemment, mais le neurone glutamatergique hyperactif en aval vient activer l'interneurone ce qui, par son action inhibitrice, va diminuer le taux de dopamine libérée dans la voie méso- corticale. Chez le patient schizophrène, il sera alors observé l'apparition de symptômes négatifs (6).

En conclusion, l'implication des hypothèses dopaminergiques et glutamatergique et leur connexion permettent de mieux expliquer les différents aspects de la pathologie.

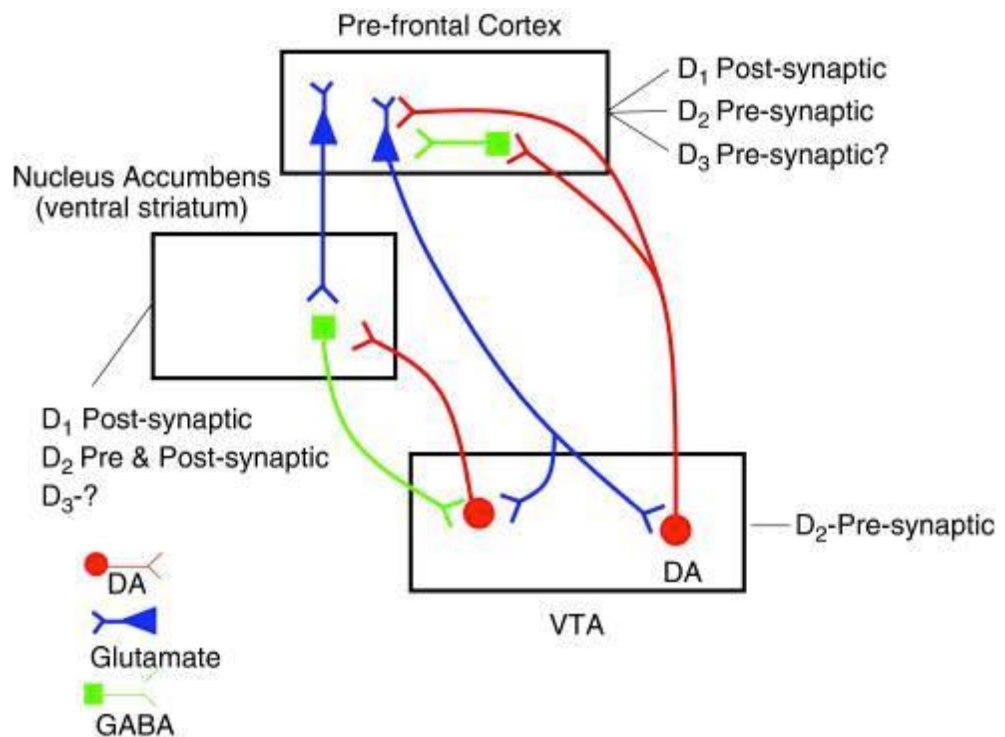


Figure 6: implication des differents neurones : Dopaminergiques glutamatergiques et gabaergiques (72)

- Implication de l'hypothèse glutaminergique dans la thérapeutique

Les thérapeutiques actuelles, ciblant préférentiellement la voie dopaminergique, ne se révèlent efficaces quasiment que sur les symptômes positifs. Il apparait donc intéressant d'approfondir les connaissances sur l'implication du glutamate et le bénéfice du contrôle de cette voie dans le traitement des symptômes négatifs, jusqu'alors peu pris en charge. L'utilisation d'agonistes du récepteur NMDA a rencontré des problèmes d'excitotoxicité des neurones. Le site de liaison de la glycine sur ce récepteur pourrait être plus intéressant comme cible pharmacologique en entraînant moins d'effets indésirables (19). Il est donc nécessaire de continuer les recherches dans ce sens.

❖ Hypothèse sérotoninergique

La théorie sérotoninergique est plus ancienne que celle dopaminergique. En effet, la prise de LSD (Lysergic Acid Diethylamide), qui se rapproche un peu de la sérotonine par sa structure, a montré l'apparition de symptômes hallucinatoires. Ces propriétés pharmacologiques ne sont pas claires à l'heure actuelle : à l'origine, le LSD était connu comme étant un antagoniste des

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

récepteurs 5-HT2 à la sérotonine mais il se révélerait être plutôt un agoniste partiel (13,22). Ce lien complexe a participé à l'abandon de cette théorie au profit de celle dopaminergique.

Il semblerait qu'il y ait une augmentation des taux de sérotonine chez les patients schizophrènes par rapport à des témoins. A ce titre, l'effet antagoniste des récepteurs 5-HT2 des antipsychotiques de deuxième génération paraît justifié. Cependant, cet antagonisme n'est pas suffisant pour expliquer l'effet antipsychotique (13).

L'explication des symptômes positifs et négatifs pourrait venir du même type de défaillance que la voie dopaminergique. En effet, un hyperfonctionnement sérotoninergique au niveau sous cortical serait à l'origine des symptômes positifs et l'hypoactivité de la sérotonine dans la zone corticale préfrontale engendrerait les signes cliniques négatifs (13,23).

L'implication de la transmission sérotoninergique sera revue dans la partie suivante sur la thérapeutique et les cibles pharmacologiques de différents médicaments.

I.5.2 *Hypothèse neuro-développementale*

Pour certains, l'apparition de la symptomatologie schizophrénique serait la conséquence d'une agression précoce vécue soit in utero (lors de la grossesse de la mère) soit durant la période périnatale par le patient. Cette agression serait responsable de perturbations dans la maturation du système nerveux central dont les conséquences pourraient être l'apparition au moment de l'adolescence (en particulier lors de certains remaniements dans la vie du sujet mais également de déséquilibres hormonaux) d'un dysfonctionnement du système nerveux central, responsable de l'apparition des signes cliniques de la schizophrénie.

Parmi les processus impliqués dans ces dysfonctionnements cérébraux, des altérations des connexions entre les neurones semblent fortement en cause (66).

I.5.3 *Hypothèse socio-environnementale et psychologique*

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence l'implication de facteurs environnementaux et sociaux (en particulier la vie en milieu urbain) dans l'augmentation du risque de survenue d'une pathologie schizophrénique chez les sujets vulnérables. Mais l'observation de la présence de la schizophrénie dans toutes les cultures et sous toutes les latitudes fait ombrage à l'émission d'une causalité socio-environnementale universelle.

De nombreux auteurs ont mis en évidence l'importance de certaines modalités d'interaction intrafamiliales comme facteur favorisant l'émergence d'une pathologie schizophrénique.

Toutefois, il pourrait plus s'agir de facteur d'aggravation de la maladie que de facteur de causalité étiopathogénique (66).

CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LA SCHIZOPHRENIE

I.5.4 *Hypothèse virale*

Des études ont montré une augmentation du risque de schizophrénie chez les sujets exposés en période prénatale au virus de la rubéole(13), de la grippe(14) et au virus herpes simplex de type 2(15).

I.5.5 *Hypothèse génétique*

Les sujets, dont un parent proche souffre de schizophrénie, ont une probabilité plus élevée de développer cette pathologie que les sujets ne présentant pas de membre de leur famille souffrant de schizophrénie. Ainsi le jumeau monozygote(vrai jumeau) d'un patient souffrant de schizophrénie a un risque allant jusqu'à 40-50 % de développer lui aussi la maladie. Ceci souligne, l'importance du facteur génétique mais également le fait que, à patrimoine génétique identique, de nombreux autres facteurs puissent entrer en ligne de compte.

En fait, la schizophrénie ne peut pas apparaître comme une maladie de transmission génétique simple mais plutôt comme une maladie à la fois plurifactorielle (faisant intervenir des facteurs génétiques et aussi non génétiques) et polygénique (impliquant plusieurs gènes)(66).

Chapitre II :

THERAPEUTIQUE
MEDICAMENTEUSE

II. CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

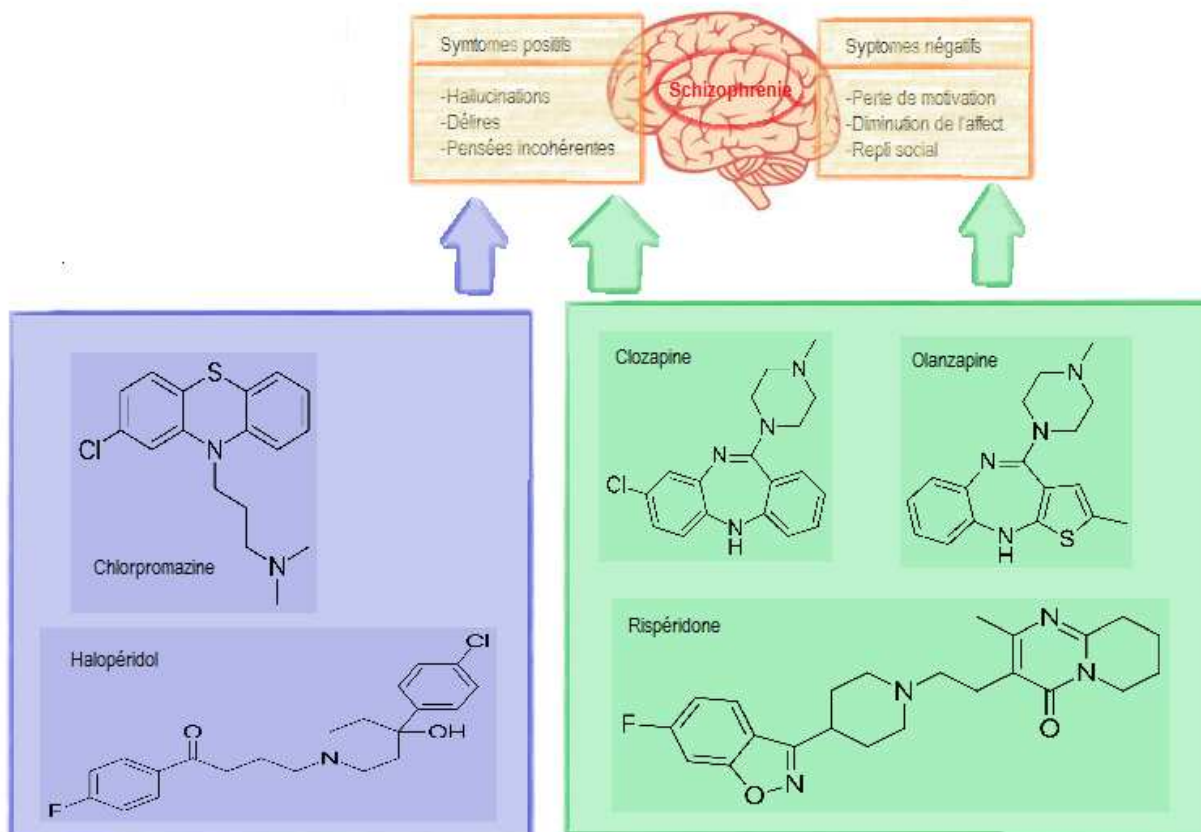


Figure 7: Antipsychotiques typiques et atypiques(67).

II.1 Historique des premiers neuroleptiques

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la chlorpromazine en 1952. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1955, que le terme de neuroleptique, se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé. A cette époque, Jean Delay et Pierre Deniker proposent comme indication de la chlorpromazine le traitement des épisodes aigus des psychoses. En effet, il a été observé une réduction des phénomènes aigus et de l'agitation et d'autre part, une amélioration du contact des malades. Suite à ces observations, ces deux psychiatres français définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques (24–26) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

- Action sous corticale prédominante

Par la suite, ils différencient deux types de schizophrénies : les formes délirantes et agitées qui sont prises en charge en première intention par la chlorpromazine et les formes avec adynamie et indifférence qui, elles, ont pour traitement des molécules ayant une propriété désinhibitrice comme la réserpine, découverte en 1954 (27).

Une troisième molécule est découverte en 1958 : l'halopéridol, faisant partie de la classe des butyrophénones (28). Ces thérapeutiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie, qui n'était jusqu'alors prise en charge que par la sédation ou la contention physique (24,28). En parallèle, les effets secondaires et/ou indésirables ont été décrits. Ils seront détaillés par la suite. Les effets neurologiques, décrits dans la définition du neuroleptique, apparaissent à ce moment inévitable. Ce n'est qu'avec la découverte, dans les années 1990, de la nouvelle génération de neuroleptiques, que la tolérance neurologique des traitements s'est vue améliorée.

II.2 Classification des neuroleptiques

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En fait, les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs.

❖ Classification de Delay et Deniker

En 1961, Jean Delay et Pierre Deniker ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des neuroleptiques : 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 que l'akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire : hyper kinésie)(24).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

II.3 Les médicaments de première génération

Les médicaments de première génération sont qualifiés de neuroleptiques conventionnels, classiques ou typiques. Les molécules présentées par la suite sont sur le marché algérien en 2019 (33,34).

II.3.1 *Classification chimique*

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques :

- les Phénothiazines
- les Butyrophénones
- les Benzamides
- les Thioxanthènes

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzoxazépines : elle comporte la loxapine (Loxapac®) (33,34).

❖ Les phénothiazines

Sans rentrer dans le détail des structures chimiques, cette classe est représentée par les molécules suivantes : la chlorpromazine (Largactil®), la lévomépromazine (Nozinan®), la fluphénazine (Prolinate®) et la pipotiazine (Piportil®) (33,34).

Tableau 4:Phénothiazines

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil®	1952
Lévomépromazine	Nozinan®	1956
Fluphénazine	Prolinate®	1971
Pipotiazine	Piportil®	1972

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

❖ Les butyrophénones

Elles sont représentées par les deux médicaments : l'halopéridol (Haldol®) et le dropéridol (Droleptan®) (33,34).

Tableau 5:Butyrophénones

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Halopéridol	Haldol®	1960
Dropéridol	Droleptan®	1998

❖ Les benzamides

Nous retrouvons deux molécules : le sulpiride (Dogmatil®) et la métoclopramide (Primpéran®) (33,34)

Tableau 6:Benzamides

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Sulpiride	Dogmatil®	1968
Métoclopramide	Primpéran®	1974

❖ Les thioxanthènes

Cette classe comporte: le flupenthixol (Fluanxol®).(33)(34)

Tableau 7:Thioxanthènes

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Flupenthixol	Fluanxol®	1983

La propriété clef de la pharmacologie des neuroleptiques mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso-limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire (36). Cette action est alors responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables.

D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes et plus responsable

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

d'effets indésirables que d'effets recherchés : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1 et un antagonisme adrénergique α_1 (6).

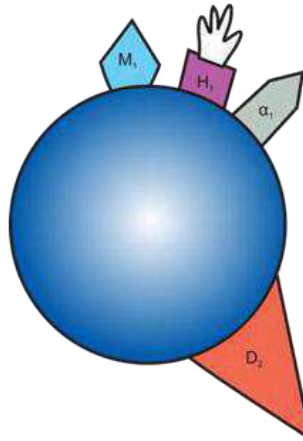


Figure 8: Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl

II.3.2 Exemple de profil pharmacologique de molécules

Ce paragraphe a pour but de détailler les cibles pharmacologiques de certaines molécules, les indications et les effets indésirables afin de préparer la troisième partie de cette thèse.

II.3.2.1 Chlorpromazine

Première molécule neuroleptique découverte, la chlorpromazine est à l'origine de tous les autres médicaments de la schizophrénie

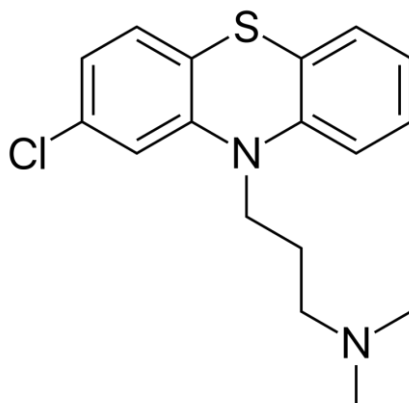


Figure 9: Structure chimique de la chlorpromazine (56)

Les neuroleptiques de première génération peuvent être séparés en neuroleptiques de faible puissance et de forte puissance. La chlorpromazine est classée comme neuroleptique de faible puissance (6).

Les caractéristiques d'un neuroleptique de faible puissance sont :

- Forte affinité pour les récepteurs H₁, M₁ et α ₁
- Forte dose pour avoir le même effet recherché
- Pharmacodynamie (60)

a) Actions sur le système nerveux central :

Chez l'homme, la chlorpromazine :

- crée un état spécial d'indifférence psychomotrice, sans exercer d'action hypnotique, sauf à doses subtoxiques : il y a diminution de l'activité motrice et des préoccupations, avec conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles ; elle fait disparaître les hallucinations, apaise l'angoisse ;

- provoque à dose suffisante un syndrome extrapyramidal, pseudo-parkinsonien, caractérisé par akinésie et hypertonie ;

- est hypothermizante, par action sur les centres hypothalamiques qui maintiennent la température interne à un niveau constant ;

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

-est antiémétique, par action sur la trigger-zone chimio-sensible de l'area postrema ;

-inhibe les centres vaso-moteurs régulateurs du tonus sympathique.

b) Actions sur le système nerveux végétatif :

La chlorpromazine est à la fois anticholinergique et α -bloquant adrénergique, ce qui lui a fait attribuer à tort des propriétés ganglioplégiques.

c) Action antihistaminique : relativement faible.

d) Actions endocriniennes :

La chlorpromazine bloque la sécrétion de trois releasing factors hypothalamiques. Deux d'entre eux sont responsables de la libération, l'un de la FSH et l'autre de la LH : on comprend ainsi que les neuroleptiques puissent entraîner inhibition de l'ovulation et aménorrhée ; le troisième au contraire empêche la sécrétion hypophysaire de la prolactine : son inhibition aura pour conséquence de déclencher la galactorrhée (60).

- Intéractions :

a) Potentialise les hypnotiques, les anesthésiques généraux et locaux, les analgésiques morphiniques, les hypotenseurs, l'alcool.

b) Antagonise les neurostimulants, plus particulièrement les amphétaminiques et les hallucinogènes

c) Il n'existe aucune preuve de synergie potentialisatrice des neuroleptiques entre eux. (60)

- Mécanisme d'action :

La chlorpromazine ne modifie pas la teneur globale de l'encéphale en amines biogènes ; elle bloquerait les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du cerveau.

- Pharmacocinétique :

a) Résorption : Bonne, après administration orale ou rectale ; rapide après injection intramusculaire et encore plus en intraveineuse.

Les taux sanguins efficaces varient beaucoup d'un malade à un autre (7 à 350 mg/ml) ; aux taux supérieurs à 400 ng/ml, une aggravation de l'état est en général observée.

b) Diffusion : Fixation au niveau du cerveau, du foie, des poumons.

c) Biotransformation : De types différents, elles aboutissent à de nombreux métabolites : hydroxylations en 3 et 6, permettant la formation de glycuco-conjugués ; oxydation du soufre (sulfoxydes, sulfones) ; déméthylation.

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

d) Elimination : Urinaire prédominante, et fécale (cycle entéro-hépatique) ; elle est précoce mais ce poursuit très longtemps (on trouve des traces 6 à 12 mois après). (60)

- Les indications de la chlorpromazine d'après le RCP

*Chez l'adulte :

- Etats psychotiques aigus et chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses, hallucinations chroniques)

*Chez l'enfant :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité

Voie injectable :

- Traitements de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

- Préparation à l'anesthésie

- Les principaux effets indésirables d'après le RCP

- Agranulocytose

- Hyperprolactinémie

- Prise de poids

- Sédation

- Allongement QT

- Hypotension orthostatique

- Syndrome atropinique

- Syndrome malin des neuroleptiques

- Syndrome extrapyramidal et dyskinésies tardives à dose élevée

- Photosensibilisation

II.3.2.2 Halopéridol

L'halopéridol, de la famille des butyrophénones, est classé comme neuroleptique de forte puissance (6).

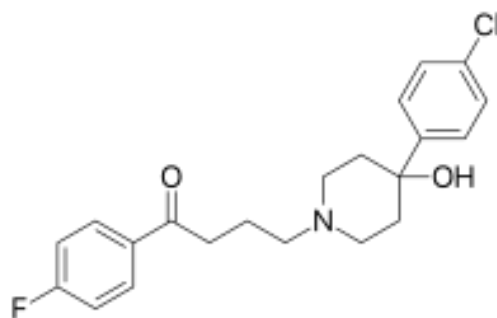


Figure 10: Structure chimique de l'Halopéridol (56)

Les caractéristiques d'un neuroleptique de forte puissance sont :

- Faible affinité pour les récepteurs H1, M1 et α 1
- Faible dose suffisante pour avoir le même effet recherché

La molécule a une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques notamment les récepteurs D2 et D4 (17). Cette propriété fait de l'halopéridol, une molécule à fort potentiel anti productif et anti-hallucinatoire. Cependant cela entraîne fréquemment des symptômes neurologiques extrapyramidaux (33).

L'halopéridol est métabolisé par les isoenzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 du cytochrome P450. (58)

- Les indications de l'halopéridol d'après le RCP
 - Etats psychotiques aigus et chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses, hallucinations chroniques)
- Les effets indésirables d'après le RCP

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

- Troubles extrapyramidaux, dyskinésies tardives
- Somnolence
- Hypotension orthostatique
- Syndrome atropinique
- Troubles de l'érection, hyperprolactinémie
- Prise de poids
- Agitation, insomnie
- Allongement du QT
- Syndrome malin des neuroleptiques

L'halopéridol est un des neuroleptiques le plus pourvoyeur de syndrome malin même si cet effet indésirable reste très rare.

II.4 Les médicaments de deuxième génération

Les médicaments de deuxième génération sont appelés les antipsychotiques atypiques. Dans plusieurs études, l'efficacité à long terme des antipsychotiques atypiques est équivalente à l'halopéridol voire même supérieure sur certaines dimensions, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs. Nous retrouverons une meilleure tolérance neurologique mais de nouveaux effets indésirables apparaissent, tels que les effets cardio-métaboliques (35). Les molécules présentées par la suite sont sur le marché algérien en 2019.

II.4.1 *Classification chimique*

Il existe trois familles chimiques au sein des médicaments de deuxième génération. Il ne faut cependant pas oublier l'amisulpride faisant partie des benzamides (classe chimique de première génération) (33,34).

❖ Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines

Les dibenzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal (24).

La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la clozapine (Léponex®). Elle a été introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose, puis réhabilitée en 1988 par les travaux de Kane sur la schizophrénie résistante. Nous y retrouvons également l'olanzapine (Lanzaprex®). Une

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

troisième molécule, la quétiapine (Pinaquine®), fait partie de la classe des dibenzothiazépines (33,34).

Tableau 8: Les dibenzodiazépines et les benzothiazépines

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex®	1991
Olanzapine	Lanzaprex®, Olanzex®	1996
Quétiapine	Pinaquine®, Quetal LP®	2010

❖ Les benzisoxazoles

Les benzisoxazoles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol (33,34).

La rispéridone (Riperal®) est la seule molécule représentant cette classe chimique. Son métabolite actif, la palipéridone est utilisée comme antipsychotique à action prolongée (33,34).

Tableau 9: Les benzisoxazoles

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Respirox®, Riperal®	1995

❖ Les dihydroquinolones

Une seule molécule est retrouvée dans cette classe : l'aripiprazole (Arimia®) (33,34). Cependant nous verrons par la suite que cette molécule n'a pas exactement les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres médicaments de deuxième génération.

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Tableau 10: Les dihydroquinolones

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Aripiprazole	Arinia®	2004

II.4.2 Profil pharmacologique de classe

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A est la principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération, ce qui les différencie des neuroleptiques de première génération. Plus précisément, Meltzer en 1989 (25), a défini un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et ceux dopaminergiques D2 qui permet de différencier la première de la deuxième génération de neuroleptiques/antipsychotiques (25).

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A}}{\text{Taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2}} < 1$$

Lorsque le taux est inférieur à 1, le médicament a plus d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui le classe dans la première génération de traitement.

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A}}{\text{Taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2}} > 1$$

Lorsque le rapport est supérieur à 1, l'affinité du médicament est supérieure pour les récepteurs 5HT2A. Cette propriété fait partie de la définition de l'atypicité d'une molécule.

Il a été mis en évidence plusieurs hypothèses concernant l'atypicité d'un antipsychotique (43,45):

- un rapport du taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sur celui des récepteurs dopaminergiques D2 supérieur à 1 en faveur d'une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT2A (6).

- Une meilleure affinité pour les récepteurs dopaminergiques D4. Cependant cette propriété est controversée puisque l'halopéridol, molécule de première génération, a une plus grande affinité pour le récepteur D4 que la clozapine par exemple

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

- Une vitesse de dissociation de la molécule au récepteur D2 plus rapide. La liaison au récepteur est moins forte, moins longue dans le temps. Cela permet de limiter les effets indésirables dus à l'antagonisme dopaminergique sur les autres voies neuronales.

- Deux nouvelles propriétés pharmacologiques : certaines molécules antipsychotiques sont des agonistes partiels des récepteurs 5HT1A et D2.

➤ L'implication des récepteurs 5HT2A

Des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sont présents en post-synaptique sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticale. Dans les conditions physiologiques, l'action de la sérotonine diminue la transmission dopaminergique. L'antipsychotique atypique avec sa propriété d'antagonisme des récepteurs 5HT2A permet d'augmenter le taux de dopamine sur la voie dopaminergique méso-corticale. Ceci permet de mieux prendre en charge les symptômes négatifs, en augmentant le taux de dopamine dans la zone cérébrale où il y avait une carence (6,45).

De plus, d'autres récepteurs 5HT2A sont retrouvés dans la voie méso- limbique au niveau de neurones glutamatergiques. Lors de l'ajout d'un antipsychotique atypique, on observe la diminution de la transmission du glutamate et donc celle de la dopamine, ce qui permet la diminution de la symptomatologie positive (6,45).

D'autres récepteurs post-synaptiques 5HT2A sont présents sur des neurones à glutamate sur la voie pyramidale. Le glutamate libéré agit dans le tronc cérébral sur un neurone gabaergique qui, une fois le GABA transmet, permet l'inhibition de la libération de la dopamine dans le locus niger. Donc l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques au début de la transmission a pour effet de lever l'inhibition de la transmission dopaminergique et donc de réduire les symptômes extrapyramidaux (6,45).

De la même façon, dans la voie tubéro-infundibulaire, la transmission sérotoninergique augmente le taux de prolactine grâce à son action sur les neurones dopaminergiques. L'utilisation d'un antipsychotique permet de diminuer la concentration de prolactine et les effets indésirables qui en découlent. Mais dans la pratique, cette propriété n'est pas systématiquement vérifiée, notamment dans le cas de la rispéridone (6,45).

➤ Le récepteur 5HT1A

Certains antipsychotiques atypiques ont une propriété pharmacologique supplémentaire : l'agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Concernant les récepteurs 5HT1A qui nous intéressent, nous en retrouvons deux types : ceux situés en post-synaptique sur les

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex préfrontal et ceux situés en pré-synaptique sur les neurones sérotoninergiques du raphé médian(6).

Les premiers, lorsqu'ils sont stimulés par un agoniste, diminuent la libération du glutamate au niveau du tronc cérébral, ce qui empêche la libération du GABA et son action inhibitrice sur la libération de la dopamine. Ainsi, nous observons une augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum et une diminution de l'incidence des symptômes extrapyramidaux(6).

Les seconds, appelés également autorécepteurs, inhibent la libération de la sérotonine dans la fente synaptique. Sachant que la voie sérotoninergique comprend le raphé médian, le locus niger et le striatum, la diminution du taux de sérotonine limite sa fixation sur les récepteurs 5HT2A présents sur les neurones striataux. Ainsi cela permet l'activation des neurones dopaminergiques et l'augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum (6).

La plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques est à l'origine d'effets thérapeutiques plus intéressants concernant les symptômes affectifs et négatifs, et permet de limiter certains effets indésirables comme les signes extrapyramidaux (46).

II.4.3 Exemple de profil pharmacologique de molécules

La famille des antipsychotiques atypique est très hétérogène avec une grande variété de cibles pharmacologiques (33,34). Nous allons détailler le profil pharmacologique de quelques molécules pour voir leurs différences.

II.4.3.1 Clozapine

Première molécule antipsychotique de deuxième génération, la clozapine fait partie de la famille des dibenzodiazépines (24).

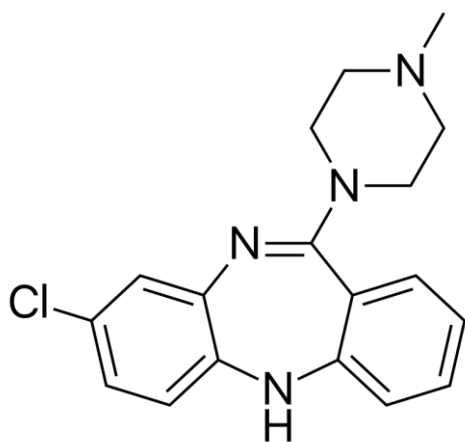


Figure 11: Structure chimique de la clozapine (56)

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Cette molécule possède un des profils pharmacologiques les plus complexes. Concernant les récepteurs dopaminergiques, nous retrouvons un faible antagonisme D2. Cependant nous pouvons observer une plus forte affinité pour les récepteurs D4. La clozapine antagonise les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et est considérée comme un agoniste partiel pour les récepteurs 5HT1A. De plus, elle a de fortes propriétés anticholinergiques, ce qui provoque à la fois un syndrome atropinique mais qui améliore la tolérance neurologique en synergie avec l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques. Malgré cela, dans 30% des cas, les patients présentent une hypersialorrhée à cause d'un antagonisme $\alpha 2$ adrénergique et d'un agonisme M4. Sa forte affinité pour les récepteurs H1 fait d'elle une molécule très sédative et celle qui entraîne le plus grand risque cardio-métabolique. Nous retrouvons également une affinité pour les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques (6, 13, 24, 26, 28, 43, 46,48).

Sur le réceptogramme de la clozapine (figure 12), nous retrouvons en effet une forte affinité pour les récepteurs H1, $\alpha 1$ et M1. Ensuite, l'affinité pour le récepteur D2 est une des plus faibles. De plus nous observons une meilleure affinité pour les récepteurs sérotoninergique 5HT2A ce qui confirme l'atypicité de la clozapine.

La clozapine est métabolisée par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 (58).

De plus, elle est la seule molécule antipsychotique à réduire le risque suicidaire (6). Une étude nord Américaine appelée CATIE pour « Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness » a montré que seule la clozapine avait un intérêt supérieur sur les symptômes cognitifs par rapport aux neuroleptiques conventionnels (47).

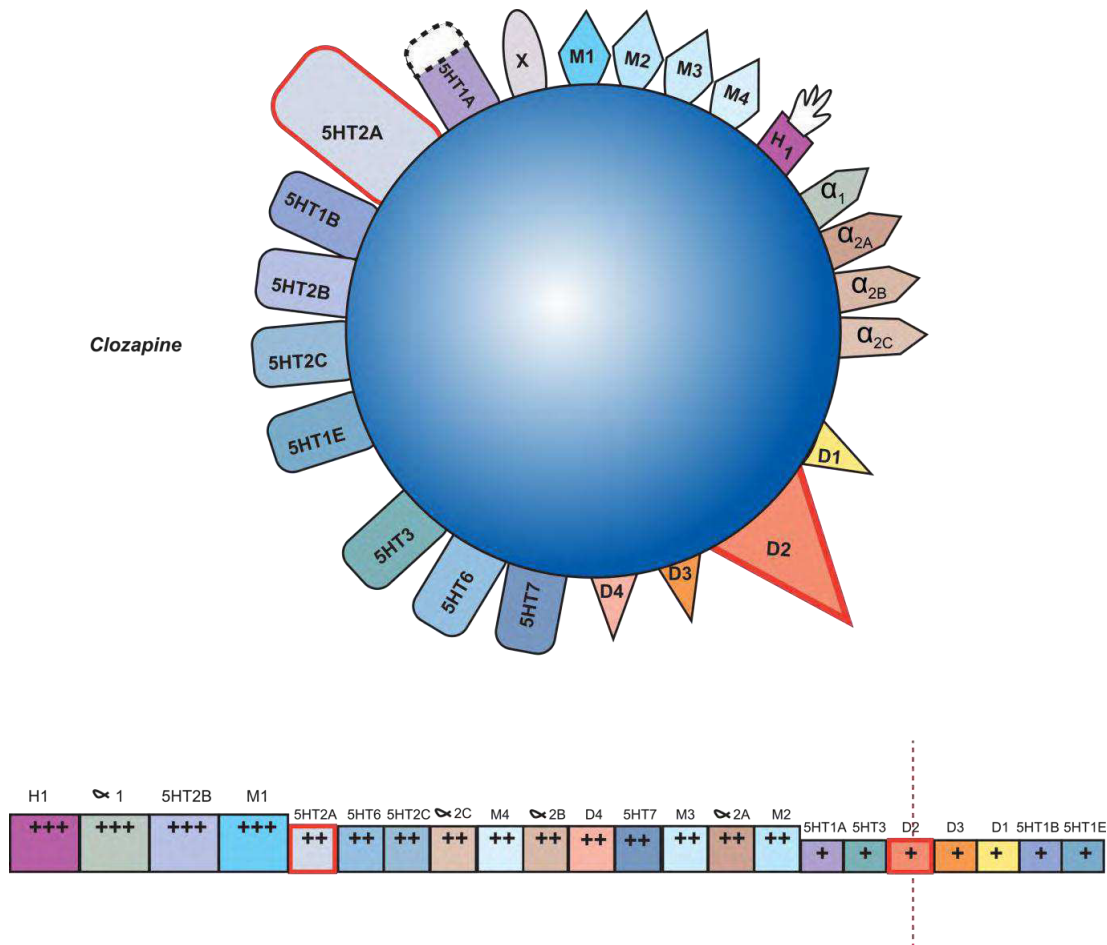


Figure 12: Profil pharmacologique et réceptograme de la clozapine d'après Stahl (6)

- Les indications de la clozapine d'après le RCP

- Schizophrénie résistante aux autres traitements (absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante) et chez les patients présentant des effets indésirables neurologiques sévères et impossibles à corriger

- Psychose au cours de la maladie de Parkinson

L'étude CATIE a montré l'efficacité très supérieure à long terme de la clozapine par rapport à l'halopéridol sur les symptômes de la schizophrénie résistante. Une échelle avec l'intensité des symptômes et le nombre de sorties d'étude ont permis d'arriver à ce résultat (28).

- Les effets indésirables d'après le RCP

- Agranulocytose : elle concerne 0,5 à 2% des patients et dans 80% des cas, elle apparaît dans les 18 premières semaines de traitement (6,43). Sa gravité impose un contrôle strict de la numération formule sanguine (NFS). Le traitement est délivrable au patient dans le cas où :

o Les globules blancs > 3500/mm³

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

- o Les polynucléaires neutrophiles (PNN) > 2000/mm³
- Prise de poids importante : on observe un gain de poids de 7% par rapport au poids initial après dix semaines de traitement (49)
- Hyperglycémie et risque de diabète
- Somnolence, sédation
- Crises épileptiques (surtout à forte dose (6))
- Tachycardie, hypotension orthostatique, modifications de l'ECG, syncope
- Myocardite, cardiomyopathie
- Syndrome atropinique

II.4.3.2 Rispéridone

La rispéridone est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des benzisoxazoles (33).

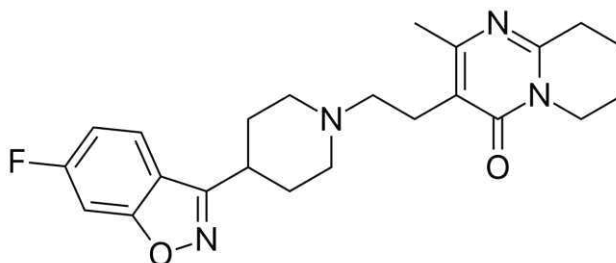


Figure 13: Structure chimique de la rispéridone (56)

La molécule présente une forte affinité pour les récepteurs 5HT_{2A}. Nous retrouvons également une affinité pour les récepteurs D₂, α ₁, α ₂ et H₁. L'action sur les récepteurs α ₂ aurait un effet sur la dépression. La rispéridone est l'une des molécules qui a la particularité suivante : elle se comporte comme un antipsychotique atypique à faible dose alors que son profil change à forte dose pour ressembler à un neuroleptique plus classique. Il y aurait plus d'effets indésirables à type de syndrome extrapyramidal. Pour éviter cela, des doses modérées sont utilisées (6,24).

Sur le réceptogramme (figure 14), l'affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} apparaît comme la plus forte. Nous retrouvons donc un des critères de l'atypicité.

En comparaison à l'halopéridol, la rispéridone présente un délai de rechute supérieur d'après l'étude CATIE (28).

La rispéridone est métabolisée par l'isoenzyme CYP2D6 en un métabolite actif, la palipéridone.

La palipéridone est éliminée en grande partie par le rein et est substrat de la glycoprotéineP (58).

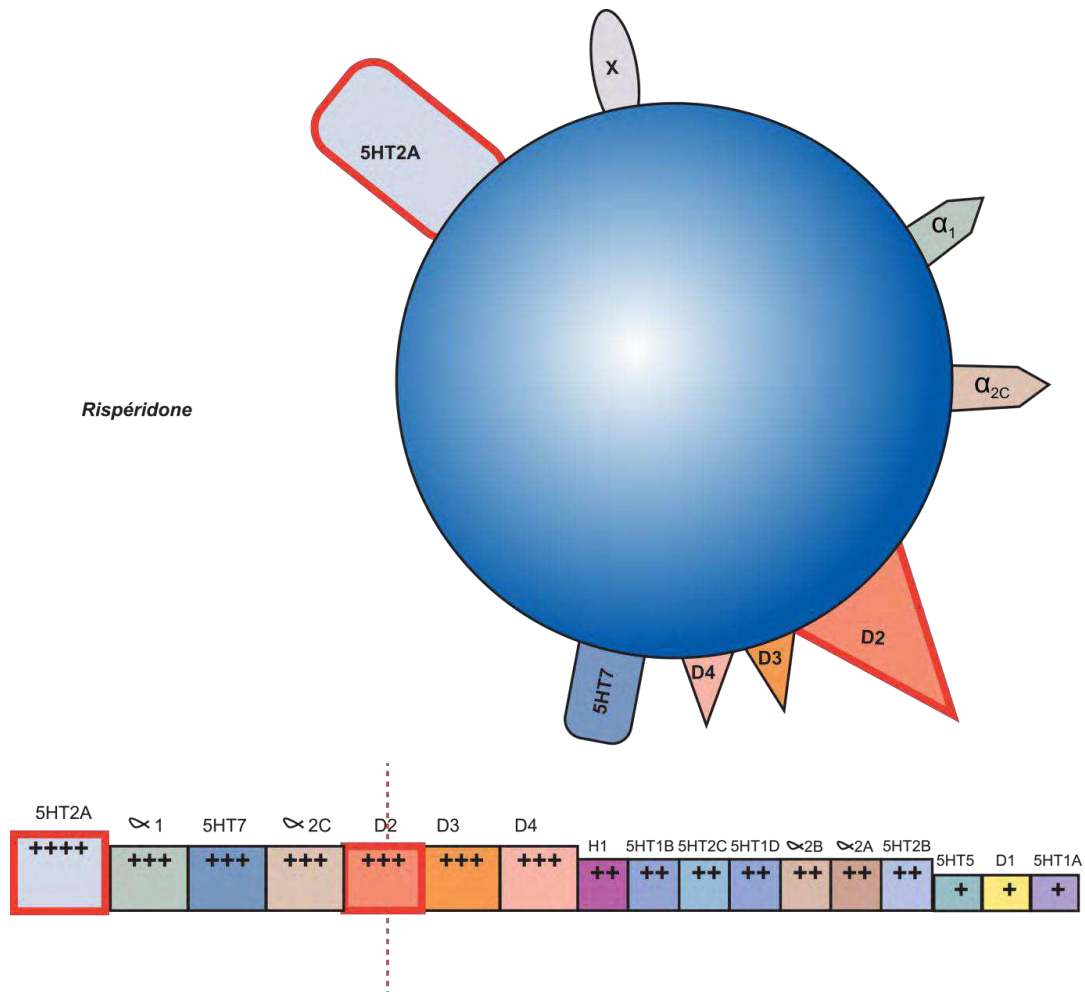


Figure 14: Profil pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone d'après Stahl (6)

- Les indications de la rispéridone d'après le RCP
 - Traitement de la schizophrénie
 - Traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires
 - Traitement de courte durée de l'agressivité :
 - o Dans le cadre de troubles de la conduite chez l'enfant
 - o Des patients Alzheimer

- Les effets indésirables d'après le RCP
 - Hyperprolactinémie (6,43)
 - Prise de poids, augmentation ou diminution de l'appétit
 - Somnolence, sédation
 - Tachycardie, HTA
 - Troubles sexuels
 - Syndrome extrapyramidal
 - Troubles digestifs

Le risque de troubles métaboliques est plus modéré que pour la clozapine : le traitement par la rispéridone n'est pas forcément associé à la survenue d'un diabète. De plus, il n'y a pas d'apparition de troubles lipidiques majeurs et la prise de poids se révèle modérée (6,47,49).

II.4.3.3 L'aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des dihydroquinolones (33).

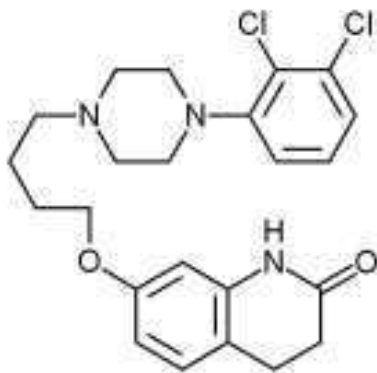


Figure 15: Structure chimique de l'aripiprazole (56)

II.4.3.3.1 La notion d'agonisme partiel

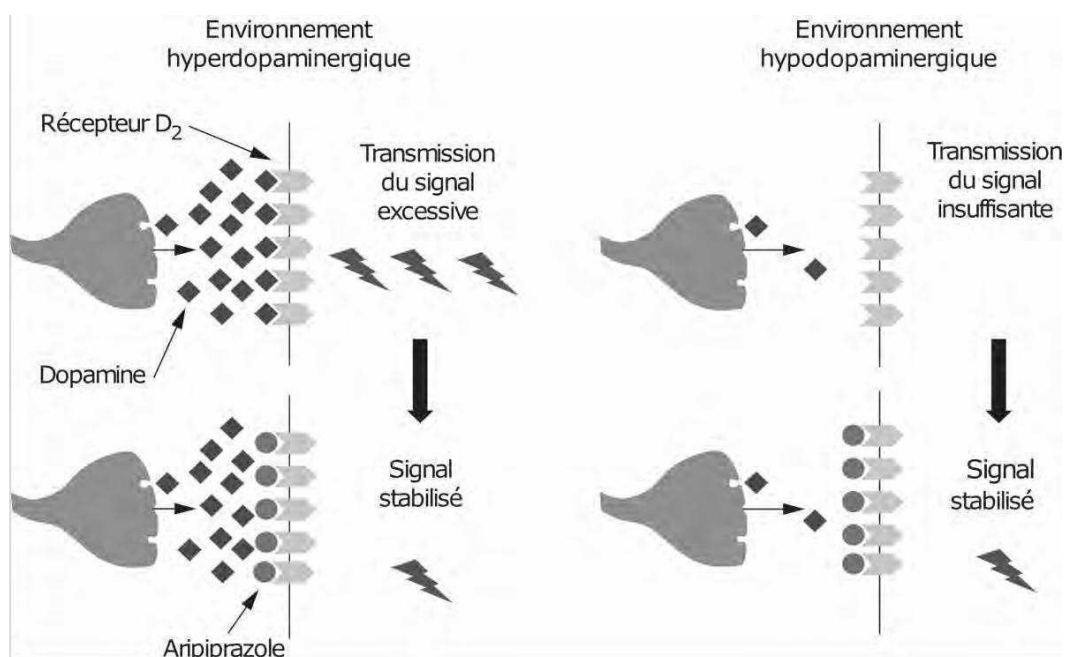
L'agonisme partiel D2 se caractérise par une action intermédiaire entre un agonisme complet et un antagonisme complet. En effet, cette propriété pharmacologique induit un signal intermédiaire entre un influx total et zéro influx, nous observons alors un effet plus faible que celui d'un agoniste, avec 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 (28,52). 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 nigro-striée pour éviter les effets neurologiques (6).

II.4.3.3.2 Son profil pharmacologique

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT2A, un agonisme partiel D2 et un agonisme partiel 5HT1A (6,17,28,46). Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT2A que pour le récepteur D2 (6).

L'antagonisme 5HT2A et l'agonisme partiel 5HT1A, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT1A pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique (6).

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 (28). 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 (38).



Adapté de Burris *et al.* J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 302 : 381, Kane *et al.* J Clin Psychiatry

Figure 16: Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin (28)

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 (6).

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 (50).

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 (6, 38,50).

Ce profil d'affinité différent explique la plus faible incidence de l'effet sédatif et des effets cardio-métaboliques (6, 17,52). 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

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

lipidique que l'olanzapine (49,51). 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 (47). De la même façon, la prise de poids observée avec d'autres traitements, peut être régulée grâce au changement pour cette molécule (6,49).

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 (52).

Le réceptogramme (figure 17) 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.

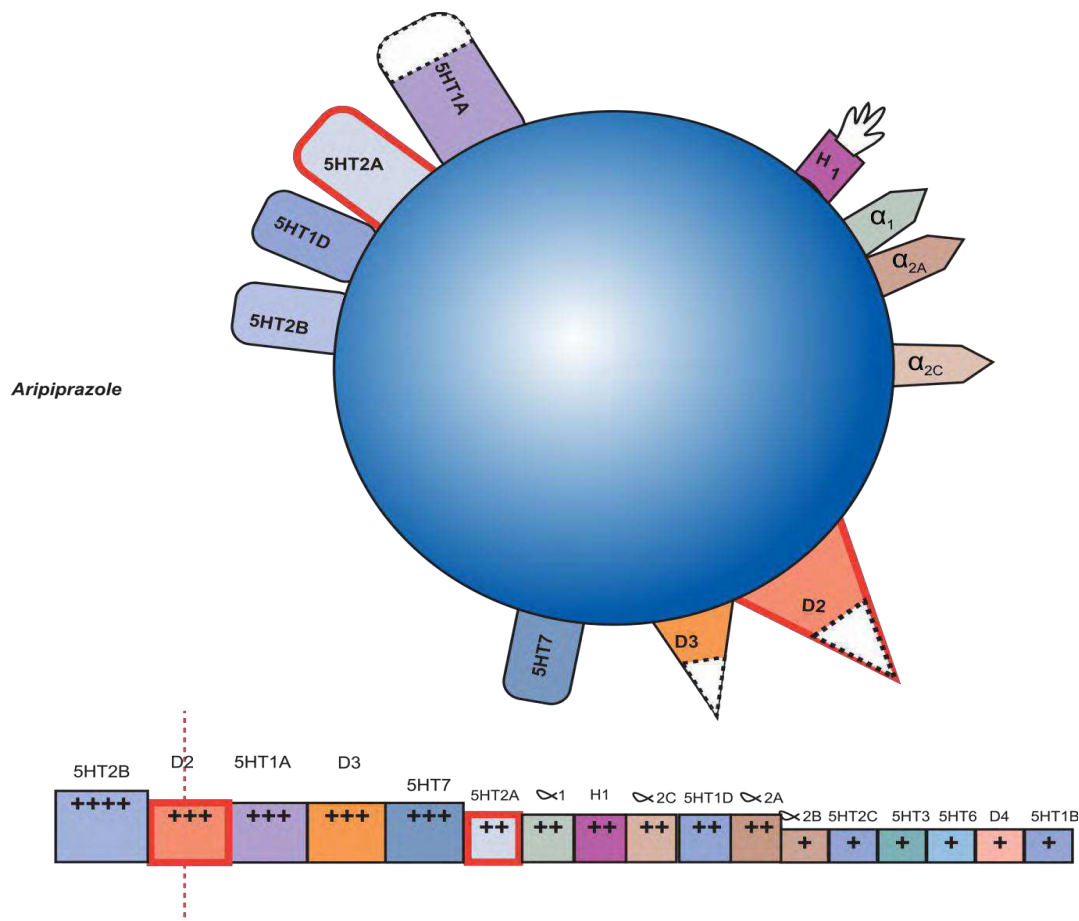


Figure 17: Profil pharmacologique de l'aripiprazole d'après Stahl (6)

II.4.3.3 Indications

Les indications de l'aripiprazole d'après le RCP sont :

- Le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans
- Le traitement des épisodes maniaques et la prévention des récurrences d'épisodes pour les adultes et les adolescents de plus de 13 ans.

II.4.3.4 Effets indésirables

Les effets indésirables retrouvés d'après le RCP sont :

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

II.4.4 *Bilan des antipsychotiques de deuxième génération*

Les antipsychotiques atypiques ont contribué à augmenter la tolérance neurologique des traitements en diminuant l'incidence des syndromes extrapyramidaux et des dyskinésies tardives. De plus, une diminution des taux de prolactine induits par le traitement a été observée sauf dans le cas de la rispéridone. Cependant, de nouveaux effets indésirables sont apparus. Ceux-ci peuvent mettre en jeu la vie des patients avec notamment les troubles cardiovasculaires et métaboliques (35).

Malgré cela, la découverte des antipsychotiques a permis d'améliorer la qualité de vie et le bien-être subjectif des patients, ainsi que la probabilité de rémission (17).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Tableau 11 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques (70)

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Clozapine	55	16	94	CYP 1A2	Urinaire (50%) et fécale
Olanzapine	60	30	93	CYP 1A2 et CYP 2D6	Urinaire (60%)
Risperidone	70	3-20 polymorphisme	88	CYP 2D6	Urinaire (70%)
Quétiapine		7(Quétiapine) 12(Norquétiapine)	83	CYP 3A4	Urine (70%)
Aripiprazole	87	75-146	>99	CYP 3A4 et CYP 2D6	Fécale (60%)

Tableau 12: tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques

Molécules	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Risperidone	Aripiprazole
Propriétés					
Affinité(s) la(les) plus forte(s) pour les récepteurs	H1 , M1 , α 1	D2 , D4	H1, M1, α 1	5HT2A	D2
Affinité pour les autres récepteurs	D2	H1 , M1 , α 1	5HT2A>D2	α 1, D2, D3, D4	5HT2A

II.5 Formes « retard », ou antipsychotiques à action prolongée :

En 1975, H. Ey écrivait : «C'est tout naturellement l'introduction de neuroleptiques d'action prolongée (NAP) qui a rendu à la cause de la thérapeutique extrahospitalière ou ambulatoire les plus grands services. Nul doute que la possibilité d'entretenir la continuité de la

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

thérapeutique par des injections intermittentes mais régulières du traitement a multiplié considérablement les indications de la cure neuroleptique extra-hospitalière ou ambulatoire. » La durée totale d'hospitalisation cumulée est plus courte chez des patients traités par antipsychotiques d'action prolongée. Kane et al. Dans les recommandations de la conférence de consensus de Sienna sur les antipsychotiques, rappellent que les NAP et les antipsychotiques non conventionnels à action prolongée (APAP) facilitent la prévention de la survenue des rechutes délirantes au cours de l'évolution des psychoses schizophréniques(5).

II.5.1 *Risperidone à libération prolongée :*

Son action prolongée est liée à l'inclusion du principe actif dans une matrice polymérique. La préparation injectable est une poudre à mettre en suspension dans un excipient aqueux. La libération de 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. Une nouvelle forme de risperidone à libération prolongée par injection dans le muscle deltoïde devrait être prochainement disponible. Elle pourrait offrir un mode d'administration plus attrayant pour le patient (57).

II.5.2 *Olanzapine à libération prolongée :*

Cette préparation résulte d'un composé très peu soluble dans l'eau qui sera mis en suspension dans un excipient aqueux. Cette suspension permettra une lente mise à disposition biologique de l'olanzapine. Les injections se pratiqueront toutes les 2 à 4 semaines (57).

Une forme à libération prolongée de l'aripiprazole est en cours de développement (57).

II.6 **Etudes comparatives des neuroleptiques dans leur indication principale: la schizophrénie**

II.6.1 *Neuroleptiques de première génération*

L'utilisation des neuroleptiques de première génération dans cette indication s'est rapidement généralisée dès leur apparition et elle n'a pas attendu la démonstration de leur efficacité dans les années 1960. En témoigne la cassure majeure dans l'évolution de la courbe des hospitalisations pour troubles mentaux aux États-Unis entre 1900 et 1980, observée à partir de l'introduction de la réserpine et surtout de la chlorpromazine. Même si la commercialisation des neuroleptiques n'est pas le seul facteur ayant causé cette décroissance, sa contribution reste très importante(35).

- Etude comparative de l'efficacité entre la chlorpromazine et un placebo

Une revue systématique des essais comparatifs de la chlorpromazine versus placebo montre la supériorité d'action de la chlorpromazine à court et à moyen terme (6 mois).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Cependant, sa mauvaise tolérance a limité considérablement son utilisation. L'appréciation initiale de l'efficacité des neuroleptiques est fondée sur des études comparant ceux-ci à un placebo ou à une substance sédatrice telle que le phénobarbital. Dans ces études, 75 % des patients recevant un neuroleptique classique, contre 23 % des patients recevant du placebo, présentaient une rémission complète ou quasi complète après 6 semaines de traitement. Parmi les patients sous neuroleptiques, seuls 40 % avaient des symptômes modérés à sévères, alors que c'était le cas de 80 % des patients sous placebo. Seuls 8 % des patients traités avec des neuroleptiques avaient vu leur état s'aggraver ou ne pas s'améliorer, ce taux atteignant presque 50 % chez les patients sous placebo. A 6 mois, le pourcentage de rechutes pour 3 600 schizophrènes (35 études) était de 18 % pour le groupe traité contre 52 % pour le groupe placebo, le tiers des rechutes survenant dans les premiers mois qui ont suivi l'interruption du traitement(35).

➤ Rapport dose/efficacité des neuroleptiques de première génération

Les études les plus récentes concernant les neuroleptiques de première génération se sont intéressées au compromis efficacité/ effets indésirables en rapport avec la posologie utilisée. Elles ont permis de mettre en évidence le fait que, dans le traitement d'un épisode psychotique aigu, l'utilisation de doses modérées (c'est-à-dire équivalentes à moins de 10 mg/j d'halopéridol, soit des taux plasmatiques inférieurs à 18 ng/ml) était au moins aussi efficace que celle de posologies plus élevées. Ces doses modérées sont efficaces sur la dépression associée, alors que les doses plus élevées peuvent entraîner des troubles de l'humeur, des effets extrapyramidaux et aggraver un dysfonctionnement préfrontal(35).

➤ L'importance de la poursuite du traitement

La poursuite des neuroleptiques au cours des phases de stabilisation et d'entretien est justifiée par le taux de rechutes observé lors des interruptions de traitement. En effet, en l'absence de traitement, 60 à 70 % des patients rechutent dans l'année et 75 à 90 % dans les 2 ans, alors que, sous traitement neuroleptique, le risque de rechute à la phase de stabilité de la maladie est réduit à 30 % par an. Parmi les patients traités avec des neuroleptiques pendant 2 à 3 ans et dont l'état clinique reste stable, 66 % rechutent dans l'année qui suit l'arrêt du traitement. Des études en double aveugle bien conduites ont également montré que 40 à 60 % des patients rechutent s'ils ne sont pas traités durant l'année qui suit le premier épisode psychotique. Une revue systématique des études de suivi a ainsi montré que la poursuite du traitement antipsychotique pendant au moins 6 mois après un épisode psychotique aigu réduit de manière significative le taux de rechutes et qu'un certain bénéfice semble persister si le traitement est poursuivi pendant 2 ans. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les traitements neuroleptiques habituellement prescrits. Les conséquences des rechutes sont variables et incluent une perte d'estime de soi, une altération des relations familiales et socioprofessionnelles, une augmentation du risque suicidaire et du risque de survenue de comportements agressifs. L'importance et la durée de la rémission, de même que la réponse au traitement semblent s'amenuiser lors de la survenue de rechutes successives(35).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

II.6.2 *Neuroleptiques de seconde génération*

L'efficacité des neuroleptiques de seconde génération ne peut être évaluée que par comparaison avec celle des neuroleptiques de première génération. Leur supériorité globale est encore discutée. Une revue systématique a montré que l'olanzapine et la rispéridone sont au moins aussi efficaces que les neuroleptiques classiques, mais qu'ils provoquent moins d'effets indésirables aux doses habituellement préconisées. La comparaison des neuroleptiques de seconde génération entre eux n'a pas permis de mettre en évidence de produits présentant une supériorité d'action par rapport aux autres(35).

- Etude comparative des neuroleptiques de première génération et des antipsychotiques atypiques

La méta- analyse de Geddes et al a regroupé 52 essais randomisés à court terme (comprenant au total 12 649 patients) comparant l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole aux neuroleptiques de première génération (principalement l'halopéridol, mais aussi la chlorpromazine ou d'autres neuroleptiques tels que le flupenthixol, la perphénazine ou le zuclopenthixol). Leur comparaison a été effectuée en termes de scores symptomatiques globaux, de sorties d'études (reflétant la tolérance) et d'effets indésirables (notamment extrapyramidaux). L'amélioration clinique et les sorties d'essai se sont révélées très hétérogènes d'une étude à l'autre, même lorsqu'il s'agissait de comparer les deux mêmes neuroleptiques. La méta-analyse de régression effectuée par ces auteurs a permis d'attribuer cette hétérogénéité aux posologies employées pour les neuroleptiques de première génération. Une posologie inférieure ou égale à 12 mg/j d'halopéridol (ou équivalent) était associée à une efficacité et à une tolérance proches de celles procurées par l'utilisation des neuroleptiques de seconde génération, sauf en termes d'effets extrapyramidaux(35).

- Comparaison des antipsychotiques atypiques avec un placebo

Leucht et al ont publié une méta-analyse des études contrôlées comparant le maintien de l'efficacité, au décours d'une phase aiguë, et la tolérance des neuroleptiques atypiques au placebo d'une part (six études, 983 patients) et des neuroleptiques classiques d'autre part (11 études, 2 032 patients avec, dans 10 études, l'utilisation de l'halopéridol – 10-20 mg/j – comme comparateur). Dans les études comparant les neuroleptiques atypiques à un placebo, le nombre de patients perdus de vue pour d'autres raisons que celles liées à une rechute est élevé (médiane 44 %). L'olanzapine, la ziprasidone et la zotépine ont une efficacité supérieure au placebo (les critères de rechute utilisés sont l'hospitalisation, l'augmentation du score de trois items pour les symptômes positifs à l'échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (BPRS) ou l'impossibilité de maintenir une réduction de 20 % du score total à la BPRS). Dans l'étude amisulpride versus placebo, les patients présentaient majoritairement une forme résiduelle de schizophrénie et des signes négatifs prédominants ; l'efficacité de l'amisulpride n'était pas significativement différente de celle du placebo, sa tolérance étant comparable à celle du placebo.

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Lorsque les neuroleptiques atypiques ont été comparés à l'halopéridol, la rispéridone et le sertindole ont montré une efficacité supérieure, la différence étant peu significative en ce qui concerne l'olanzapine et non significative en ce qui concerne l'amisulpride ou la clozapine(35).

- Etude comparative des neuroleptiques typiques versus antipsychotiques atypiques et des molécules de deuxième génération entre eux

Une autre méta-analyse récente s'est attachée à comparer non seulement l'efficacité des neuroleptiques de première génération à celle des neuroleptiques de seconde génération, mais aussi celle des différents neuroleptiques de seconde génération entre eux. Cette étude a inclus 142 études contrôlées (la majorité des études portait sur 6 semaines) : 124 essais cliniques randomisés (regroupant 18 272 patients) comparant des neuroleptiques de première génération à des neuroleptiques de seconde génération et 18 études (regroupant 2 748 patients) comparant entre eux des produits de seconde génération(35).

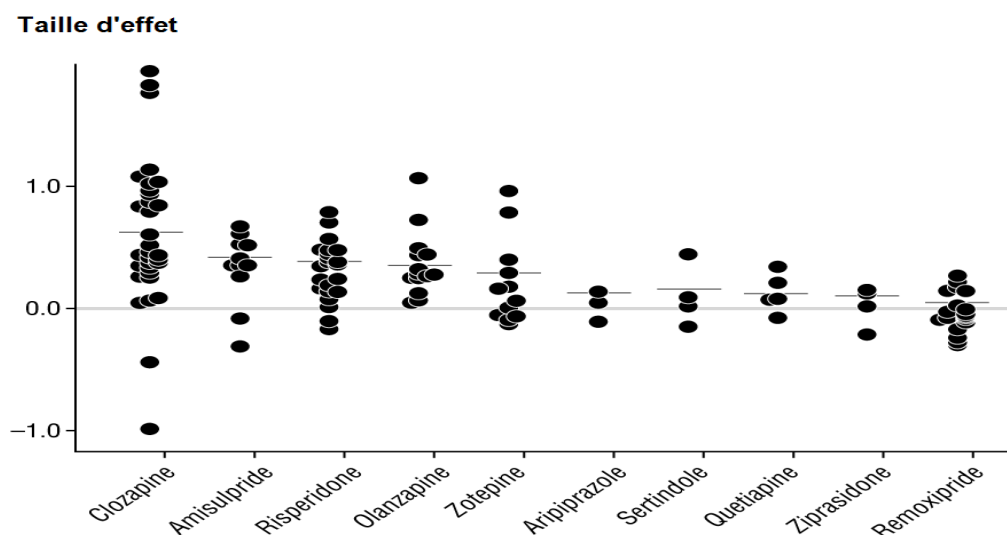


Figure 18: Taille d'effet de chaque étude (points noirs) pour 10 antipsychotiques avec une meilleure efficacité des antipsychotiques de 2ème génération indiquée par les tailles d'effet positives. La taille d'effet moyenne est indiquée par une ligne horizontale (71).

Les résultats obtenus montrent que certains neuroleptiques de seconde génération sont plus efficaces que les neuroleptiques de première génération et que, d'autre part, le groupe des neuroleptiques de seconde génération n'est pas homogène(35).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Tableau 13: Tailles d'effet de 10 antipsychotiques de 2eme génération comparés avec des neuroleptiques de 1ere génération(71).

Agent antipsychotique	N° d'étude (n=124)	Modèle	Taille d'effet	(IC =95%)
Amisulpride	12	F	0.286	(0.16 à 0.41)
Aripiprazole	3	F	-0.003	(-0.39 à 0.38)
Clozapine	31	A	0.494	(0.32 à 0.67)
Olanzapine	14	F	0.211	(0.14 à 0.28)
Quetiapine	5	F	-0.008	(-0.17 à 0.16)
Remoxipride	17	F	-0.089	(-0.20 à 0.02)
Risperidone	22	F	0.252	(0.18 à 0.33)
Sertindole	4	A	0.028	(-0.34 à 0.39)
Ziprasidone	4	F	-0.038	(-0.15 à 0.08)
Zotepine	12	F	0.146	(0.01 à 0.30)
Haloperidol vs placebo	7	NA	0.60	(0.44 à 0.76)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; F, modèle à effet fixe ; A, modèle à effet aléatoire ; NA, non applicable.

La différence d'efficacité en faveur des neuroleptiques de seconde génération a été mise en évidence par le calcul de la taille de l'effet concernant l'amélioration des scores obtenus à la positive and negative syndrome scale (PANSS) ou à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (ou à défaut à la clinical global impression [CGI]) procurée par les neuroleptiques utilisés. La taille de l'effet correspond dans ce cas au score d'amélioration des neuroleptiques de seconde génération moins celui des neuroleptiques de première génération divisés par leurs écarts-types mis en commun.

Elle était de 0,49 pour la clozapine, de 0,29 pour l'amisulpride, de 0,25 pour la rispéridone et de 0,21 pour l'olanzapine, chacune de ces valeurs étant significative. Pour les trois derniers produits, cela correspond à une amélioration d'environ quatre à six points au score de la PANSS ou trois à quatre points à la BPRS. A titre de comparaison, dans les études comparant l'halopéridol au placebo, la taille de l'effet était de 0,60 (soit 12 points de moins à la PANSS ou huit de moins à la BPRS). Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucune différence d'efficacité statistiquement significative entre les neuroleptiques de première génération et l'aripiprazole, la quétiapine, le sertindole et la ziprasidone(35).

Résultat : Certains antipsychotiques de 2eme génération ont une meilleure efficacité par rapport aux neuroleptiques de 1ere génération et, donc, les antipsychotiques de 2eme génération ne sont pas homogènes entre eux (71).

CHAPITRE 2 : THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Par ailleurs, les résultats d'une étude indépendante de l'industrie pharmaceutique sont attendus. Il s'agit d'une étude coordonnée par le National Institute of Mental Health (NIMH) et appelée CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness). Elle comparera en particulier, dans une première phase réalisée en double aveugle, les effets de l'olanzapine, de la quétiapine, de la rispéridone et de la ziprasidone à ceux de la perphénazine(35).

➤ Rapport cout/efficacité

Certains auteurs se sont intéressés au rapport coût/efficacité des neuroleptiques de première et seconde générations. Une étude randomisée en double aveugle a comparé 309 patients traités pendant 1 an par olanzapine (5 à 20 mg/j) ou par halopéridol (même fourchette posologique, mais association à de la benzotriazine à titre prophylactique). Les résultats de cette étude montrent une absence de différence statistique entre ces deux médicaments dans les domaines de l'observance, de l'efficacité sur les symptômes (positifs, négatifs ou totaux), de la tolérance neurologique (ce qui s'explique par l'utilisation systématique d'un correcteur chez les patients sous halopéridol) ou de la qualité de vie globale. À côté de cela, l'olanzapine est mieux tolérée en termes d'akathisie, de dyskinésies tardives, de performances motrices ou mnésiques. En revanche, l'olanzapine entraîne un coût de traitement supérieur et une prise de poids plus importante(35).

➤ Posologie et efficacité

Le bénéfice des neuroleptiques de seconde génération, en termes d'effets extrapyramidaux, a été interprété comme la conséquence du fait que ces médicaments sont le plus souvent comparés à des neuroleptiques de première génération de type incisif (high-potency antipsychotics). Pour pallier cette critique, certaines études ont comparé la tolérance neurologique des neuroleptiques de seconde génération à celle des neuroleptiques de première génération de type sédatif. Une méta-analyse des résultats de 31 de ces études (2 320 patients au total) montre que seule la clozapine est associée de manière franche à une moindre fréquence des effets extrapyramidaux et à une plus grande efficacité que cette catégorie de médicaments. Concernant ces effets, la différence avec l'olanzapine était à la limite de la significativité. Il n'existait que des essais non concluants pour chacun des neuroleptiques suivants : amisulpride, quétiapine et rispéridone et aucune comparaison n'a été recensée au sujet de la ziprasidone, du sertindole et de l'aripiprazole. Cette étude montre également que l'utilisation des neuroleptiques sédatifs à des posologies inférieures à 600 mg/j de chlorpromazine (ou équivalent) n'est pas associée à un risque de symptômes extrapyramidaux supérieur à celui des neuroleptiques de seconde génération. Or, il a été montré que des posologies supérieures à 600 mg/j (et même 375 mg pour certains auteurs) n'entraînent pas de gain d'efficacité. En revanche, cette méta-analyse ne s'est pas avérée en mesure de tenir compte des effets neurovégétatifs causés par ces neuroleptiques, car ils ne sont pas toujours pris en compte dans les essais cliniques(35).

Chapitre III :

USAGES DES
ANTIPSYCHOTIQUES
ATYPIQUES DANS LE
TRAITEMENT DE
LA SCHIZOPHRENIE

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

III. CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

III.1 Recommandations concernant l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie

Le traitement de la schizophrénie répond essentiellement à trois objectifs (35) :

- agir sur les symptômes des patients afin de limiter leur souffrance, leur dangerosité potentielle (risque de suicide fréquent, risque d'hétéroagressivité non négligeable) et une évolution régressive ;
- améliorer leur qualité de vie en leur permettant la meilleure insertion sociale et professionnelle possible ;
- ne pas leur nuire par les effets indésirables des médicaments qui leur sont délivrés.

L'American Psychiatric Association (APA) recommande (35) :

- d'initier le traitement pharmacologique le plus tôt possible, en prenant garde néanmoins de ne pas gêner la détermination du diagnostic.

- Les bénéfices et les risques du traitement doivent être exposés au patient, dès que son état le permet.

-Le choix du neuroleptique repose sur :

- les effets thérapeutiques et indésirables des neuroleptiques précédemment pris par le patient.

- les préférences du patient à ce sujet.

- la présence d'une affection associée contre-indiquant tel ou tel neuroleptique.

- le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits au patient.

-L'usage des neuroleptiques de seconde génération, du fait de leur meilleure tolérance neurologique, est recommandé en première intention dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie, sauf pour les patients ayant été traités antérieurement avec succès par des neuroleptiques de première génération ou préférant ces médicaments.

-Le choix d'un neuroleptique de seconde génération par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf pour la clozapine qui doit être réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à deux neuroleptiques ou ayant des idées ou un comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements), mais par le profil d'effets indésirables de chacun de ces médicaments.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Un patient ayant des antécédents d'effets extrapyramidaux ne devra pas être traité par de la rispéridone à forte dose. Ce même médicament n'est pas recommandé en cas d'antécédent d'hyperprolactinémie. En cas d'antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie, il faut avoir recours à l'aripiprazole ou à la ziprasidone.

-Le choix du neuroleptique dépend également de l'efficacité des neuroleptiques pris antérieurement lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode.

- Les formes d'action prolongée doivent être réservées aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration.

-Un certain nombre de facteurs prédictifs d'une réponse favorable au traitement neuroleptique ont été identifiés :

- la précocité de la mise en route du traitement,
- l'absence de symptômes négatifs,
- l'âge de début plus tardif,
- le sexe féminin.

-Il est recommandé d'utiliser une posologie qui soit efficace tout en faisant courir un risque limité d'effets indésirables (pour revue des fourchettes de posologie). En effet, ceux-ci sont susceptibles de diminuer l'observance à long terme lorsqu'ils sont mal vécus par le patient. Les «méga-doses » de neuroleptiques ne doivent plus être utilisées.

-La surveillance régulière de l'état clinique du patient pendant 2 à 4 semaines limite le risque que des effets indésirables qui gênent le patient puissent s'installer. Pendant 4 à 6 semaines, il faut résister à la tentation d'augmenter la posologie d'un patient répondant lentement au traitement ou celle de changer de molécule. L'amélioration peut d'ailleurs se prolonger au-delà de 6 mois.

-En cas d'absence de réponse, il faut rechercher une mauvaise observance, une métabolisation excessive ou une mauvaise absorption digestive du neuroleptique.

-Certaines classes médicamenteuses peuvent être associées aux neuroleptiques pendant le traitement de la phase aiguë, en prenant garde aux interactions médicamenteuses (pouvant impliquer le cytochrome P450). Les benzodiazépines sont indiquées pour traiter un épisode catatonique, une agitation ou une anxiété, en attendant que le neuroleptique ait le temps d'exercer toute son action. Les antidépresseurs ne sont pas recommandés au cours des phases aiguës de psychose. En effet, les symptômes dépressifs présents lors des phases aiguës sont améliorés par les traitements neuroleptiques. Les doses quotidiennes prescrites lors des phases aiguës de psychose seront de 10 à 30 mg/j pour l'aripiprazole, de 10 à 20 mg/j pour l'olanzapine, de 300 à 750 mg/j pour la quétiapine, de 2 à 8 mg/j pour la rispéridone, de 120 à 160 mg/j pour la ziprasidone.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Des recommandations spécifiques ont été établies pour les premiers épisodes psychotiques. La clozapine ne doit pas être utilisée chez ces sujets en première intention. Les doses de neuroleptiques utilisées seront réduites de moitié environ, en ce qui concerne la fourchette maximale recommandée. Gaebel et al considèrent qu'une interruption progressive du traitement neuroleptique peut être envisagée chez des patients qui sont en rémission, coopérants, avec un bon étayage familial à l'issue de 2 années de traitement neuroleptique au décours d'un premier épisode psychotique. Le traitement neuroleptique sera repris rapidement sans attendre une rechute complète si des prodromes de rechute apparaissent. Des études complémentaires sont nécessaires afin de s'assurer de l'absence de conséquences à long terme de cette stratégie qui n'avait pas apporté de résultats convaincants chez les patients ayant déjà rechuté à plusieurs reprises. Cette stratégie de traitement intermittent avait même été accusée de favoriser à long terme l'apparition de dyskinésies tardives. Lehman et al ne recommandent pas l'usage d'un traitement intermittent dans l'état actuel de nos connaissances, sauf si le traitement neuroleptique est très mal toléré par le patient (35).

Le traitement de la phase de stabilisation repose sur la poursuite pendant au moins 1 an du neuroleptique qui a été utilisé à la phase aiguë, associée à une surveillance. Il n'est pas recommandé de l'interrompre, ni même de diminuer sa posologie en ce qui concerne les neuroleptiques de seconde génération, car cela exposerait le patient à une rechute (35).

En ce qui concerne le traitement d'entretien, ces recommandations invitent à utiliser un neuroleptique au long cours chez tout patient ayant déjà présenté de multiples épisodes ou deux épisodes sur une période de 5 ans. Il n'existe en effet aucun critère fiable permettant de prédire si un patient qui interrompt son traitement va rechuter ou non. Néanmoins, il a été mis en évidence que les patients schizophrènes (ou les patients souffrant d'un trouble psychotique chronique en général) ont un taux de rechutes très élevé (de l'ordre de 90 % dans les 2 ans en l'absence de traitement). La poursuite du neuroleptique pendant une durée indéterminée a pour objectif d'éviter que les symptômes ne réapparaissent ou ne s'aggravent et elle réduit significativement le taux de rechutes. Si une décision d'interruption du traitement était toutefois prise, il serait souhaitable qu'elle ait lieu après 1 an de rémission complète ou de réponse optimale au traitement et qu'elle se fasse sous surveillance médicale. Il faut enfin s'assurer que le patient (ou son entourage) a appris à repérer les signes précurseurs d'une rechute. En dehors des cas de schizophrénie résistante pour lesquels elle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, l'utilisation de la clozapine a également été suggérée chez des patients qui ont présenté un syndrome malin ou des dyskinésies tardives avec d'autres molécules et pour lesquels l'indication d'un traitement neuroleptique est impérative. La question de la posologie à utiliser durant cette phase n'a pas été définitivement tranchée (35).

Les neuroleptiques de seconde génération sont utilisés bien en dessous du seuil extrapyramidal. Avec ces médicaments, la question de la posologie à utiliser doit s'inscrire dans la recherche d'un compromis entre la limitation de leurs effets indésirables et un risque de rechute ou d'aggravation des symptômes liée à une baisse trop importante du traitement (35).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

III.2 Choix posologiques

Davis et Chen ont publié à partir d'une analyse des études contrôlées comparant l'efficacité des neuroleptiques à différentes doses versus placebo dans le traitement de la schizophrénie et des troubles schizo-affectifs, une estimation des courbes de dose réponse ainsi que la dose maximale efficace par produit (dose nécessaire pour obtenir une réponse clinique complète) lorsque les données disponibles le permettaient (35).

En ce qui concerne les neuroleptiques de seconde génération, les fourchettes optimales de posologie sont les suivantes : (35)

- Risperidone (4 à 6 mg/j) (25 à 50 mg 15/j pour la forme retard) ;
- Quétiapine (150 à 750 mg/j) ;
- Aripiprazole (complètement efficace à 10 mg/j) ;
- Amisulpride (son effet bipolaire non reconnu par les Américains complique l'interprétation des
- Olanzapine (la dose maximale efficace pourrait dépasser 16 mg/j) ;
- Clozapine (au moins 400 mg/j).

Dans le traitement des premiers épisodes psychotiques, des doses maximales de rispéridone de 3 à 4 mg/j sont recommandées (35).

En ce qui concerne le traitement de maintenance, Davis et Chen ne retrouvent pas d'arguments en faveur de l'utilisation de doses moindres de neuroleptiques. En outre, lorsque la dose est diminuée de plus de 50 % par rapport à la dose initialement prescrite, le risque de rechute s'accroît nettement (35).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

- Surveillance d'un traitement par neuroleptiques

Tableau 14:récapitulatif de la surveillance d'un traitement par neuroleptiques(35)

Points à surveiller	À l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
Constantes vitales	Fréquence cardiaque ,pression artérielle et température lors des premiers jours du traitement	Mesure des mêmes constantes lors des changements de posologie.
Signes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien)	Evaluation clinique avant le début du traitement	Evaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation.
Signes extrapyramidaux tardifs	Evaluation Clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement	Evaluation Clinique annuelle
Poids	Mesure du poids et de la taille et calcul de l'IMC= $\text{poids}(\text{kg})/(\text{taille}[\text{m}])^2$	Calcul de l'IMC au moins 2 fois par an
Diabète	Glycémie et recherché de facteur de risqué de diabète	Glycémie 4 mois après le début du traitement , puis une fois par an (hémoglobine glycosylée si besoin)
Hyperlipidémie	Cholestérolémie (totale ,HDL et LDL) et triglycéridémie	Cholestérolémie (totale ,HDL et LDL) et triglycéridémie une fois par an
Surveillance hépatique, rénale et hématologique	Dosage des transaminases ,de la créatininémie, ionogramme et numération-formule sanguine	Dosage des transaminases et de la créatininémie une fois par an Numération- formule sanguine une fois par an, sauf pour les patients sous clozapine, ionogramme si besoin
Grossesse	Recherche de b-hCG chez les femmes en âge de procréer	S'assurer de la mise en oeuvre d'une contraception efficace
Conduction cardiaque	Mesure du QT sur l'ECG surtout si NL à risque ou si ATCD personnels ou familiaux cardiaques	

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Hyperprolactinémie	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire
Cataracte	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire Examen ophtalmologique annuel chez les patients de plus de 40ans, en particulier lorsqu'ils sont traités par un neuroleptique à risque oculaire
Effets anticholinergiques	Rechercher glaucome à angle fermé ou adénome de la prostate	Surveillance dentaire, rechercher constipation, sécheresse oculaire, troubles mictionnels
Effets dermatologiques		Eviter exposition solaire directe. Crème solaire d'indice >20

IMC : indice de masse corporelle ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; ATCD : antécédents ; b-hCG : b-human chorionic gonadotrophin ; ECG : électrocardiogramme ; NL : neuroleptique.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE

III.3 Prise en charge intra-hospitalière de la schizophrénie débutante par les antipsychotiques atypiques

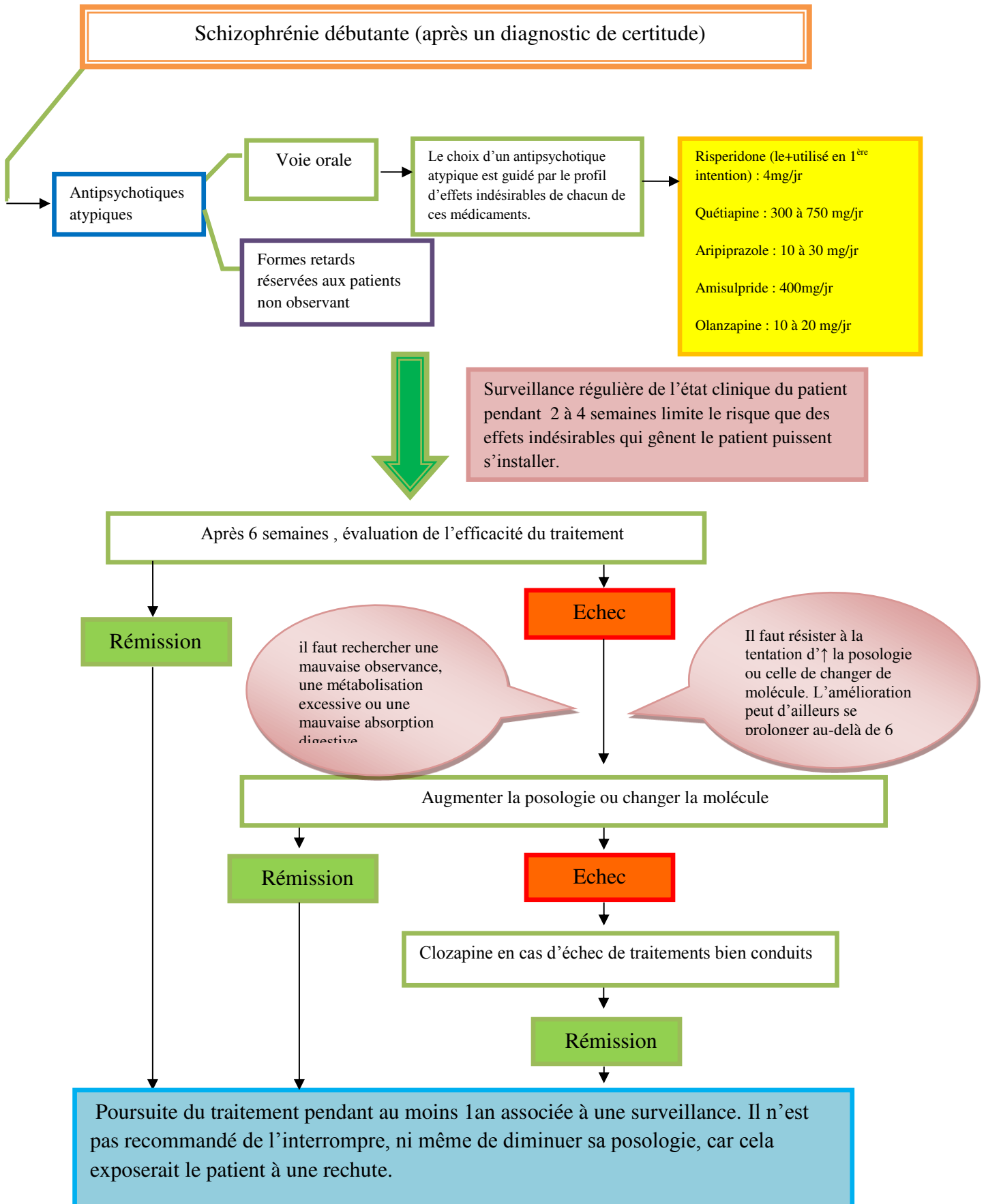


Figure 19:Schéma représentant la prise en charge intra-hospitalière de la schizophrénie débutante par les antipsychotiques atypiques (35)

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

III.4 Prise en charge extrahospitalière de la schizophrénie :

La prise en charge vise la diminution des symptômes et la préservation de la meilleure qualité de vie possible. Elle doit prendre en compte les symptômes, l'insertion sociale, familiale et affective.

Elle comporte 3 volets : biologique, psychothérapie et social. Le traitement médicamenteux en représente l'élément central(69).



Figure 20: Les trois volets de prise en charge extra-hospitalière des antipsychotiques atypiques

III.4.1 *Traitements biologiques*

- Traitement médicamenteux :

-Psychotropes : les premiers neuroleptiques ont révolutionné le pronostic de la maladie. Les neuroleptiques dits de seconde génération (risperidone, olanzapine, aripiprazole, amisulpride, quétiapine) ont une efficacité égale sur les symptômes dits positifs et probablement supérieure sur les symptômes dits négatifs, avec moins d'effets neurologiques (de type parkinsonien) et cognitifs mais parfois davantage de conséquences sur la prise de poids. Aujourd'hui, ces produits sont prescrits en première intention.

Les neuroleptiques classiques sont parfois maintenues chez des personnes bien stabilisées ou initiés dans certaines situations liées à l'histoire thérapeutique. Ces médicaments dits suspensifs atténuent les symptômes de la maladie, mais celle-ci peut toujours évoluer.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Des formes buvables, oro-disposables, injectables, ou d'action prolongée (injection toutes les 4 à 6 semaines) peuvent améliorer le confort du patient et l'observance.

Le traitement doit être administré dès que possible, pris en continu, à la posologie minimale efficace et en monothérapie (un seul produit à la fois) chaque fois que cela est possible.

D'autres médicaments peuvent être prescrits, par exemple :

-Régulateurs de l'humeur (sels de lithium, carbamazépine, sels de l'acide valproïque dans les formes dysthymiques ou dits résistants).

-Benzodiazépines (anxiolytiques, efficaces dans les formes catatoniques) ;

-Antidépresseurs, si symptômes dépressifs ;

-Correcteurs des effets indésirables des antipsychotiques (69).

• Autres techniques :

-Electro-convulsivothérapie (ECT) : réservée à certaines situations où les médicaments ne sont pas suffisamment efficaces (formes catatoniques et formes résistants) ou contre-indiqués (syndrome malin, mauvaise tolérance).

Cure de plusieurs séances espacées dans le temps, sous brève anesthésie et curarisation (réduit le risque de complications en limitant l'intensité des contractions musculaires).

-RTMS (stimulation magnétique trans-crânienne répétée) : Technique récente moins contraignante que l'ECT. L'activité électrique du cerveau est modifiée par des champs magnétiques brefs et intenses délivrés par un appareil positionné à la surface du crâne. Technique non invasive, non douloureuse, ne nécessitant pas d'anesthésie et ayant peu d'effets indésirables. Elle semble efficace sur les hallucinations.

Ses résultats doivent être confirmés par de nouveaux travaux de recherche(69).

Des cycles de formations, encadrés par le département universitaire de psychiatrie de Caen, ont été réalisés en 2017 dans le but d'introduire ces nouvelles techniques de soins en Algérie (68).

III.4.2 *Psychothérapies :*

Permettent de modifier la perception, la compréhension et la gestion des symptômes. Doivent toujours s'associer au suivi psychiatrique et au traitement médicamenteux ; n'en sont jamais une alternative.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

- Thérapie de soutien : permet au patient d'avoir avec son psychiatre traitant, ou un thérapeute travaillant en lien avec ce dernier, des échanges sur son quotidien, sa maladie et ses conséquences, afin de mieux cerner les difficultés et trouver des solutions.
- Thérapies comportementales et cognitives : aident à réduire les symptômes, en particulier délirants, et peuvent améliorer la régulation des émotions, la gestion du traitement et de la vie quotidienne. L'entraînement aux habiletés sociales vise à améliorer la communication avec les soignants ou les proches.
- Remédiation cognitive : individuelle ou en groupe, permet d'améliorer les troubles cognitifs. Exercices réalisés avec un professionnel à partir de différents supports (planches avec des mots, images, films, souvent à l'aide d'un ordinateur).
- Psychoéducation : organisée par des psychiatres, psychologues et infirmiers, avec la participation de travailleurs sociaux, pharmaciens, diététiciens... En groupe le plus souvent, aident patients et proches à comprendre causes, symptômes, traitement et effets sur l'entourage de la maladie. Le groupe permet un partage du vécu émotionnel et une entraide utile à la résolution des problèmes. Cette approche a montré son efficacité, notamment sur le nombre de rechutes.
- Thérapies familiales : parfois nécessaires pour résoudre les conflits que le système familial ne peut plus gérer. Les thérapeutes ne cherchent pas à culpabiliser les proches, mais à les aider à devenir des partenaires des soins (69).

III.4.3 *Mesures sociales thérapeutiques :*

Nécessaires pour maintenir ou rétablir l'insertion sociale et l'autonomie et améliorer la qualité de vie.

Si certaines personnes atteintes de schizophrénie sont parfaitement autonomes ou peu gênés, d'autres peuvent avoir besoin d'aide (droits sociaux, ressources, travail, logement...). Les possibilités d'accès ou de maintien d'une activité professionnelle sont évaluées avec l'équipe soignante (seules 20 à 30% des personnes atteintes de schizophrénie travaillent en milieu ordinaire).

La grande majorité des personnes sortis de l'hôpital, la famille ne pouvant pas l'assumer, ces malades abandonnent leur traitement, rechutent et se trouvent dans la voie publique, d'où la nécessité de créer des structures intermédiaires (service d'accompagnement à la vie sociale, service d'accompagnement médicosocial pour adulte handicapé...) pour prendre le relais de l'hôpital et assurer l'accompagnement du malade et de sa famille dans le processus de resocialisation.

Dans certains cas, il est nécessaire de solliciter une mesure de protection juridique (curatelle, tutelle ou sauvegarde de justice) (69).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE



Figure 21: Points de la prise en charge extra-hospitalière des antipsychotiques atypiques selon psycom.org

III.4.4 Comment gérer les crises ?

L'aggravation des symptômes (replis sur soi, réapparition d'idées bizarres ou délirantes, perceptions étranges, troubles du comportement avec agressivité ou violence) nécessite une prise en charge rapide. Si possible, consultation du psychiatre ou de l'équipe de soins habituels, éventuellement leur intervention à domicile ou encore consultation dans un service d'urgences.

Une hospitalisation peut être indispensable pour protéger la personne et/ou son entourage (69).

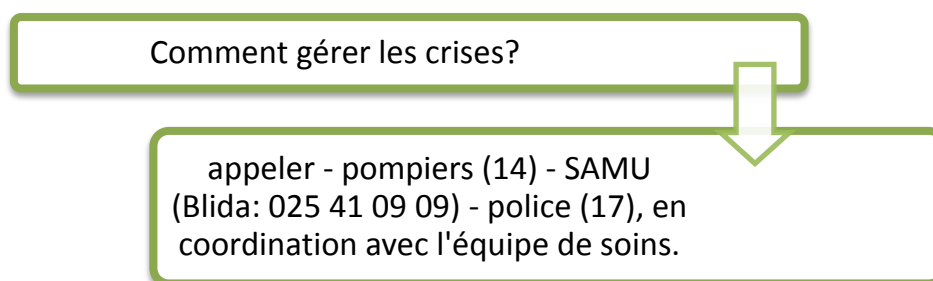


Figure 22: La gestion des crises de la schizophrénie

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Parfois, l'état de crise nécessite une intervention des pompiers (14), du SAMU (Blida : 025 41 09 09) ou de la police (17), en coordination avec l'équipe de soins chaque fois que c'est possible.

III.5 Effets indésirables des neuroleptiques et prise en charge

Le passage de la première à la seconde génération des neuroleptiques a relégué au second plan, dans la plupart des cas et sous réserve d'utiliser des doses modérées, les effets indésirables neurologiques que Delay et Deniker avaient inscrits dans la définition du terme neuroleptique. Cela a permis d'augmenter le confort lié à la prise de tels médicaments. Parallèlement, les effets métaboliques de ces médicaments sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. En effet, les neuroleptiques dérivés des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des effets indésirables métaboliques. Le rapport bénéfice/risque de ces neuroleptiques doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, afin de prévenir d'éventuelles complications (35).

III.5.1 Effets indésirables neurologiques

On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques: les effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien et akathisie), les effets extrapyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) et les crises épileptiques. Ces effets iatrogènes peuvent aggraver d'éventuels troubles moteurs associés à la schizophrénie et préexistants donc à l'instauration du traitement (35).

➤ Effets extrapyramidaux précoces

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigro-striée(35).

Tableau 4:Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques atypiques (35)

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyper-glycémie	Hyper-prolactinémie	Effets anti-cholinergiques	Allongement duQT
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Clozapine	0	0	0	+	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Risperidone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

❖ Dyskinésies aiguës

- Description clinique.

Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique, mais parfois d'autres parties du corps (35).

- Risque de dyskinésies aiguës générées par la prise des neuroleptiques de seconde génération.

Les neuroleptiques de seconde génération génèrent un risque faible de dyskinésies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de dyskinésie aiguë consécutive à la prise de clozapine ou d'olanzapine, quelle que soit la posologie utilisée. Néanmoins, dans une étude italienne de grande ampleur (1 337 patients inclus), environ 1 % des patients traités par olanzapine ou par rispéridone ont présenté des dyskinésies aiguës (l'association de cette dernière substance à des neuroleptiques sédatifs augmentant le risque de dyskinésies aiguës) (35).

- Traitement des dyskinésies aiguës.

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques (35).

❖ Syndrome parkinsonien

- Description clinique.

Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants : une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des actions, une rareté des mouvements, une amimie, une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement de 4-8 Hz (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes : il se manifeste au repos mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs ; enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalpebral (35).

- Fréquence du syndrome parkinsonien sous neuroleptiques de seconde génération.

L'olanzapine à doses modérées et la clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2 % en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anticholinergique propre.

La rispéridone (à moins de 6 mg/j) et l'amisulpride (à moins de 400 mg/j) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. Ces produits en induisent moins que les neuroleptiques de première génération (et en particulier que l'halopéridol), mais plus que l'olanzapine. Pour une posologie moyenne de 4,7 mg/j, environ 17 % des patients sous rispéridone présentent

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

un syndrome parkinsonien. Enfin, l'aripiprazole semble très bien toléré de ce point de vue, avec une prévalence du syndrome parkinsonien proche de celle que procure le placebo. La même constatation semble vraie pour le sertindole. En ce qui concerne la ziprasidone, sa tolérance est comparable à celle de l'olanzapine (35).

- Traitement du syndrome parkinsonien.

Le syndrome parkinsonien des neuroleptiques nécessite le recours aux anticholinergiques quand une diminution posologique n'est pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie (35).

❖ Akathisie

- Description clinique.

L'akathisie est l'incapacité de garder une position

Fréquence de l'akathisie chez les patients sous neuroleptiques de seconde génération.

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les neuroleptiques de seconde génération, mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés. Elle est très peu présente chez les patients traités par clozapine, olanzapine ou amisulpride. Une étude comparant sa prévalence chez 103 patients la retrouve chez environ 7 % des patients traités par clozapine, 17 % des patients traités par rispéridone contre 24 % des patients traités par neuroleptiques de première génération. Chez les patients traités par olanzapine (2,5 à 17,5 mg/j), elle est deux fois moins fréquente que chez les patients traités par halopéridol (10 à 20 mg/j). Enfin, elle est aussi fréquente chez les patients traités par aripiprazole que chez ceux qui le sont par neuroleptiques de première génération et elle fait partie des principaux effets indésirables associés à ce produit, avec l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation (35).

- Traitement de l'akathisie.

Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. Face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement de neuroleptiques, soit à l'utilisation de β -bloquants (propranolol ou Avlocardyl®, à la posologie de 40 à 120 mg/j, en prenant garde aux contre-indications que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud) (35).

➤ *Effets extrapyramidaux tardifs*

❖ Dyskinésies tardives

- Description clinique.

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face ou, plus rarement, le tronc et les

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

members. Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits. Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission. Elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels. Les patients se plaignent peu de ce trouble qui est pourtant disgracieux et pénible.

Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par neuroleptique d'une durée d'au moins 3 mois (ou 1 mois chez la personne âgée, selon le diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)-4), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu. Le risque augmente progressivement au cours des 5 premières années de traitement, après quoi il se stabilise. Un patient n'ayant pas développé de dyskinésies tardives durant les 5 premières années présente un risque plus faible durant la période de 5 ans qui suit et un risque encore plus faible pendant la période de 5 ans ultérieure (35).

- Mécanisme de production des dyskinésies tardives.

Il implique une sensibilisation (up-regulation) des récepteurs de type D2 dopaminergiques. L'utilisation prolongée des neuroleptiques est associée à une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du striatum (35).

- Fréquence des dyskinésies tardives chez les sujets sains et chez des sujets traités par des neuroleptiques seconde génération.

Selon une revue de littérature récemment réalisée par Kane et al, le risque de dyskinésie tardive serait 5 à 10 fois plus faible avec les neuroleptiques de seconde génération. En effet, les études montrent que l'incidence des dyskinésies tardives sur 1 an de traitement est de 0 à 1 % pour l'olanzapine, de 0,3 à 5 % pour la rispéridone, de 0,7 % pour la quétiapine, de 1,5 % pour l'amisulpride et de 6,8 % pour la ziprasidone, contre 4,1 à 30 % pour l'halopéridol (35).

- Traitement des dyskinésies tardives.

Il n'existe aucun traitement curatif des dyskinésies tardives. Elles peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des neuroleptiques. Dans certains cas, elles persistent de manière irréversible surtout lorsque le sujet est âgé. Dans d'autres cas, le tableau clinique ne permet pas l'arrêt total des neuroleptiques. La seule stratégie possible consiste alors à arrêter le neuroleptique causal et à lui substituer un atypique, potentiellement moins pourvoyeur de cet effet indésirable (35).

❖ Épilepsie

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Parmi les neuroleptiques de seconde génération, seule la clozapine est associée à un risque important, la rispéridone étant associée à un risque faible. Des cas de crises d'épilepsie ont été rapportés lors de l'association de deux neuroleptiques de seconde génération (dont un patient traité par olanzapine à 15 mg/j ayant bénéficié d'une prise de 100 mg de quétiapine).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Plusieurs cas concernent des patients ayant des antécédents épileptiques dont les crises se sont aggravées sous olanzapine. Le risque épileptogène de l'olanzapine a été évalué à 0,88 % et celui de la quétiapine à 0,75 %. Aucune donnée clinique n'est encore disponible au sujet de l'aripiprazole (35).

❖ Céphalées

Cet effet indésirable est parfois associé à l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. Il est rare avec l'olanzapine et la rispéridone et fréquent avec l'aripiprazole et la quétiapine (35).

❖ Accidents vasculaires cérébraux

Des études contrôlées se sont avérées en faveur de l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez les sujets âgés (35).

III.5.2 *Effets indésirables métaboliques et endocriniens*

❖ Prise de poids

Elle est retrouvée avec de nombreux neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de seconde génération. La prise de poids débute généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après 1 an. Cet effet indésirable est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique. En effet, l'obésité, que l'on définit par un IMC : poids (kg)/(taille [m])² supérieur à 30, favorise, outre l'apparition de complications ostéoarticulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) et d'hyperlipidémies (35).

• **Prévention et prise en charge de l'obésité liée aux neuroleptiques**

Au total, ces données montrent qu'une prise de poids sous neuroleptique n'est pas l'apanage des médicaments de seconde génération. Toutefois, d'importantes différences existent entre les différents neuroleptiques et deux produits de seconde génération sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine: la clozapine et l'olanzapine. De ce fait, leur prescription doit faire l'objet d'une évaluation soignée des bénéfices et des risques encourus. Les patients qui reçoivent l'un de ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de leur poids (35).

❖ *Diabète*

Plusieurs stratégies thérapeutiques permettent de limiter la prise de poids sous neuroleptiques. Outre le choix du neuroleptique dont il vient d'être question, il faut adapter le régime alimentaire du patient (ration normo-ou hypocalorique équilibrée) et l'inciter à pratiquer une activité physique régulière. L'APA recommande d'instaurer une prise en charge

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

nutritionnelle ou médicamenteuse associée à une surveillance accrue du poids, voire un changement de neuroleptique, lorsque l'IMC augmente de plus d'une unité à partir d'un IMC à 18,5. Des études ont montré que la substitution de l'olanzapine par la ziprasidone entraîne une perte de poids significative et que la substitution de la rispéridone par la ziprasidone apporte des résultats encourageants.

Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et éventuellement de quétiapine.

En cas de développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète sous traitement par l'un de ces neuroleptiques, il faut lui en substituer un autre ou tenter d'utiliser la posologie minimale efficace si la substitution n'est pas possible (cette dernière mesure n'étant pas toujours couronnée de succès). Chez des patients ayant une psychose résistante, le recours à la clozapine peut en effet s'avérer indispensable. Dans ce cas, en présence d'un hyperinsulinisme, il faut instaurer une surveillance rapprochée de cette variable, du poids, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée; en présence d'un diabète, il faut employer des antidiabétiques oraux ou de l'insuline(35).

❖ *Dyslipidémies*

Tous les patients schizophrènes doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires: quantification de leur consommation tabagique, recherche d'antécédents cardiovasculaires familiaux et personnels, pesée, mesure du tour de taille (le risque étant augmenté en cas de tour de taille supérieur à 90cm, quel que soit le sexe), mesure de la pression artérielle, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie totale, low density lipoprotein (LDL) et high density lipoprotein (HDL).

Une fois le traitement instauré, il faut effectuer une surveillance annuelle avec les neuroleptiques associés à un faible risque lipidogène (rispéridone, aripiprazole et ziprasidone), sauf si le bilan lipidique initial était perturbé. La surveillance doit être trimestrielle avec les médicaments à fort potentiel lipidogène qui sont la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine.

Si un trouble lipidique apparaît sous traitement, le neuroleptique doit être changé ou éventuellement diminué si sa substitution n'est pas possible. En cas de nécessité, il faut recourir aux traitements hypolipémiants(35).

❖ *Effets endocriniens*

Les neuroleptiques stimulent la libération de prolactine, de melanocyte-stimulating hormone (MSH) (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique (ADH), alors qu'ils inhibent la sécrétion d'adrenocorticotrophic hormone (ACTH), de growth hormone (GH), de thyroid stimulating hormone (TSH), de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH)(35).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

- *Hyperprolactinémie*

La libération de prolactine est puissamment inhibée par la dopamine (via les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires). Les neuroleptiques peuvent ainsi induire une hyperprolactinémie (qui reste en général inférieure à la valeur de 100 ng/ml). Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée (même si celle-ci résulterait plutôt des effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la FSH et la LH). Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement, du type de neuroleptique (cet effet est plus fréquemment observé avec la rispéridone, ou encore l'amisulpride)(35).

Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée.

Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépendrait du ratio androgènes/œstrogènes.

III.5.3 *Effets indésirables psychiques et cognitifs*

- ❖ *Effets indésirables psychiques*

Des symptômes de l'ordre de l'apathie, de l'asthénie, du découragement, mais aussi parfois d'une tension interne ont été décrits lors de l'utilisation de neuroleptiques incisifs (comme l'halopéridol) ou sédatifs (comme la chlorpromazine). Contrairement aux neuroleptiques de première génération, les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.

Un quart des patients prenant de l'aripiprazole se plaignent d'anxiété (ce chiffre étant très proche de celui qui est obtenu lors de l'utilisation d'un placebo).(35)

- ❖ *Effets cognitifs*

Les effets des neuroleptiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. La schizophrénie, en particulier, est associée à une altération significative des performances dans ce domaine. Or, le handicap socioprofessionnel des patients schizophrènes est beaucoup plus lié à cette altération (et aux symptômes négatifs auxquelles elle est associée) qu'à l'importance des symptômes positifs. Il est donc très important de déterminer si un neuroleptique donné a un effet bénéfique ou délétère sur les performances neurocognitives de ces patients.

En pratique courante, pour un patient donné, il est nécessaire de prendre en compte cette dimension, par exemple en réalisant une évaluation neuropsychologique sommaire avant la mise en route d'un traitement, puis de manière semestrielle ou annuelle. Cette évaluation donnant des indications précieuses quant à la capacité du sujet à affronter des problèmes quotidiens, il est nécessaire d'en tenir compte dans l'adaptation du traitement(35).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

III.5.4 *Effets indésirables neurovégétatifs*

❖ Effets anti-cholinergiques

Tableau 5:récapitulatif des effets anti-cholinergiques centraux et périphériques(35)

Effets anti-cholinergiques centraux	Effets anti-cholinergiques périphériques
<ul style="list-style-type: none">• Confusions• Modifications de l'humeur• Troubles mnésiques et attentionnels• Tachycardie	<ul style="list-style-type: none">• Sécheresse buccale• Mydriase• Troubles de l'accommodation• Glaucome• Troubles de déglutition• Ralentissement de la vidange gastrique• Nausées, vomissements• Troubles de miction• Constipation

❖ Effets antagonistes du système adrénergique

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs α -1 sont les suivants : sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un neuroleptique pour les récepteurs- α -1), palpitations et parfois sialorrhée (ce dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- α -1 et anti- α -2 de ce médicament qui s'opposent à ses effets anticholinergiques).(35)

III.5.5 *Syndrome malin des neuroleptiques*

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Le premier cas a été décrit par Delay et Deniker dès 1961.

L'incidence est faible (cet effet indésirable touche de 0,02 à 2,5 % des sujets traités par des neuroleptiques).

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Fréquence : rare (0,5%) -Evolution fatale dans 20 % des cas -Favorisé : adulte jeune

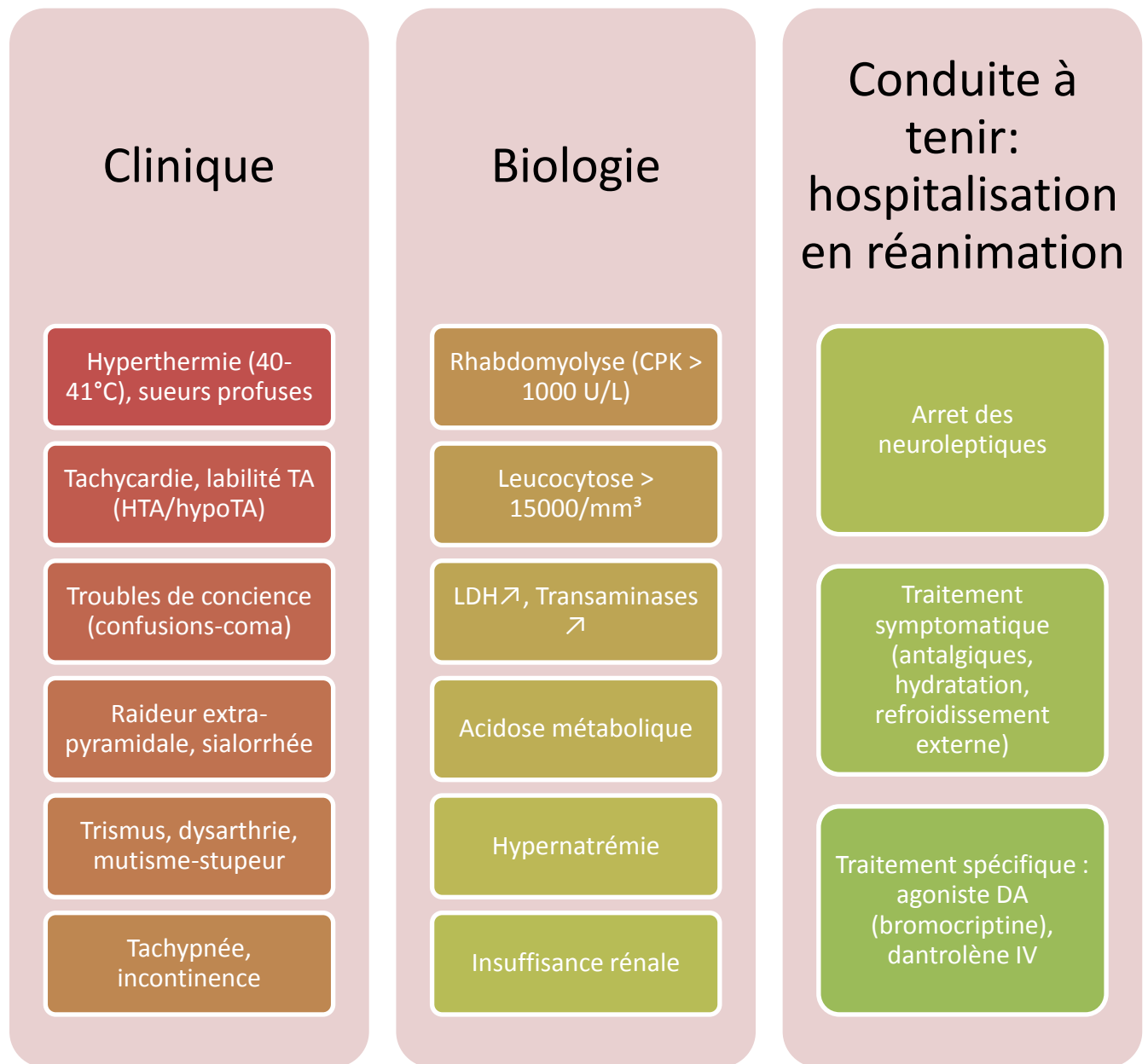


Figure 23:Syndrome malin des neuroleptiques

Les 3 critères majeurs pour le diagnostic :

- rigidité musculaire
- élévation des créatinines phosphokinases (CPK)
- Hyperthermie (supérieure a 38,5°C)

En adition avec :

- Dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnées, pression

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

artérielle variable)

- Troubles de consciences
- Hyperleucocytose souvent associée
- Déshydratation

En l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20 % de mortalité).

Les facteurs de risque sont :

- le sexe masculin
- la jeunesse (moins de 40 ans)
- la présence d'un trouble bipolaire
- l'administration parentérale de neuroleptique
- le début du traitement
- l'existence d'un trouble cérébral organique
- l'usage d'autres psychotropes en association

Le diagnostic différentiel avec une symptomatologie extrapyramidale importante, une infection, un coup de chaleur, une hémorragie méningée ou une catatonie létale peut être difficile. Cependant, l'interruption du traitement neuroleptique en urgence s'impose au moindre doute ainsi que l'hospitalisation.(35).

Tableau 6 : Conduite à tenir lors d'un syndrome malin due aux antipsychotiques(35)

Effets	Correction
<ul style="list-style-type: none">- troubles neurovégétatifs- déshydratation- hyperthermie supérieure à 38,5 °C- troubles de conscience	<ul style="list-style-type: none">- Réanimation- Maintien des fonctions vitales- Antipyrétiques <p>traitement agoniste dopaminergique par la bromocriptine (maximum 60 mg/j per os) ou par dantrolène (par voie intraveineuse 2 à 10 mg/kg/j ou per os 200 mg/j)</p>

Le traitement réduirait de moitié la mortalité. La cause la plus probable du SMN serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux.

A distance du SMN, la réintroduction d'un traitement neuroleptique demeure problématique (le risque de récurrence est estimé à 50 %). L'administration prophylactique de bromocriptine pourrait diminuer le risque.

La clozapine serait moins souvent associée au risque de SMN et pourrait représenter une

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

alternative thérapeutique intéressante. Le dépistage précoce du SMN chez tout sujet traité par des neuroleptiques doit demeurer une préoccupation constante du clinicien(35).

III.5.6 *Effets indésirables cardiaques*

Les neuroleptiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite(35).

Les antécédents cardiovasculaires familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope) doivent être recherchés systématiquement avant la prescription d'un neuroleptique allongeant le QT.

Le risque de morbidité cardiovasculaire est accru chez le sujet schizophrène, indépendamment de la prescription de neuroleptiques (risque multiplié par 2,5 environ)

III.5.7 *Effets indésirables divers*

❖ Effets hématologiques

L'effet hématologique le plus sévère est l'agranulocytose observée chez 0,4 % (jusqu'à 1 % par an) des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération-formule sanguine (NFS) (35).

L'agranulocytose provoquée par la clozapine est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une prise en charge médicale spécifique.

La prescription de clozapine nécessite la réalisation d'une NFS dans les 10 jours qui précèdent l'instauration du traitement(35).

❖ Effets digestifs, hépatiques et biliaires

Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de la clozapine et l'olanzapine. Elle disparaît habituellement malgré la poursuite du traitement.

L'utilisation de l'aripiprazole est parfois associée à des nausées ou à des vomissements, en lien avec son action agoniste sur les récepteurs 5HT1A(35).

❖ Effets respiratoires

Aux doses thérapeutiques, le risque de dépression respiratoire est très faible. Des dystonies ou des dyskinésies peuvent affecter les muscles respiratoires

❖ Effets dermatologiques

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

Différentes lésions cutanées ont été rapportées sous aripiprazole : prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, acné, éruptions maculeuses, alopécie, psoriasis, etc.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Des réactions cutanées sévères sont plus rarement observées avec la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, la ziprasidone, la quétiapine ou encore la chlorpromazine(35).

❖ Syndrome de sevrage

Des symptômes de sevrage associant des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité, une anxiété ont été décrits dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement neuroleptique. Ces symptômes sont surtout observés avec les neuroleptiques à fort potentiel anticholinergique (clozapine, olanzapine par exemple) ou lorsque les correcteurs anticholinergiques associés sont interrompus brutalement(35).

❖ Tératogénicité

La plupart des neuroleptiques traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le fœtus ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse.

.La plupart des neuroleptiques sont présents dans le lait maternel. Cette observation doit inciter à la prudence lors de la prescription de neuroleptiques chez la femme qui allaite. La clozapine doit en particulier être évitée en raison du risque d'agranulocytose et de sédation chez le nourrisson.(35).

III.6 Quelques intoxications aux antipsychotiques atypiques

Tableau 7 : Intoxications aux antipsychotiques atypiques (61)

Médicaments	Dose ingérée	Signes observés	Prise en charge
Risperidone	100 à 270mg (chez l'adulte)	-Somnolence ou agitation. -Tremblements et signes extrapyramidaux. -Tachycardie et hypotension. -Dans un cas ont été décrits un allongement de l'espace QT et un élargissement des complexes QRS.	Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre indications. -en cas de manifestations extrapyramidales sévères, un traitement anticholinergique peut être indiqué.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

Olanzapine	300mg (chez l'adulte)	<p>-Les surdoses par l'olanzapine peuvent induire un syndrome extrapyramidal et des dyskinésies, un myosis, une hypotension avec tachycardie.</p> <p>-Une intoxication par l'olanzapine a été rapportée chez un nouveau-né nourri au sein et dont la mère était traitée par l'olanzapine qui passe dans le lait maternel.</p> <p>-Il existe des formes retards qui peuvent induire l'apparition d'un syndrome de sédation-agitation post-injection dans les 3 à 5 heures qui suivent celle-ci.</p> <p>-les seuls symptômes rapportés ont été une somnolence et une élocution difficile.</p>	Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre indications.
Clozapine	<p>1g (chez l'adulte)</p> <p>1 à 2g (chez l'adulte)</p> <p>1à 2g (chez l'adulte)</p> <p>Au-delà de 2g (chez l'adulte)</p>	<p>Une somnolence ou une agitation, une hypotonie, une ataxie et une tachycardie</p> <p>Apparaissant dans les 18% des cas un délire, un coma, des convulsions, une dépression respiratoire avec pneumopathie d'inhalation fréquente, une hyperthermie, une tachycardie ventriculaire.</p> <p>Apparaissant dans les 18%des cas un délire, un coma, des convulsions, une dépression respiratoire avec pneumopathie d'inhalation fréquente, une hyperthermie, une tachycardie ventriculaire.</p> <p>Les signes graves s'observent chez 44% des patients</p>	<p>le traitement est symptomatique, associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre indications.</p> <p>Le traitement du collapsus bénéfice d'une étude hémodynamique car des effets inverses de l'adrénaline ont été rapportés.</p> <p>La surveillance est prolongée de 5jours au moins en raison de la possibilité d'effets retardés et prolongés.</p>

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

	50 à 100mg (chez le jeune enfant)	<p>Une sédation profonde ou un coma.</p> <p>Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés chez des patients traités par la clozapine seule ou en association avec le lithium ou d'autres neuroleptiques.</p>	
Aripiprazole	10mg (chez un enfant de 2ans)	<p>l'aripiprazole a été reconnu comme pouvant provoquer un syndrome des jambes sans repos, des crises oculogyres et des syndromes parkinsoniens par la pharmacovigilance.</p> <p>un état léthargique, un tremblement et une tachycardie qui persiste pendant 72 heures.</p> <p>l'aripiprazole est une cause de syndrome malin des neuroleptiques.</p>	-le traitement est symptomatique ,associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre indications.
Amisulpride	2 à 4g (chez l'adulte) 4g et plus (chez l'adulte)	<p>-un allongement du QT à l'ECG, une arythmie sinusale, un PR court, des extrasystoles ventriculaires et des torsades de pointes.</p> <p>-une prolongation importante de l'espace QT, une hypotension et une bradycardie.</p> <p>-l'amisulpride est une cause de syndrome malin des neuroleptiques</p>	-le traitement est symptomatique ,associé à une décontamination gastro-intestinale précoce, en respectant ses contre indications .

Un algorithme de prise en charge extrahospitalière des intoxications par les antipsychotiques atypiques est proposé dans la figure suivante.

CHAPITRE 3 : USAGES DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

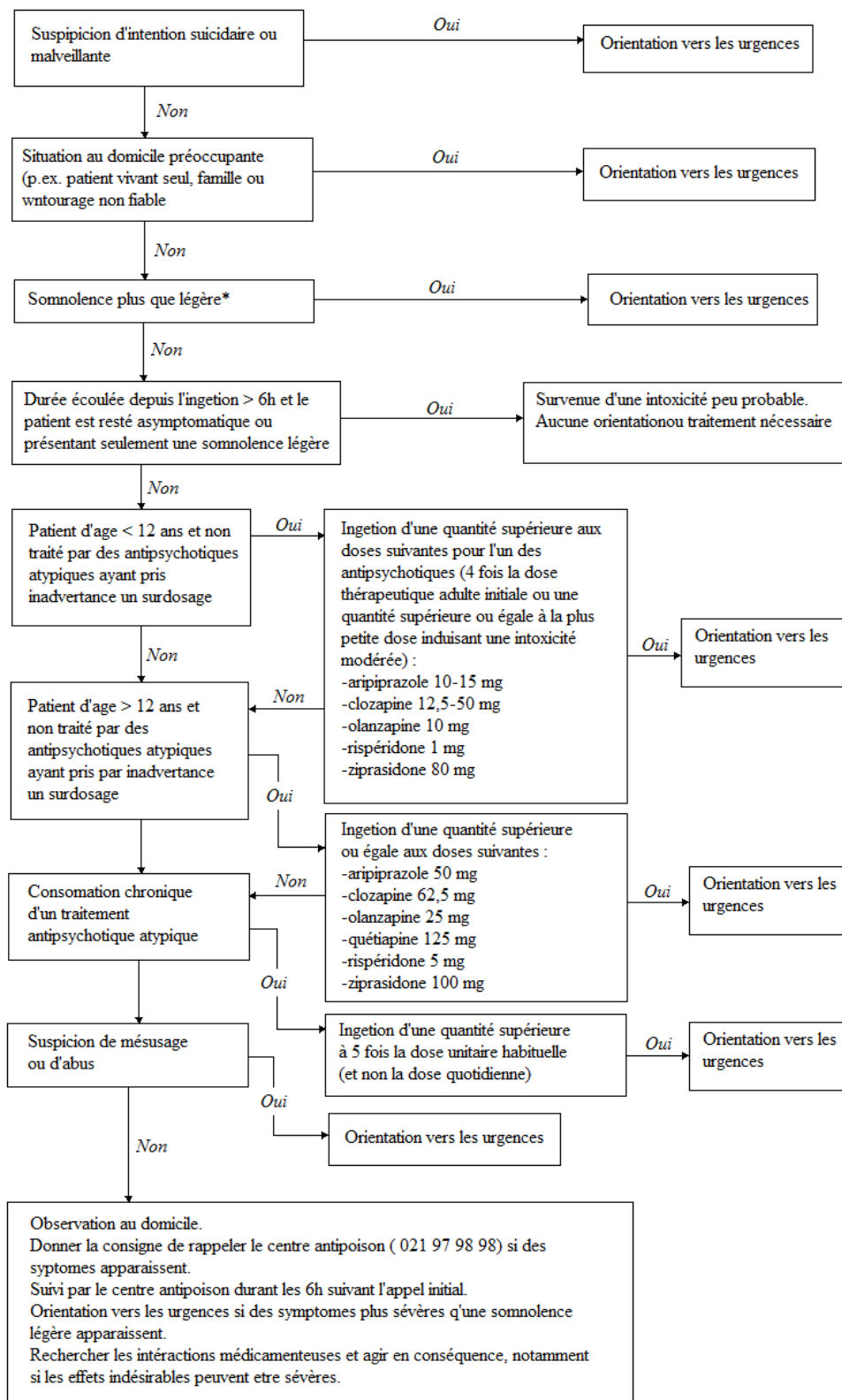


Figure 24: Algorithme de prise en charge extrahospitalière d'une intoxication par antipsychotique atypique (adapté de Cobough, 2007). (*) Dans le contexte de cette recommandation, une somnolence légère est définie par un état de sédation légère pouvant être réveillée par stimulation verbale ou tactile légère (61).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Les antipsychotiques atypiques ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge et le pronostic de la schizophrénie.

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2 ainsi que l'agonisme partiel 5HT1A est à l'origine d'effets thérapeutiques plus intéressants concernant les symptômes affectifs et négatifs, et permet de limiter certains effets indésirables comme les signes extrapyramidaux.

Toute fois, l'efficacité des neuroleptiques de seconde génération ne peut être évaluée que par comparaison avec celle des neuroleptiques de première génération. Globalement, la tolérance neurologique (évaluée non seulement à court terme, mais également à long terme avec le risque de dyskinésies tardives) des neuroleptiques atypiques est supérieure à celle des neuroleptiques classiques lorsque des doses moyennes sont prescrites, ce qui contribue à améliorer l'observance du traitement.

Le choix d'un neuroleptique de seconde génération par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf pour la clozapine qui doit être réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à deux neuroleptiques ou des idées ou comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements), mais par le profil d'effets indésirables de chacun de ces médicaments ainsi que par l'efficacité des antipsychotiques pris antérieurement lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode.

La posologie utilisée doit être efficace tout en faisant courir un risque limité d'effets indésirables. En effet, ceux-ci sont susceptibles de diminuer l'observance à long terme lorsqu'ils sont mal vécus par le patient.

En ce qui concerne la rispéridone, il existe une relation linéaire entre la posologie utilisée et l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, ainsi qu'avec l'augmentation du taux de prolactinémie.

L'olanzapine est généralement bien tolérée du point de vue neurologique aux doses habituelles, mais des effets secondaires neurologiques (akathisie, parkinsonisme) peuvent éventuellement être observés lorsque des doses élevées sont utilisées.

Par ailleurs, les neuroleptiques atypiques se différencient également considérablement dans leur capacité à induire des augmentations de poids.

L'olanzapine et la clozapine sont associées à des prises de poids fréquentes et parfois importantes, ainsi qu'à l'apparition de troubles métaboliques (hyperglycémie et dyslipidémie), dont les conséquences à long terme demeurent difficiles à quantifier (augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité cardiovasculaire).

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

1. Llorca P-M. La schizophrénie. In: Encyclopédie Orphanet. 2004. [cité 2 juillet 2015] Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>
2. Franck N. Clinique de la schizophrénie. EMC - Psychiatrie. janv 2013;10(1):1-16.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Vol. fifth edition. Arlington, VA; 2013.
4. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Vol. 1. 2015.
5. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. sept 2010;12(3):305-15.
6. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. Lavoisier médecine sciences. 2015.
7. Murray RM, Lappin J, Di Forti M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. août 2008;18 Suppl 3:S129-134.
8. Daléry J, D'Amato T, Saoud M, éditeurs. Pathologies schizophréniques. Paris, France: Médecine sciences publications, DL 2012; 2012. xiv+362.
9. Clercq MD, Peuskens J. Les troubles schizophréniques. De Boeck Supérieur; 2000. 582 p.
10. Farrer C, Franck N. Sens du corps dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. févr 2009;35(1):43-51.
11. American Psychiatric Association, Crocq, Marc-Antoine, Guelfi, Julien-Daniel. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Masson. Vol. quatre.
12. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*. 1 mai 2009;35(3):549-62.
13. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, et al. AE Bennett research Award : prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 473-86
14. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 774-80.
15. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Collaborative study group on the perinatal origins of severe psychiatric disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 809-15.
16. Pierre Sokoloff, Marie-Pascale Martres, Jean-Charles Schwartz. La famille des récepteurs de la dopamine. *Médecine/Sciences*. janv 1993;9(1):12-20.
17. Diane M. McIntosh, Ayal Schaffer, Ric Procyshyn. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*. avr 2011;
18. I. Besnard, C. Gabriel-Bordenave, V. Auclair, C. Roberge. Hyperprolactinémie et neuroleptiques. *La lettre de votre apothicaire - Centre hospitalier spécialisé de Caen*. juin 2009;(68).
19. Lakhani SE, Caro M, Hadzimechalis N. NMDA Receptor Activity in Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4:52.
20. Joëlle Desfossés. Thèse : Etude du système endocannabinoïde et ses implications dans la schizophrénie. Université de Montréal-Faculté de médecine; 2011.

21. Thomas Papouin. Thèse : Contrôle endogène des récepteurs du glutamate de type NMDA par le site co-agoniste. Université de Bordeaux Segalen - Faculté des sciences; 2011.
22. Spreux-Varoquaux O. Sérotonine: Aspects biologiques et cliniques. Lavoisier; 2012. 547 p.
23. Hamdani N. Thèse : Pharmacogénétique de la schizophrénie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2007.
24. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:282-99.
25. Olié J-P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier; 2012. 499 p.
26. Wolf. Module de pharmacologie clinique-DCEM 3-chapitre 2 : les neuroleptiques. 1998.
27. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207 p.
28. 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.
29. François P, M M-C. Schizophrénie débutantes: Diagnostics et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext; 2005. 456 p.
30. Professeur J. L. Senon. Les neuroleptiques-Faculté de médecine-Université de Poitiers. 2002.
31. Julien-Daniel GUELFY, Anne Fratta, Charles Gury, François Petitjean. Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie. Dossier du CNHIM. 2002;XXIII(1).
32. Tribolet S, Paradas C. Guide pratique de psychiatrie. Heures de France; 2000. 388 p
33. eVIDAL [Internet]. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/>
34. Haute Autorité de Santé. Guide - Affection de Longue Durée - 23 - Schizophrénies. 2007.
35. N. Franck, F. Thibaut. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:300-39.
36. Granger B. Psychiatrie d'aujourd'hui (La): Du diagnostic au traitement. Odile Jacob; 2003. 556 p.
37. I. Sejjil, A. Oumaya, 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:S36-41.
38. J. Costentin. Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. L'Encéphale. 2008;Supplément 2:46-9.
39. Lévy-Soussan P. Psychiatrie.: Edition 2001-2002. De Boeck Secundair; 2000. 342 p.
40. François Pillon, Odile Chambin. La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. Actualités pharmaceutiques. janv 2008;(470):23-7.
41. E. Corruble. Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien. L'Encéphale. déc 2007;33(Supplément 1):27-30.
42. M.D. Drici, M. Benoit. Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux. La lettre du pharmacologue. nov 1999;13(9):225-9.
43. M. Plaze. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. L'Encéphale. 2008;(Supplément 6):237-41.

44. J.L. Montastruc, H. Bagheri, J.M. Senard. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. La lettre du pharmacologue. sept 2000;14(7):164-9.
45. Bertrand QUENET. Thèse : Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements. Université de Limoges-Faculté de pharmacie; 2013.
46. Michel Dierick, Marc Anseau, Hugo D'haenen, Joseph Peuskens, Paul Linkowski. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia Press; 2003. 724 p.
47. S. Chabroux, E. Haffen, A. Penfornis. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. Annales d'endocrinologie. 2009;70:202-10.
48. B. Fève. Mécanismes des effets diabétogènes des médicaments antipsychotiques. Médecine des maladies métaboliques. mai 2015;9(3):249-54.
49. M. Biotteau , C. Receveur-Doucet , 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.
50. J. Costentin. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie: les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. L'Encéphale. 2 déc 2008;35:66-72.
51. 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.
52. 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.
53. Garnier-Delamare. Dictionnaire des termes techniques de medecine 21é edition.
54. Institut universitaire en santé mental de Montréal retrouvé sur :<http://www.iusmm.ca/sante-mentale/schizophrenie.html>
55. DSM-4,manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux (diagnostic and statistical manual of mental disorders), publié par l' American Psychiatric Association .
56. www.wikipédia.org
57. Prescrire les psychotropes© 2010 Elsevier Masson SAS.
58. La revue prescrire Décembre 2014/Tome 34N° 347 (Suppl.Intractions Médicamenteuses)
59. CNS forum.com 2002.
60. Abrégé de pharmacologie médicale P. Lechat 2^e edition.
61. Frédéric Baud et Robert Garnier. Toxicologie clinique 6eme édition.
62. Brown AS, Cohen P,Harkavy-Friedman J ,et al. AE Bennett research Award : prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 49: 473-86
63. Brown AS,Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 774-80.
64. Buka SL, Cannon TD,Torrey EF, Yolken RH. Collaborative study group on the perinatal origins of severe psychiatric disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. Biol Psychiatry 2008; 63: 809-15.
65. DSM-5,Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), publié par l' American Psychiatric Association en 2013.

66. Llorca PM: La schizophrénie. Encyclopédie Orphnet, janvier 2004.
67. Heinz Lüllmann, Klaus Mohr et Lutz Hein. Atlas de poche de pharmacologie 5eme édition française.
68. Par N.H le 09.07.2017, LIBERTE
69. psycom.org.
70. pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels#.
71. John M. Davis, MD ; Nancy Chen, MS ; IraD. Glick ;MD. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics.
72. Mars de A.Br J Pharmacol 2006 ;143(s1):s136-s144.

TOUBAL SEGHIR Rekia	OMARI Fatma zohra	BOUHAOUYA Hizia
reki.rekia@yahoo.com	Fzom7594@yahoo.com	hiziabouhaouya@gmail.com

Résumé

Depuis quelques années, les neuroleptiques de seconde génération sont devenus un traitement de première intention non seulement dans les troubles psychotiques, mais également chez les patients âgés ou chez ceux qui ont une mauvaise tolérance neurologique aux neuroleptiques classiques.

Lors du choix de la stratégie thérapeutique, le patient doit se trouver au cœur du processus et malgré les symptômes de la pathologie qui peuvent limiter l'interaction avec l'équipe soignante, ses attentes par rapport à la prise en charge doivent être prises en considération pour augmenter les chances de réussite du traitement qui doit répondre à ces objectifs :

- D'agir sur les symptômes des patients afin de limiter leur souffrance, leur dangerosité potentielle (risque de suicide fréquent, risque d'hétéro agressivité non négligeable) et une évolution régressive ;

- Améliorer leur qualité de vie en leur permettant la meilleure insertion sociale et professionnelle possible.

- Ne pas leur nuire par les effets indésirables des médicaments qui leur sont délivrés.

Mots clés :

Neuroleptiques de seconde génération, troubles psychotiques, tolérance neurologique, neuroleptiques classiques, stratégie thérapeutique, qualité de vie, effets indésirables.

Abstract

A few years ago, second-generation antipsychotics have become the first intention in treatments, not only in psychotic disorders, but also for aged patients and for those who have bad neurologic tolerance for first-generation antipsychotics.

During strategy selection for treatment, the patient must be the first priority of the process and in spite of the pathological symptoms that can limit the interaction with the medical team, his prospect as for the treatment must be taken in consideration in order to increase its success that must respond to the following:

Treat the patient's symptoms to reduce his suffering, his potential danger (the risk of frequent suicides and non negligible hetero-aggressive behaviour) and a regressive evolution.

Improve life quality and provide a better social and professional insertion.

Do not harm him by the side effects of the drugs that were delivered.

Key words :

Second-generation antipsychotics, psychotic disorders, neurologic tolerance, first-generation antipsychotics, strategy selection for treatment, life quality, side effects.