

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2051

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BOST Aurore

Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle
du traitement de la schizophrénie

Lundi 4 juillet 2016

Directeur de thèse : GAIRIN Jean Edouard

JURY

Président : GAIRIN Jean Edouard
1er assesseur : VERHAEGHE Pierre
2ème assesseur : ARTERO Ghislaine

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au
1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

A mon directeur de thèse et président du jury, le professeur Jean Edouard GAIRIN,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail tout au long de cette année. Votre disponibilité, votre implication et votre écoute m'ont été précieuses dans la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir transmis votre intérêt pour la pharmacologie lors de vos cours. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au professeur Pierre VERHAEGHE, membre du jury,

Je tiens sincèrement à vous remercier d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Vos cours, toujours très intéressants, m'ont permis de développer mon esprit critique tout au long de mes années d'études.

A Madame Ghislaine ARTERO, pharmacien d'officine et membre du jury,

Je te remercie profondément d'avoir accepté de juger mon travail en faisant partie du jury de ma thèse. Travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir et m'a permis d'acquérir les bases de mon futur métier grâce à ton écoute et ta disponibilité. Merci pour tout !

A toute l'équipe de la pharmacie de la Francoy/Meningaud,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée depuis mes débuts au sein de votre officine. Un remerciement tout particulier à M. et Mme MENINGAUD, sans qui cela n'aurait pas été possible. Travailler avec vous tous a été très enrichissant et formateur tout au long de ces années. Vous formez une super équipe et je ne vous oublierai pas !

A mes amis du banc de la fac : Mélanie et Mélanie, Lucie, Anaïs, Christine, Pierre, Justine, Mathilde, Elo, Chacha,

Merci pour la bonne humeur, les rigolades, les soirées depuis toutes ces années. De belles amitiés sont nées et j'espère qu'elles continueront encore longtemps !

A mes amies de longue date,

Merci pour tous les moments passés ensemble qui ont forgé ma vie d'ado et d'adulte. Pourvu qu'il y en ait encore beaucoup !

A ma famille,

Un grand merci à tous pour tout le soutien dont vous avez fait preuve pendant ces longues années d'études et pour l'amour que vous m'apportez chaque jour.

A Benjamin,

Merci de tout cœur pour ton implication tout au long de la réalisation de cette thèse. Tant par rapport, à ta relecture, tes conseils, ta patience, ton support technique et informatique ! Merci, merci, merci ! Ces remerciements ne seraient pas complets si je ne parlais pas de tout le bonheur et l'amour que tu m'apportes chaque jour !

Sommaire

Remerciements	iv
Sommaire	vi
Liste des figures	ix
Liste des tableaux.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Introduction.....	1
1 Partie 1 : les schizophrénies	2
1.1 Présentation générale de la pathologie	2
1.1.1 Définition	2
1.1.2 Epidémiologie	3
1.1.3 Etiologies	4
1.2 Les diagnostics différentiels	4
1.3 Les symptômes observés.....	5
1.3.1 Les signes prodromiques	5
1.3.2 Le déclenchement de la psychose ou phase d'état.....	5
1.4 Les sous-types de la schizophrénie	9
1.4.1 La schizophrénie paranoïde.....	10
1.4.2 La schizophrénie hébéphrénique ou désorganisée.....	10
1.4.3 La schizophrénie catatonique.....	11
1.4.4 La schizophrénie indifférenciée.....	11
1.5 Les hypothèses neurobiologiques.....	11
1.5.1 L'hypothèse dopaminergique.....	11
1.5.2 L'hypothèse glutamatergique.....	17
1.5.3 L'hypothèse sérotoninergique	20
2 Partie 2 : les thérapeutiques médicamenteuses	21
2.1 Historique	21
2.1.1 Historique des premiers neuroleptiques	21
2.1.2 Classifications des neuroleptiques	22

2.1.3 La naissance des antipsychotiques de deuxième génération	26
2.2 Les médicaments de première génération	27
2.2.1 Classification chimique (33,34)	27
2.2.2 Délai d'apparition des effets recherchés (35)	29
2.2.3 Profil pharmacologique de classe.....	29
2.2.4 Profil des effets indésirables	30
2.2.5 Exemple de profil pharmacologique de molécules	35
2.2.6 Bilan des neuroleptiques conventionnels	38
2.3 Les médicaments de deuxième génération.....	38
2.3.1 Classification chimique (33,34)	38
2.3.2 Profil pharmacologique de classe.....	40
2.3.3 Profil des effets indésirables	43
2.3.4 Exemple de profil pharmacologique de molécules	47
2.3.5 Bilan des antipsychotiques de deuxième génération	52
2.4 Les médicaments de troisième génération	53
2.4.1 La notion d'agonisme partiel.....	53
2.4.2 L'aripiprazole	53
2.5 Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques.....	58
3 Partie 3 : Vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie	59
3.1 Problématique	59
3.1.1 Observance du traitement	59
3.1.2 Effets indésirables	61
3.2 Le choix du traitement	62
3.2.1 Etude CATIE (61).....	63
3.2.2 Autres études à long terme (28)	65
3.2.3 Lien entre les symptômes et les médicaments (35,53).....	66
3.3 Les neuroleptiques et antipsychotiques à action prolongée	66
3.3.1 Les avantages	67
3.3.2 Les inconvénients	69
3.3.3 Les médicaments à action prolongée.....	69
3.4 Prise en charge des effets indésirables (35)	72
3.4.1 En tenant compte des antécédents personnels et des effets indésirables présentés avec un précédent traitement.....	72

3.4.2 Surveillance clinique et para-clinique des effets métaboliques d'après le Vidal recos (33).....	73
3.4.3 Prise en charge des effets indésirables lors du traitement.....	73
3.4.4 Traitement du syndrome malin des neuroleptiques.....	74
3.4.5 Prise en charge du syndrome métabolique	74
3.4.6 Prise en charge de l'allongement du QT	75
3.4.7 Tableau récapitulatif du choix de la molécule en fonction des effets indésirables.....	75
3.5 Optimisation de la prise en charge du patient	76
3.5.1 Optimisation de la posologie (17,33,35,53)	76
3.5.2 Durée du traitement (35,53)	77
3.5.3 Stratégies thérapeutiques	77
3.5.4 Changement de traitement (6,53)	79
Conclusion	86
Références bibliographiques	88

Liste des figures

Figure 1 : Le récepteur dopaminergique D3 (16)	12
Figure 2 : L'effet pharmacologique d'un agoniste sur le récepteur couplé à une protéine G d'après pharmacomédicale.org.....	13
Figure 3 : Les voies dopaminergiques d'après Stephen M. Stahl (6) : (a) la voie nigro-striée; (b) la voie méso-limbique; (c) la voie méso-corticale; (d) la voie tubéro-infundibulaire; (e) fonction inconnue	17
Figure 4 : Les différents récepteurs glutaminergiques d'après Stahl (6)	18
Figure 5 : Etoile de Liège d'après Bobon et al.	23
Figure 6 : Etoile de Liège de la chlorpromazine d'après Bobon et al.	23
Figure 7 : Etoile de Liège de l'halopéridol d'après Bobon et al.....	24
Figure 8 : Classification de Deniker et Ginestet d'après Franck et al. (24)	25
Figure 9 : Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl (6).....	29
Figure 10 : La triade des symptômes	30
Figure 11 : Apparition des effets extrapyramidaux et de l'hyperprolactinémie en fonction du taux d'occupation des récepteurs D2 (6)	32
Figure 12 : Structure chimique de la chlorpromazine.....	35
Figure 13 : Structure chimique de l'halopéridol.....	37
Figure 14 : Modulation de la libération de dopamine par les récepteurs 5HT2A d'après Stahl (6)	42
Figure 15 : L'autoroute métabolique selon Stahl (6)	45
Figure 16 : Structure chimique de la clozapine	48
Figure 17 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la clozapine d'après Stahl (6)	49
Figure 18 : Structure chimique de la rispéridone.....	50
Figure 19 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone d'après Stahl (6) ...	51
Figure 20 : Structure chimique de l'aripiprazole	53
Figure 21 : Modulation de la transmission dopaminergique par l'aripiprazole d'après Limosin (28)	54
Figure 22 : Profil pharmacologique et réceptogramme de l'aripiprazole d'après Stahl (6).....	56
Figure 23 : Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos (33).....	62
Figure 24 : Stratégie thérapeutique hors urgence (1) d'après Vandiel et al. (53)	78
Figure 25 : Stratégie thérapeutique hors urgence (2) d'après Vandiel et al. (53)	78

Figure 26 : Remplacement au sein de la même famille selon Stahl (6)	80
Figure 27 : Remplacement d'une apine par une done selon Stahl (6)	81
Figure 28 : Arrêt du traitement par la clozapine selon Stahl (6)	81
Figure 29 : Remplacement d'une done par une apine selon Stahl (6)	82
Figure 30 : Remplacement d'un done par l'aripiprazole selon Stahl (6)	83
Figure 31 : Remplacement d'une apine par l'aripiprazole selon Stahl (6)	83
Figure 32 : Remplacement de l'aripiprazole par une done selon Stahl (6)	84
Figure 33 : Remplacement de l'aripiprazole par une apine selon Stahl (6)	84

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations.....	14
Tableau 2 : Les phénothiazines	27
Tableau 3 : Les butyrophénones	28
Tableau 4 : Les benzamides.....	28
Tableau 5 : Les thioxanthènes.....	28
Tableau 6 : Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines	39
Tableau 7 : Les benzisoxazoles	39
Tableau 8 : Les dihydroquinolones.....	39
Tableau 9 : Les neuroleptiques à action prolongée	70
Tableau 10 : Les antipsychotiques à action prolongée	70
Tableau 11 : Surveillance des effets métaboliques d'après le Vidal recos (33).....	73
Tableau 12 : Les correcteurs anticholinergiques	74
Tableau 13 : Traitements et effets indésirables.....	75
Tableau 14 : Posologies optimales des molécules	76

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisoxazol-4-Propionate
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
APA : American Psychiatric Association
APAP : AntiPsychotique à Action Prolongée
CATIE : Clinical Antipsychotics Trials of intervention Effectiveness
CGI : Clinical Global Impressions scale
CPFDL : Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral
CPFVM : Cortex Pré-Frontal Ventro-Latéral
CPK : Créatine Phosphokinase
DCI : Dénomination Commune Internationale
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT2 : Diabète de Type 2
ECG : ElectroCardioGraphie
GABA : Gamma-Amino Butyric Acid
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1C : Hémoglobine glyquée
HDL : High Density Lipoprotein
HTA : HyperTension Artérielle
IC₅₀ : half maximal Inhibitory Concentration
IM : IntraMusculaire
Ki : Constante d’Inhibition
KO : Knock-Out
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LSD : Lysergic Acid Diethylamide
NAP : Neuroleptique à Action Prolongé
NFS : Numération Formule Sanguine
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence
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
SNC : Système Nerveux Central
SPR : Symptômes de Premier Rang
VO : Voie Orale

Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique complexe du fait de la multiplicité des symptômes, engendrant diverses formes cliniques et complications à la fois pour le patient et son entourage. La prise en charge de la pathologie est alors un véritable enjeu de santé publique afin d'améliorer le problème majeur rencontré, à savoir l'observance du traitement, qu'il soit pharmacologique ou psychologique. En effet, l'observance est un des aspects les plus délicats dans la population des patients schizophrènes. Nous retrouvons plusieurs freins à celle-ci, que ce soit la maladie elle-même qui diminue le taux d'observance, la tolérance des médicaments ou le problème d'observance observé dans toute maladie. Le but de cette thèse est de mieux comprendre comment les traitements neuroleptiques et antipsychotiques agissent au niveau des transmissions biochimiques neuronales afin de bloquer les bonnes connexions en fonction des symptômes, des contre-indications, des effets indésirables et des attentes de chaque patient par rapport au traitement. Nous sommes dans une démarche de personnalisation du traitement en recherchant le meilleur rapport bénéfice-risque, en tenant compte du profil clinique, des antécédents personnels et familiaux, des comorbidités, des associations médicamenteuses et de l'observance lors des traitements précédents le cas échéant. Dans un premier temps, nous allons détailler la schizophrénie, ses différentes formes cliniques et ses origines biochimiques afin d'exposer la complexité des connexions neuronales. Ensuite, dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux différentes générations de médicaments disponibles dans le cadre du traitement de la pathologie, en détaillant leurs pharmacologies à l'aide d'exemples de molécules les plus connues et les plus prescrites. Enfin, dans une dernière partie, en s'appuyant sur des résultats de plusieurs études et publications, nous aborderons les différentes approches possibles afin d'optimiser le traitement de chaque patient dans le but d'une meilleure adaptation individuelle.

1 Partie 1 : les schizophrénies

1.1 Présentation générale de la pathologie

1.1.1 Définition

La schizophrénie peut être définie, d'après le dictionnaire Larousse, comme étant une psychose délirante chronique caractérisée par une discordance de la pensée, de la vie émotionnelle et du rapport au monde extérieur.

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).

La schizophrénie est une pathologie complexe tant dans son diagnostic que dans son expression clinique. Nous pouvons très fréquemment observer un retard au diagnostic car il repose sur la présence de signes cliniques évocateurs durant un laps de temps suffisant, environ six mois d'évolution. De plus, aucun symptôme ou résultat d'examen n'est un signe pathognomonique de la pathologie. Concernant son expression clinique, elle repose sur trois dimensions fondamentales, qui ne sont cependant pas tout le temps présentes :

- la transformation de la réalité ou symptômes positifs (hallucinations et délires),
- l'appauvrissement affectif ou symptômes négatifs (aboulie, apathie...),
- la désorganisation de la pensée ou l'incapacité à construire un discours ou un comportement adapté à une situation.

A cela, nous pouvons rajouter les déficits neurocognitifs (troubles de la mémoire...) qui pourront avoir un rôle clé dans le handicap psychique (1,2).

Selon la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)(3), le diagnostic repose sur la présence de deux ou plus des symptômes suivants

pendant une période minimale d'un mois, sachant que la maladie doit évoluer depuis au moins six mois :

- Délires
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement désorganisé ou catatonique
- Symptômes négatifs

De plus, il faut que depuis l'apparition des symptômes, une différence soit observée au niveau des relations sociales, du travail ou au niveau scolaire. En effet, une dégradation des relations interpersonnelles ou des résultats professionnels doit être retrouvée par rapport à la période précédant la maladie (3).

En outre, les symptômes observés ne doivent pas pouvoir être expliqués par la prise de substance ou par une autre cause organique (3,4).

Dans le DSM-5, les déficits cognitifs n'apparaissent pas comme des symptômes permettant d'affirmer le diagnostic de schizophrénie, mais comme des éléments qui peuvent aider au diagnostic s'ils sont retrouvés en plus des signes caractéristiques définis plus haut dans la partie.

1.1.2 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 désordres 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).

1.1.3 Etiologies

Il n'y a pas d'étiologie formellement identifiée pour la schizophrénie. Cette pathologie est dépendante de plusieurs facteurs, tels que des facteurs génétiques, socio-environnementaux et biologiques. La composante génétique est avérée puisque si nous prenons le cas de jumeaux monozygotes, si l'un est malade l'autre aura environ 50% de risque de développer lui aussi la maladie. Par contre plusieurs gènes seraient impliqués, nous parlerons alors de maladie polygénique. L'environnement dans lequel le patient évolue, que ce soit le milieu familial, l'école ou le milieu professionnel, peut être un facteur de survenue ou d'aggravation de la maladie (1).

Nous pouvons retrouver différents facteurs de risque de la maladie, tels qu'un antécédent familial du premier degré de la pathologie, un âge avancé du père lors de la conception, une exposition à des infections génitales ou des complications obstétricales telle que l'hypoxie (7), une consommation d'amphétamines (développement de symptômes ressemblant à la schizophrénie paranoïde) ou du cannabis (augmentation du risque de survenue d'épisodes psychotiques), une isolation sociale et le stress. Caricaturalement, le phénotype à risque est un jeune homme avec une éducation modeste, sans emploi, appartenant à une minorité ethnique et consommant régulièrement du cannabis (5).

La théorie biologique sera développée dans la partie 1.5.

Le déclenchement de la pathologie ne pourra être possible que si nous intégrons la notion de vulnérabilité du patient face au monde extérieur, aux différents facteurs impliqués (1). Il faut garder à l'esprit que la schizophrénie est une maladie plurifactorielle qui met en interaction les gènes et l'environnement de la personne (5).

1.2 Les diagnostics différentiels

Il faudra différencier la schizophrénie du trouble bipolaire, qui lui, est caractérisé par une alternance de phases maniaques et dépressives avec des intervalles euthymiques, c'est-à-dire des phases sans symptômes où l'humeur peut être qualifiée de normale. Cependant, les deux maladies présentent des symptômes en commun. De plus, la notion de durée des

signes cliniques est importante pour différencier une bouffée délirante aiguë (moins d'un mois) ou un trouble schizophréniforme (d'un à six mois) d'une véritable schizophrénie (2).

1.3 Les symptômes observés

1.3.1 Les signes prodromiques

Ce sont des signes plus ou moins spécifiques qui précèdent la phase d'état de la maladie avec le déclenchement de l'épisode psychotique (3). Ils apparaissent généralement progressivement après un événement stressant identifiable dans la vie du patient et durent de quelques semaines à quelques mois. Les symptômes pouvant être observés sont : un repli sur soi avec un retrait social progressif, des comportements bizarres, une augmentation de l'agressivité et de l'impulsivité, une difficulté à se concentrer qui peut engendrer des problèmes scolaires, des troubles du sommeil avec manque d'énergie, des changements de perception de la réalité. De plus, l'augmentation de l'anxiété peut être un indice en faveur d'un épisode psychotique à venir. Nous retiendrons qu'il y a plusieurs modes d'entrée dans la maladie : soit un épisode psychotique aigu principalement caractérisé par un délire ou soit un début moins rapide avec directement l'installation de la maladie de façon chronique. Il est donc intéressant de dépister ces signes le plus précocement possible, notamment dans le cas d'un tableau chronique, pour mettre en place une prise en charge thérapeutique efficace. En effet, plus la maladie sera traitée tôt, plus le pronostic à long terme sera bon (1). Malgré cela, cette phase prodromique n'est pas obligatoirement annonciatrice de la pathologie psychiatrique. Elle peut par exemple s'expliquer par la prise de substances, telles que le cannabis ou par une autre situation dans la vie de la personne. En outre, l'identification de ces signes prodromiques ne permet pas de prédire la phase de psychose. Ils pourraient donc plutôt apparaître comme des facteurs de risque de la schizophrénie que comme une phase entraînant forcément la pathologie (2).

1.3.2 Le déclenchement de la psychose ou phase d'état

Durant la phase d'état de la schizophrénie, les différents symptômes vont pouvoir être observés, en gardant à l'esprit que ces symptômes ne seront pas tous présents chez tous les patients. Malgré que ces signes ne soient pas pathognomoniques, nous en distinguons deux types : les symptômes positifs et les symptômes négatifs. A cela, il faut rajouter les signes cliniques de la désorganisation et les troubles neurocognitifs. Avant de les détailler, nous allons retracer leur historique.

1.3.2.1 Historique des symptômes

A l'origine, Eugen Bleuler a défini deux types de symptômes : d'un côté, les symptômes fondamentaux et de l'autre, ceux accessoires. Parmi les signes fondamentaux nous retrouvons : les troubles de la pensée et de l'affectivité, la perte de contact avec la réalité et la perte d'unité de la personnalité.

Ultérieurement, ils ont été décrits comme les 4 A de Bleuler pour :

- les troubles de l'**A**ssociation correspondant aux troubles au cours de la pensée,
- l'**A**mbivalence,
- la perturbation des **A**ffects,
- l'**A**utisme ou la perte de contact avec la réalité.

Pour Bleuler, ces symptômes étaient constants chez tous les malades, autrement dit, il les qualifiait de pathognomoniques. Aujourd'hui, ils peuvent correspondre aux symptômes dits négatifs et à la désorganisation. Concernant les signes accessoires, ils traduisent l'aspect extérieur de la pathologie, c'est-à-dire que ce sont les symptômes qui peuvent être facilement observés. Nous retrouvons les hallucinations et les idées délirantes. A son époque, ces signes sont qualifiés d'accessoires, car contrairement aux autres, ils ne sont pas uniquement retrouvés chez le patient schizophrène (2,8,9).

A partir des années 60, les symptômes positifs tels que les hallucinations et le délire commencent à être placés au premier plan dans le diagnostic de la pathologie. En effet, la vision de Bleuler fut revue, et notamment par Kurt Schneider, qui utilisa pour la première fois, le terme de « symptômes de premier rang » (SPR). Cela permet de mettre en avant dans le diagnostic, le fait que le malade a l'impression qu'il n'est pas maître de ses faits et gestes, que quelqu'un d'autre s'immisce dans ses pensées et contrôle ses actes. Le patient se trouve dans un état constant de suspicion à l'égard du monde extérieur. Il y a donc une perte de frontière entre le soi et le non-soi (2,10). Ces symptômes comprennent : les hallucinations verbales ou auditives, le vol de la pensée, la diffusion de la pensée, les pensées imposées. Ils seront détaillés dans le paragraphe suivant. Selon K. Schneider, les SPR, en l'absence d'une autre cause organique ou toxique évidente, permettaient d'affirmer le diagnostic de la pathologie même s'ils n'étaient pas toujours présents (2,8). Cependant, ils peuvent être

observés aujourd'hui dans d'autres pathologies ; néanmoins ils restent plus sévères et fréquents dans la schizophrénie (8).

1.3.2.2 Les symptômes positifs

Les symptômes positifs reflètent la perte de contact avec la réalité et traduisent un emballement des fonctions normales d'un individu. Ce sont la cible principale des médicaments antipsychotiques (6). Les hallucinations et les idées délirantes en sont les principaux symptômes.

Une hallucination est une transformation délirante de la réalité qui est vécue comme étant réelle. Elle peut être auditive, olfactive, gustative ou cénesthésique, c'est-à-dire corporelle. La plus fréquente est celle auditive. Deux sous-types peuvent être distingués : tout d'abord une hallucination verbale vraie venant de l'extérieur de la personne, ou une hallucination psychique, qui elle, provient de l'intérieur de la boîte crânienne. La plupart du temps l'hallucination est négative (ordre, menace, insulte...) pour le malade. Il faudra être vigilant lorsque ce sont des ordres car il y a un risque de passage à l'acte avec une hétéro- ou une auto-agressivité.

Les idées délirantes se définissent comme étant des perturbations profondes du raisonnement qui sont contraires à la logique et qui ne pourront pas être perçues autrement par le patient. Autrement dit, si une personne tente de lui faire comprendre qu'il délire et que ce n'est pas réel, il ne changera pas d'opinion. Nous pouvons discerner plusieurs types de délire : persécution, mystique, érotique, grandeur, transformation corporelle, mission divine, pouvoirs surnaturels ou complot (2).

D'autres symptômes sont envisageables : les pensées imposées, le patient a l'impression qu'elles ont été placées dans sa tête par une autre personne. La diffusion, le retrait ou le vol de la pensée caractérisent une sorte d'aliénation de la pensée. Le malade croit que ses pensées ont disparu contre sa volonté ou que quelqu'un pense à la même idée que lui en même temps. Nous retrouvons également des sensations ou des actes forcés, le patient se sent comme dépossédé de ses actes et influencé par une force extérieure. Enfin, des perceptions délirantes sont mises en évidence : le patient crée des significations relevant du délire à des perceptions normales (2). Par exemple, « j'ai croisé un homme avec un chapeau donc je vais devenir président de la République ».

1.3.2.3 Les symptômes négatifs

A l'inverse des symptômes positifs, détaillés ci-dessus, les symptômes négatifs ou déficitaires reflètent une diminution des fonctions normales d'un individu. Ce sont eux qui vont déterminer la qualité de vie du malade, que ce soit dans le domaine personnel et familial, professionnel ou dans sa relation avec le monde qui l'entoure. En effet, l'intensité de ces symptômes et leur grande stabilité dans le temps vont déterminer le degré de handicap de la personne. Nous allons retrouver cinq grands types de symptômes : l'alogie, l'anhédonie, l'aboulie, l'émoussement affectif et le retrait social. D'après le DSM-5, le terme d'émoussement affectif est remplacé par la diminution des affects ou déficit émotionnel (2). Avec l'aboulie, ce symptôme est un des deux signes les plus prédominants de l'ensemble des symptômes négatifs (3).

L'alogie décrit le fait que le patient perd la capacité de parler, c'est-à-dire qu'il y a une perturbation de la communication, des difficultés dans le cours de la pensée et un appauvrissement du discours.

L'anhédonie ou l'incapacité à ressentir du plaisir et des émotions positives traduit le déficit affectif avec les notions de perte d'empathie, le retrait social et l'émoussement affectif. Ce dernier met en évidence une indifférence affective par rapport aux émotions que peuvent ressentir les personnes autour de lui. La personne s'isole malgré elle.

De plus, le terme d'aboulie désigne la perte de la maîtrise de sa propre volonté. Le malade a l'intention de faire quelque chose mais n'y arrive pas. Il peut planifier des activités mais ne les réalise pas.

Ces symptômes concourent à une rupture des relations entre le patient et le monde extérieur, ce que Bleuler a qualifié d'autisme. Au total, il y a une perte des capacités dans les domaines comportemental, social et affectif. Le problème à l'heure actuelle est que ces différents symptômes déficitaires sont plus résistants aux traitements que les positifs, donc moins bien pris en charge alors qu'ils apparaissent comme étant ceux qui handicapent le plus les patients. Nous verrons dans la partie sur les traitements, les innovations pharmacologiques qui ont été réalisées dans le but d'atténuer ces symptômes (2,6).

1.3.2.4 La désorganisation du discours

Ils traduisent l'incapacité du patient à construire un discours ou un comportement adapté. Ils font référence à un des symptômes fondamentaux décrits par Bleuler qui est la dissociation. Les troubles au cours de la pensée et du langage comprennent les barrages, l'incohérence du discours, la pensée illogique ou la tangentialité. Le barrage est caractérisé par la rupture nette de la parole. La pensée illogique traduit un raisonnement irrationnel et la tangentialité est le fait qu'il n'y a pas de cohérence dans les réponses du patient (2,8).

1.3.2.5 Le comportement désorganisé ou catatonique

Les troubles du comportement regroupent l'ambivalence, la bizarrerie ou le négativisme. L'ambivalence fait référence à la coexistence de deux attitudes différentes (2).

La catatonie se traduit chez le patient par l'alternance de phases de négativisme, où il va maintenir une position sans qu'on puisse l'en empêcher, et de phases d'excitation (11).

L'ensemble des signes de la désorganisation peuvent être à l'origine de l'installation d'une incurie chez le patient schizophrène.

1.3.2.6 Les troubles cognitifs

Comme nous l'avons dit précédemment, ces déficits ne sont pas inclus dans le diagnostic mais peuvent aider à l'affiner en présence d'autres symptômes (3). Soixante-dix à quatre-vingt pour cent des patients schizophrènes en présenteraient (2). Il va y avoir des troubles au niveau des fonctions exécutives, telles que la mémoire, la vitesse de traitement de l'information ou le langage. Nous pouvons également retrouver un déficit de l'attention. En outre, il peut y avoir un déficit cognitif relatif à la sphère sociale avec une difficulté à interpréter les intentions des autres (3).

L'ensemble de ces troubles cognitifs jouent un rôle primordial dans le pronostic fonctionnel ou le handicap induit par la schizophrénie (2).

1.4 Les sous-types de la schizophrénie

Les différents sous-types de la pathologie correspondent aux principaux symptômes observés au moment de l'évaluation par le médecin (11). Nous pouvons donc observer de nouveaux signes au cours du temps qui n'étaient pas présents lors de la définition du sous-type. Cette variabilité temporelle est un des facteurs rentrant en compte dans le fait qu'ils

sont peu utilisés dans le diagnostic du trouble. C'est pourquoi dans la dernière édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (3), nous ne retrouvons plus la mention de ces divers sous-types.

Cependant, l'objet de la thèse étant d'essayer de déterminer le meilleur traitement pour un patient donné en fonction du type de symptômes présentés, il reste intéressant de décrire les différents sous-types pour pouvoir différencier les patients et donc de voir quels sont leurs symptômes prédominants. La définition des sous-types ci-dessous est basée sur la quatrième édition du DSM et de la dixième version de la classification internationale des maladies (4,11).

1.4.1 La schizophrénie paranoïde

Elle repose sur la prédominance des symptômes positifs, c'est-à-dire des idées délirantes et des hallucinations. Concernant les idées délirantes, nous retrouvons principalement celles de persécution et de mégalomanie. La persécution entraîne un fort risque de tentative de suicide, tandis que la violence est caractéristique de la mégalomanie. Les hallucinations sont quant à elles principalement auditives.

Nous n'observons pas ou quasiment pas de symptômes catatoniques ou de perturbation des affects, de la volonté et du langage.

Ce type de schizophrénie commence de manière plus tardive dans la vie de la personne avec un pronostic plus favorable puisqu'il n'y a pas ou peu d'altérations cognitives.

1.4.2 La schizophrénie hébéphrénique ou désorganisée

Elle peut être décrite comme l'inverse du type paranoïde. Il y a une prédominance des symptômes de la désorganisation et une apparition plus précoce des symptômes négatifs. Tandis que ceux positifs sont plus discrets. Nous pouvons retrouver une perturbation des affects, une pensée désorganisée et un discours incohérent. De plus, contrairement au précédent, l'altération de la cognition est plus marquée.

L'installation de ces symptômes se fait de manière plus précoce que les symptômes positifs dans la schizophrénie paranoïde.

1.4.3 La schizophrénie catatonique

Ce sous-type se traduit par la supériorité de la perturbation psychomotrice par rapport aux autres signes cliniques. Une alternance entre des attitudes imposées, des immobilités motrices ou des positions catatoniques et des agitations violentes est observée. Chez ces patients, nous pouvons mettre en évidence un négativisme extrême. Lors de ces épisodes, les proches du patient devront être vigilants au risque de blessure, à la fois pour le patient et pour eux-mêmes.

1.4.4 La schizophrénie indifférenciée

Le terme de schizophrénie indifférenciée regroupe tous les patients qui présentent des symptômes rentrant dans la définition de plusieurs autres formes de schizophrénie, ce qui ne permet pas de les classer de manière formelle dans un des sous-types.

Nous allons à présent détailler les théories biochimiques qui pourraient expliquer le déclenchement de la maladie et les diverses stratégies mises en place pour limiter l'apparition des symptômes.

1.5 Les hypothèses neurobiologiques

1.5.1 L'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 anti-histaminiques 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 100mg 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 Saint-Anne, Jean Delay et Pierre Deniker ont démontré qu'une dose journalière de 75mg 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).

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 Lindqvist 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.

1.5.1.1 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.

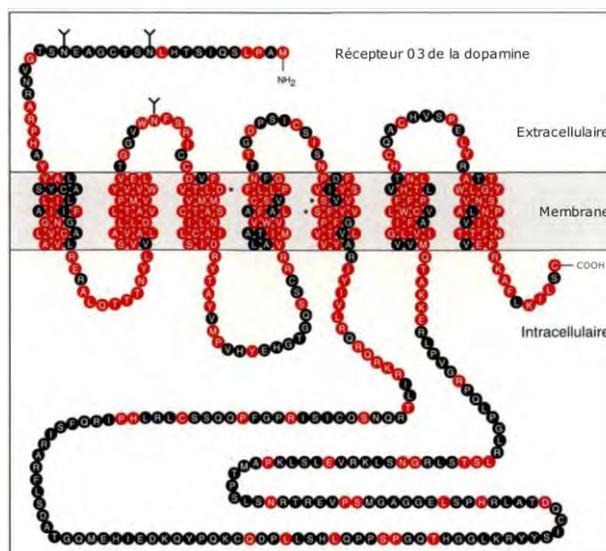


Figure 1 : Le récepteur dopaminergique D3 (16)

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 G_s),
- La famille du récepteur D2 (sous types D2, D3 et D4) : ils permettent l'inhibition de l'Adénylate Cyclase (protéine G_i ou G_o).

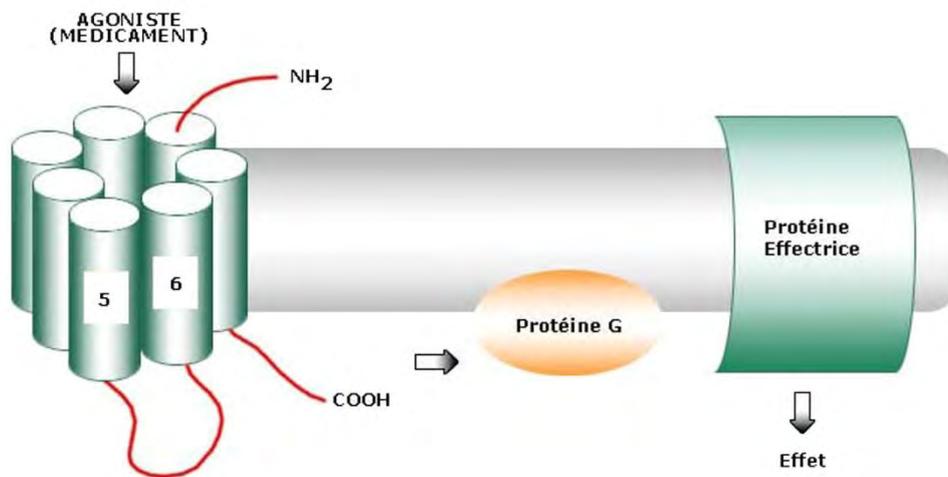


Figure 2 : L'effet pharmacologique d'un agoniste sur le récepteur couplé à une protéine G d'après pharmacomedicale.org

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'auto-récepteur. 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 des récepteurs 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).

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

Tableau 1 : Les différents récepteurs dopaminergiques et leurs localisations

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 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.

1.5.1.2 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.

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).

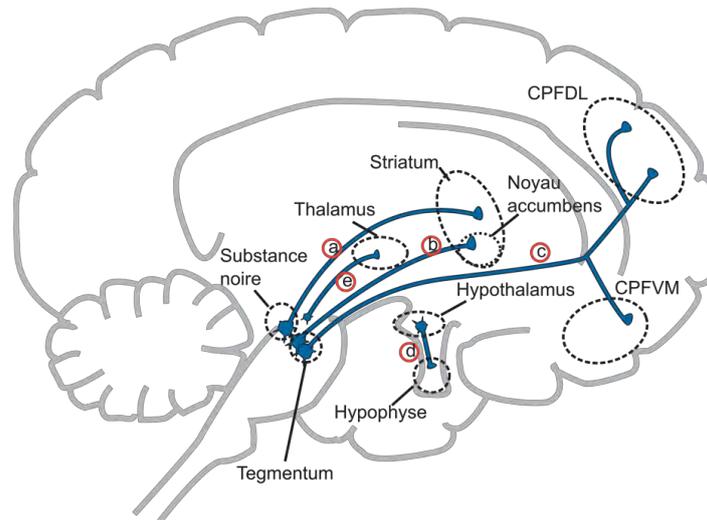


Figure 3 : Les voies dopaminergiques d'après Stephen M. Stahl (6) : (a) la voie nigro-striée; (b) la voie méso-limbique; (c) la voie méso-corticale; (d) la voie tubéro-infundibulaire; (e) fonction inconnue

1.5.2 L'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).

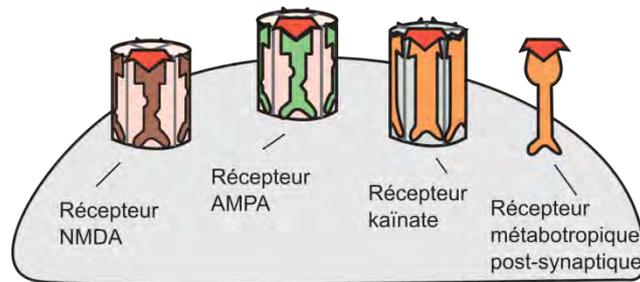


Figure 4 : Les différents récepteurs glutaminergiques d'après Stahl (6)

1.5.2.1 Le récepteur 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).

1.5.2.2 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 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 dopaminergique et glutamatergique et leur connexion permettent de mieux expliquer les différents aspects de la pathologie.

1.5.2.3 Implication de l'hypothèse glutamatergique dans la thérapeutique

Les thérapeutiques actuelles, ciblant préférentiellement la voie dopaminergique, ne se révèlent efficaces quasiment que sur les symptômes positifs. Il apparaît 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.

1.5.3 L'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 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.

2 Partie 2 : les thérapeutiques médicamenteuses

2.1 Historique

2.1.1 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
- 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.

2.1.2 Classifications des neuroleptiques

Après la découverte de plusieurs molécules neuroleptiques, diverses classifications ont vu le jour au cours du temps. Nous allons les détailler brièvement pour comprendre les classifications actuelles et les différences entre la première et la deuxième génération de traitements.

2.1.2.1 La classification de Lambert et Revol (1960) (27,29)

Après la définition du neuroleptique proposée par Delay et Deniker, Lambert et Revol proposent une classification en 1960 qui représente les neuroleptiques sur un axe horizontal allant du pôle « sédatif » au pôle « incisif » ou « réducteur », c'est-à-dire les molécules responsables de l'effet antipsychotique le plus fort.

Les molécules les plus sédatives sont représentées à l'époque par la cyamémazine, Tercian® et la lévomépromazine, Nozinan®. Leurs effets indésirables prédominants sont les effets neurovégétatifs.

L'halopéridol commercialisé sous le nom Haldol® est la molécule ayant le plus d'effet incisif. Les manifestations extrapyramidales constituent son principal effet indésirable.

Ces effets indésirables seront développés plus loin.

2.1.2.2 L'histogramme proposé par Delay et Deniker (1961) (27,30,31)

En 1961, Les médecins Delay et Deniker proposent un histogramme représentant les trois types d'actions sur l'excitation, les hallucinations et les délires et la léthargie.

Cela reprend la notion de molécules à dominante sédatif ou antipsychotique établie par Lambert et Revol.

2.1.2.3 L'Etoile de Liège de Bobon et al. (1972) (27,30,32)

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

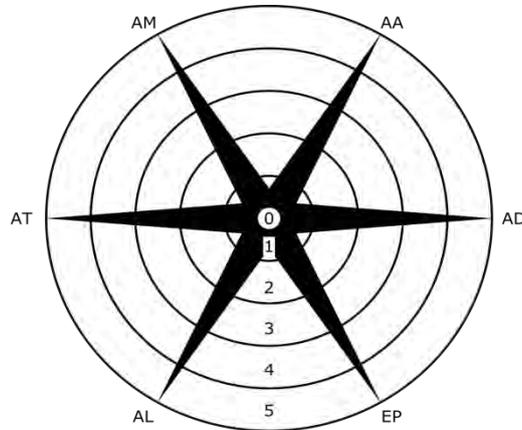


Figure 5 : Etoile de Liège d'après Bobon et al.

Comme exemple, prenons les cas de la chlorpromazine, Largactil® et de l'halopéridol, Haldol®.

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

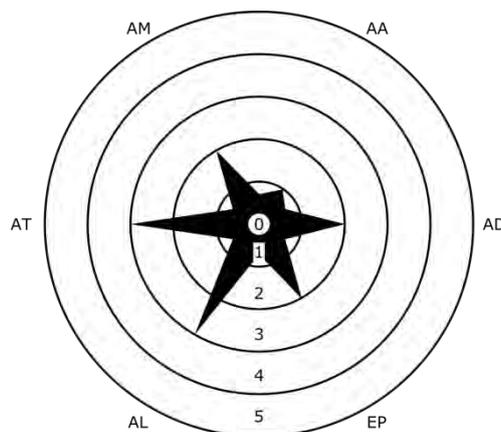


Figure 6 : Etoile de Liège de la chlorpromazine d'après Bobon et al.

Contrairement à la chlorpromazine, l'halopéridol a une action préférentielle sur la manie, les délires et a comme effet indésirable plus marqué, les manifestations extrapyramidales. Ces faits rejoignent ceux des classifications précédentes.

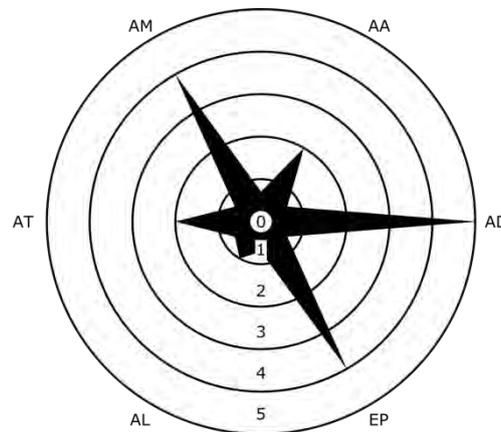


Figure 7 : Etoile de Liège de l'halopéridol d'après Bobon et al.

2.1.2.4 La classification de Deniker et Ginestet (1975) (24,25,27,30,31)

Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques :

- Les sédatifs : lévomépromazine (Nozinan®) ou chlorpromazine (Largactil®) par exemple. Les effets indésirables neurovégétatifs sont les plus fréquents. Cela fait référence à la classification de Lambert et Revol en 1960.
- Les moyens : propériciazine (Neuleptil®) ou thioridazine (Melleril®) par exemple. Leur action thérapeutique et leurs effets indésirables sont limités. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effets antipsychotiques.
- Les polyvalents : halopéridol (Haldol®) par exemple. Leur caractéristique est une action antipsychotique dominante. Ils ont, soit une propriété sédatrice, soit une propriété désinhibitrice plus marquée qui se rajoute à l'effet antipsychotique.
- Les désinhibiteurs : sulpiride (Dogmatil®) ou prochlorpérazine (Témentil®) par exemple. Les effets indésirables dominants sont les troubles hyperkinétiques.

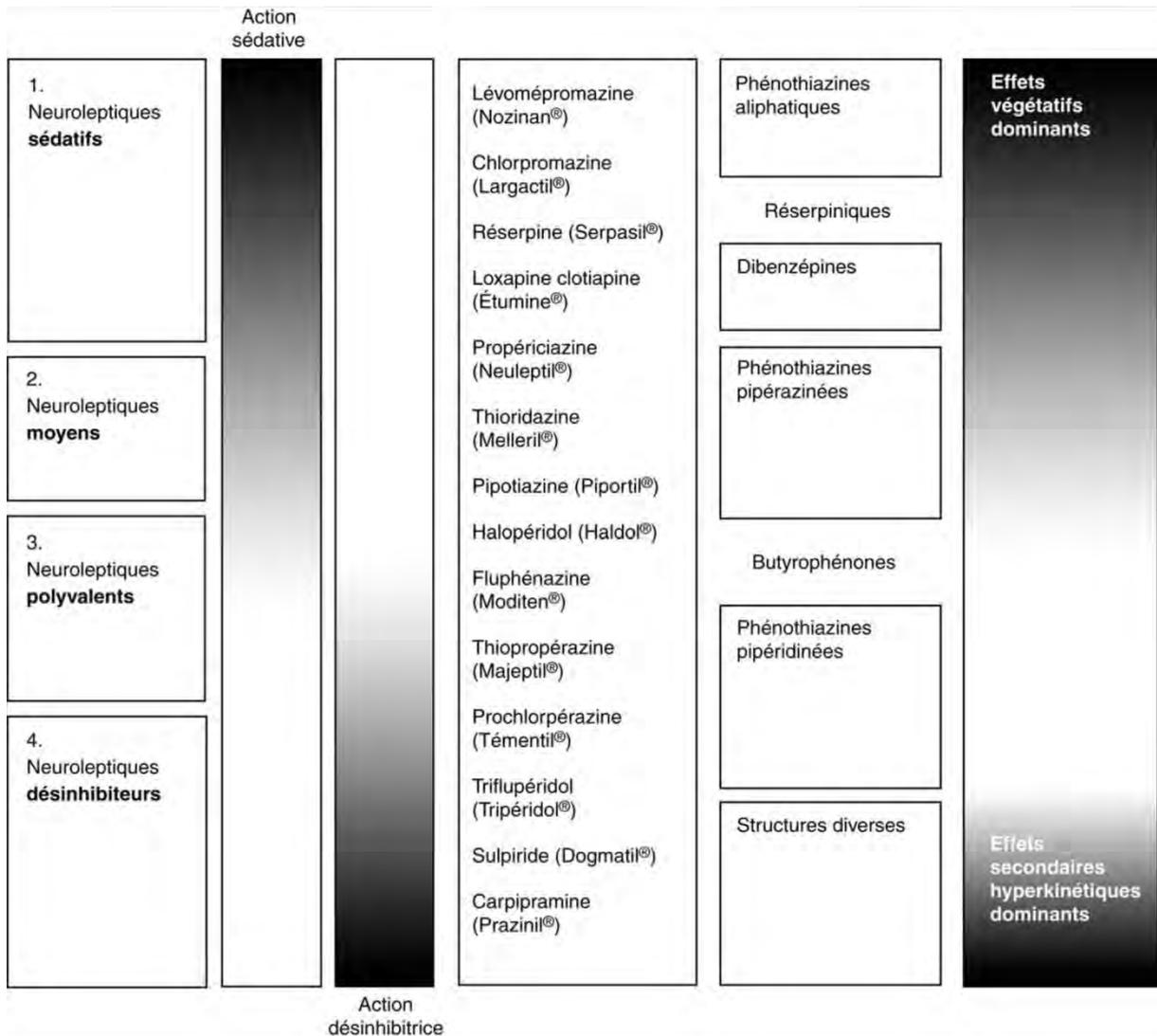


Figure 8 : Classification de Deniker et Ginestet d'après Franck et al. (24)

2.1.2.5 Classification de Petit et Colonna (1978) (25,27,31)

Cette classification se focalise sur la mono- ou bipolarité des molécules neuroleptiques. Ils ont mis en évidence qu'une molécule comme la pipotiazine (Piportil®), l'halopéridol (Haldol®) ou la fluphénazine (Moditen®) a une action différente en fonction de la posologie utilisée. C'est-à-dire qu'à faible dose, un effet anti-déficitaire est retrouvé et qu'à forte dose, la molécule a une action anti-hallucinatoire. Un tel médicament est alors qualifié de bipolaire. Les thérapies mono-polaires n'exercent qu'une seule action quelque soit la dose, il n'y a pas d'inversion d'effet.

En conclusion du paragraphe sur les classifications historiques, celles-ci ne sont valables que pour les neuroleptiques de première génération.

2.1.3 La naissance des antipsychotiques de deuxième génération

Ce n'est que dans les années 1990 que la deuxième génération de traitement voit le jour (8,24). Il apparaît alors qu'ils provoquent moins d'effets indésirables de type neurologiques. Cependant, la propriété d'engendrer des effets neurologiques fait partie intégrante de la définition du neuroleptique de Delay et Deniker proposée en 1957. Le terme d'atypicité est alors employé afin de marquer une différence entre les deux générations. De plus, nous parlerons de neuroleptiques pour qualifier les médicaments de première génération et d'antipsychotiques pour ceux de la deuxième. Ainsi, l'action antipsychotique est préférentiellement mise en avant au détriment des effets neurologiques.

L'historique de la thérapeutique antipsychotique permet de mettre en évidence la complexité de la classe des neuroleptiques, tant dans sa classification que dans les différents effets cliniques observés. Cette famille médicamenteuse est certainement une des plus complexes et diversifiées, car une donnée n'est souvent valable que pour une molécule ou un faible nombre de molécules. Nous allons à présent détailler la pharmacologie de cette classe qui témoignera de sa singularité.

2.2 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 français en 2016.

2.2.1 Classification chimique (33,34)

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®).

2.2.1.1 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 **cyamémazine** (Tercian®), la **fluphénazine** (Modécate®), la **propériciazine** (Neuleptil®) et la **pipotiazine** (Piportil®).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil®	1952
Lévomépromazine	Nozinan®	1956
Cyamémazine	Tercian®	1971
Fluphénazine	Modécate®, Moditen®	1971
Propériciazine	Neuleptil®	1963
Pipotiazine	Piportil®	1972

Tableau 2 : Les phénothiazines

2.2.1.2 Les butyrophénones

Elles sont représentées par les médicaments suivants : l'**halopéridol** (Haldol®), le **dropéridol** (Droleptan®) et la **pipampérone** (Dipipéron®). Une dernière molécule, le **pimozide** (Orap®) est classée comme apparentée aux butyrophénones.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Halopéridol	Haldol®	1960
Dropéridol	Droleptan®	1998
Pipampérone	Dipipéron®	1965
Pimozide	Orap®	1971

Tableau 3 : Les butyrophénones

2.2.1.3 Les benzamides

Nous retrouvons trois molécules : le **sulpiride** (Dogmatil®), l'**amisulpride** (Solian®) et le **tiapride** (Tiapridal®). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Sulpiride	Dogmatil®	1968
Amisulpride	Solian®	1986
Tiapride	Tiapridal®	1974

Tableau 4 : Les benzamides

2.2.1.4 Les thioxanthènes

Cette classe comporte deux molécules : le **flupenthixol** (Fluanxol®) et le **zuclopthixol** (Clopixol®).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Flupenthixol	Fluanxol®	1983
Zuclopthixol	Clopixol®	1987

Tableau 5 : Les thioxanthènes

2.2.2 Délai d'apparition des effets recherchés (35)

Les neuroleptiques sont responsables de plusieurs effets mais qui ne sont pas observés au même moment après avoir commencé le traitement. En effet, l'effet sédatif apparaît en premier, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement. Ensuite, l'effet antipsychotique à proprement parler est plus long à survenir, il est observé quelques semaines après le début et l'effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement. Il faudra insister sur ce point avec le patient. Le dernier effet, celui désinhibiteur, avec une diminution du repli sur soi et une augmentation des contacts apparaît seulement après plusieurs mois de traitement.

Le point essentiel est qu'il faut laisser le temps au traitement d'apporter les différents effets recherchés et de trouver la bonne molécule qui aura le meilleur profil pharmacologique par rapport aux symptômes présentés par le patient.

2.2.3 Profil pharmacologique de classe

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

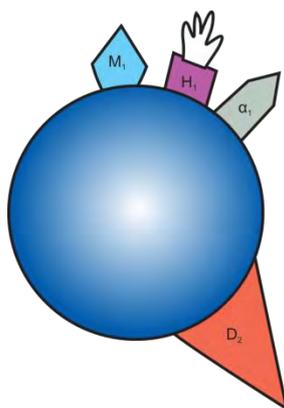


Figure 9 : Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl (6)

2.2.4 Profil des effets indésirables

Les effets indésirables sont aussi variés que les différentes cibles des molécules neuroleptiques. Nous allons détailler ces effets en fonction des cibles pharmacologiques.

2.2.4.1 L'antagonisme D2

Cette propriété d'antagonisme dopaminergique D2 est à l'origine des effets cliniques recherchés mais aussi d'effets non recherchés en fonction de la zone cérébrale touchée.

Concernant la voie dopaminergique nigro-striée, la diminution du taux de dopamine entraîne l'apparition d'effets neurologiques extrapyramidaux. Un des syndromes extrapyramidaux le plus connu est le syndrome parkinsonien. L'administration de neuroleptiques peut provoquer un **syndrome** qualifié de **pseudo parkinsonien**. Nous pouvons observer une triade de symptômes :

- L'**akinésie** se traduisant par une lenteur dans l'initiation d'un mouvement et la **bradykinésie** qui correspond à une lenteur dans l'exécution des mouvements.
- Les tremblements de repos
- L'**hypertonie** ou rigidité musculaire

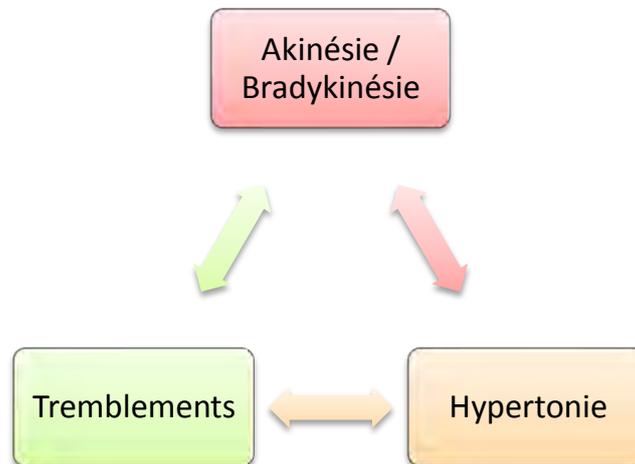


Figure 10 : La triade des symptômes

Des signes de dyskinésies précoces sont aussi observés. Ils se traduisent par des spasmes musculaires intermittents qui font prendre au patient des positions anormales. Ces signes apparaissent très rapidement après le début du traitement.

Ensuite, des dyskinésies tardives peuvent apparaître. Comme leur nom l'indique, elles sont observées la plupart du temps lors d'une prise au long cours à posologie élevée d'un neuroleptique. Elles se caractérisent par des mouvements hyperkinétiques ou mouvements répétitifs involontaires des muscles de la bouche, du visage, du tronc et des extrémités (36,37). Une des hypothèses de leur origine est l'« up regulation » des récepteurs dopaminergiques nigrostriés en réponse au blocage de cette voie dû à la prise du neuroleptique au long cours. Les récepteurs sont alors en plus grand nombre et hypersensibles. Ces effets indésirables peuvent devenir irréversibles si les patients ne sont pas correctement suivis et si le traitement est poursuivi trop longtemps (6,30,38).

Un autre symptôme faisant partie du syndrome extrapyramidal peut être observé : l'akathisie. Cela se traduit par une incapacité à rester immobile dans une même position trop longtemps et un besoin irrépressible de bouger (36). L'akathisie s'apparente au syndrome des jambes sans repos.

Concernant la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire, l'antagonisme dopaminergique lève l'inhibition de la production de prolactine ce qui provoque une hyperprolactinémie. Cela peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une aménorrhée, des troubles sexuels, une prise de poids et une baisse de la masse osseuse notamment chez les femmes ménopausées (6,18). Une corrélation entre la dose utilisée et l'apparition de ces effets a été démontrée. L'arrêt du traitement neuroleptique permet de rétablir le taux normal de prolactine sous trois semaines environ (18).

Il apparaît, que ces deux types d'effets indésirables sont observés pour des doses de neuroleptiques qui permettent l'occupation de 80% des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, l'occupation de 60% de ces mêmes récepteurs suffirait à l'apparition de l'effet neuroleptique recherché avec le traitement. Une limitation de la dose utilisée pourrait donc être un axe d'approche pour diminuer l'incidence de ces effets (6).

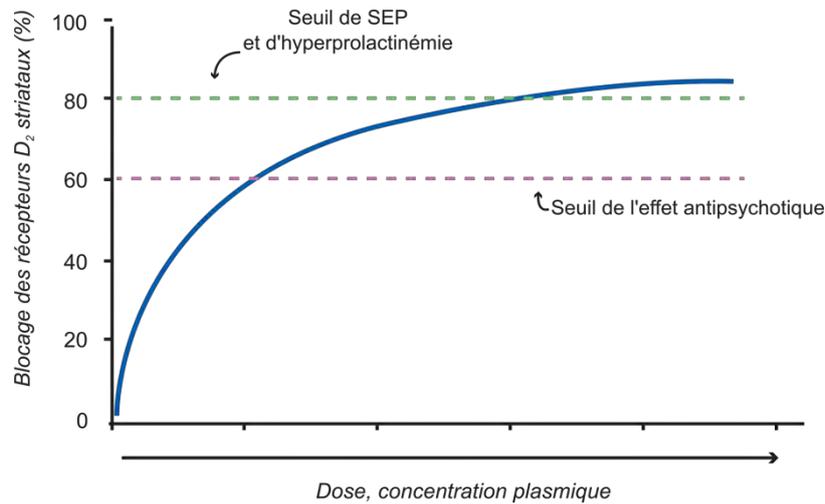


Figure 11 : Apparition des effets extrapyramidaux et de l'hyperprolactinémie en fonction du taux d'occupation des récepteurs D2 (6)

2.2.4.2 L'antagonisme M1

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs cholinergiques muscariniques sont à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables atropiniques. Nous pouvons retrouver : une **mydriase**, des **troubles de l'accommodation**, une **sècheresse buccale**, une **tachycardie**, une **rétenion urinaire** et une **constipation**. Il faudra être vigilant dans l'association d'un neuroleptique à un correcteur anticholinergique, en raison de l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables (36,39,40).

Cependant le potentiel atropinique des neuroleptiques peut être profitable afin de diminuer les symptômes neurologiques extrapyramidaux qu'ils provoquent. En effet, dans les conditions physiologiques, les récepteurs dopaminergiques D2 présents sur les neurones cholinergiques de la voie nigro-striée régulent la libération d'acétylcholine. En présence d'un neuroleptique, on observe une augmentation de la transmission d'acétylcholine. L'addition des effets anti-dopaminergiques et de l'augmentation de l'acétylcholine est à l'origine d'un plus grand risque de syndrome extrapyramidal. La propriété anticholinergique permet alors de contrebalancer ces effets neurologiques. En effet, les neuroleptiques ayant les propriétés atropiniques les plus faibles sont les plus responsables de symptômes extrapyramidaux. Tandis que ceux avec les propriétés atropiniques les plus fortes entraineront le moins de ces symptômes (6,24).

2.2.4.3 L'antagonisme H1

L'action des neuroleptiques sur les récepteurs histaminiques H1 provoque une **sédation** qui peut être recherchée en début de traitement lorsque le patient se révèle agité. Elle est généralement transitoire mais si la somnolence persiste, une adaptation de posologie ou un changement de molécule neuroleptique pourra être envisagé (24). De plus, une augmentation de l'appétit et donc une **prise de poids** peuvent apparaître à cause de cet antagonisme H1 (6,30,40).

2.2.4.4 L'antagonisme α 1

L'antagonisme des récepteurs α 1 adrénergiques provoqué par les neuroleptiques induit plusieurs effets indésirables. Cela peut provoquer une **sédation**, effet qui se surajoute à l'antagonisme H1. De plus une **hypotension artérielle** et plus spécifiquement une hypotension artérielle **orthostatique** peut apparaître et nécessitera une surveillance rapprochée en début de traitement. Elle se manifeste par des vertiges et des malaises dus à des changements de position (41). Cette hypotension va pouvoir entraîner une tachycardie réflexe (6,36,39,41). Les effets atropiniques augmentent également le risque d'emballement de la fréquence cardiaque. Des effets indésirables **sexuels** tels que des troubles de l'érection et de l'éjaculation sont aussi à prendre en compte lorsqu'il y a une inhibition de l'action adrénergique (24). De plus, ces effets s'additionnent avec l'augmentation du taux de prolactine.

2.2.4.5 L'allongement de l'espace QT

Dans la suite des troubles cardio-vasculaires dus à l'antagonisme α 1, la plupart des neuroleptiques sont à l'origine du syndrome du QT long acquis médicamenteux et notamment les phénothiazines avec la chlorpromazine. L'espace QT correspond à la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire. Il y a donc un allongement du temps de repolarisation du ventricule dû au blocage du canal potassique hERG par les molécules (42,43). L'allongement du QT est un facteur de risque pour l'apparition des torsades de pointe qui, elles mêmes, peuvent entraîner des complications cardiaques à type de fibrillation ventriculaire, de syncope, et de mort subite (41). Le risque de mort subite est multiplié par 2,4 par rapport à la population générale (43). Une valeur de l'espace QTc supérieur à 500ms (Normes : hommes < 450ms et femmes < 430ms) pourrait contre-

indiquer la prescription de neuroleptiques. Le QTc est l'espace QT corrigé pour la fréquence cardiaque (41).

Il existe des facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge, le sexe féminin, un allongement congénital du QT, la bradycardie, l'hypokaliémie et une association avec d'autres médicaments à risque : anti-arythmiques, macrolides, antidépresseurs imipraminiques entre autre (41,42).

Une surveillance par électrocardiographie se révèle nécessaire avant l'initiation et tout au long du traitement pour connaître l'état cardiaque du patient et son évolution.

2.2.4.6 Le syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques se révèle être la complication du traitement pharmacologique la plus grave. Il a été décrit pour la première fois en 1960 par le psychiatre français Delay lors d'un traitement par de l'halopéridol (24,44). Ce syndrome reste néanmoins rare avec une incidence de 0,07 à 0,15% chez les patients traités (44). Il se retrouve mortel dans 10 à 20% des cas notamment lorsque le diagnostic de syndrome malin n'a pas été posé et que le traitement n'a pas été mis en place. L'apparition des premiers symptômes se fait dans les premières heures à plusieurs jours après l'initiation du traitement. La plupart du temps, ce sera pendant la première semaine de traitement et très rarement après le premier mois (3).

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

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

A l'origine, nous retrouvons un trouble dans la régulation de la thermogénèse au niveau de l'hypothalamus. Il y a cependant des facteurs favorisants comme une maladie

neurologique sous-jacente, des troubles psychiatriques, une déshydratation ou une administration rapide par voie parentérale (neuroleptiques à action prolongée) (44).

2.2.5 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.

2.2.5.1 La chlorpromazine

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

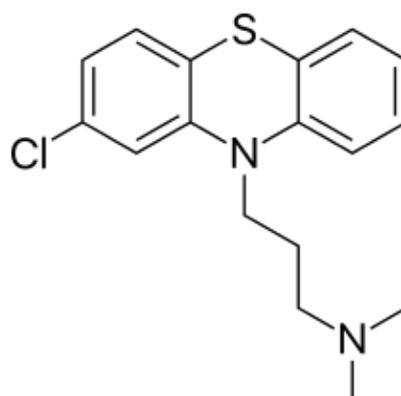


Figure 12 : Structure chimique de la chlorpromazine

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

La forte affinité pour les récepteurs histaminiques H1 entraîne une forte somnolence lors de l'administration de chlorpromazine, ce qui est une caractéristique de la classe des phénothiazines. La propriété atropinique, comme cela a été vu précédemment, permet d'améliorer la tolérance neurologique en limitant les effets extrapyramidaux (30). De plus, la

molécule a une plus faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2, ce qui renforce l'effet sédatif et la tolérance neurologique (17). Le principal effet clinique de la chlorpromazine est l'effet anti-productif.

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

2.2.5.2 L'Halopéridol

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

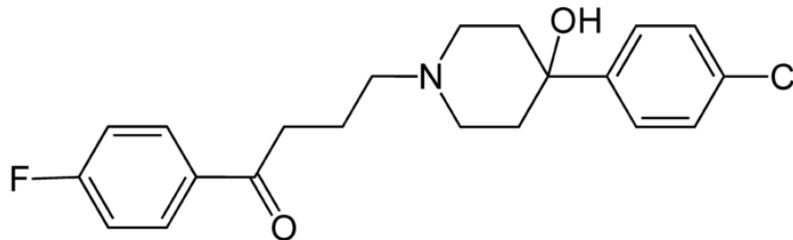


Figure 13 : Structure chimique de l'halopéridol

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-hallucinoire. Cependant cela entraîne fréquemment des symptômes neurologiques extrapyramidaux (33).

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

- 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.

2.2.6 Bilan des neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques de première génération ont prouvé leur efficacité sur les symptômes positifs que ce soit lors d'épisodes aigus ou à long terme dans la prévention d'épisodes productifs. Par contre, les médicaments ne sont que peu efficaces sur les autres versants de la maladie comme les symptômes négatifs ou cognitifs. La sélectivité des molécules pour les différents récepteurs crée les différents profils pharmacologiques et d'effets indésirables. Les effets indésirables caractéristiques de la classe sont les effets neurologiques et l'hyperprolactinémie. Il faudra y être vigilant car une mauvaise tolérance pourra entraîner une mauvaise observance des traitements.

2.3 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. Les molécules présentées par la suite sont sur le marché français en 2016.

2.3.1 Classification chimique (33,34)

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).

2.3.1.1 Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines

La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la **clozapine** (Leponex®). Elle a été synthétisée en 1959, puis abandonnée en 1975 à cause d'effets indésirables hématologiques, notamment des cas mortels d'agranulocytose (27). Néanmoins elle fut réintroduite en 1991 du fait qu'elle ait montré son efficacité dans les formes résistantes de la schizophrénie et qu'elle soit la seule molécule indiquée pour traiter une psychose chez un patient parkinsonien. Nous y

retrouvons également l'**olanzapine** (Zyprexa®). Une troisième molécule, la **quétiapine** (Xéroquel®), fait partie de la classe des dibenzothiazépines.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex®	1991
Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhéra®	1996
Quétiapine	Xéroquel®	2010

Tableau 6 : Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines

2.3.1.2 Les benzisoxazoles

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

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Risperdal®, Risperdal Consta®	1995
Palipéridone	Xéplion®	2011

Tableau 7 : Les benzisoxazoles

2.3.1.3 Les dihydroquinolones

Une seule molécule est retrouvée dans cette classe : l'**aripiprazole** (Abilify®). Cependant nous verrons par la suite que cette molécule n'a pas exactement les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres médicaments de deuxième génération, ce qui amène certains chercheurs à la classer comme un antipsychotique de troisième génération.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Aripiprazole	Abilify®, Abilify maintena®	2004

Tableau 8 : Les dihydroquinolones

2.3.2 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.

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

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.

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

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.

- 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.

Nous allons maintenant voir comment les récepteurs sérotoninergiques peuvent moduler l'activité pharmacologique des antipsychotiques atypiques. Concernant l'agonisme partiel des récepteurs D2 évoqué plus haut, il sera détaillé dans la partie 2.4.

2.3.2.1 L'implication des récepteurs 5HT2A (6,45)

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.

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.

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 transmit, 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.

Le blocage des récepteurs 5HT_{2A} corticaux augmente la libération de dopamine

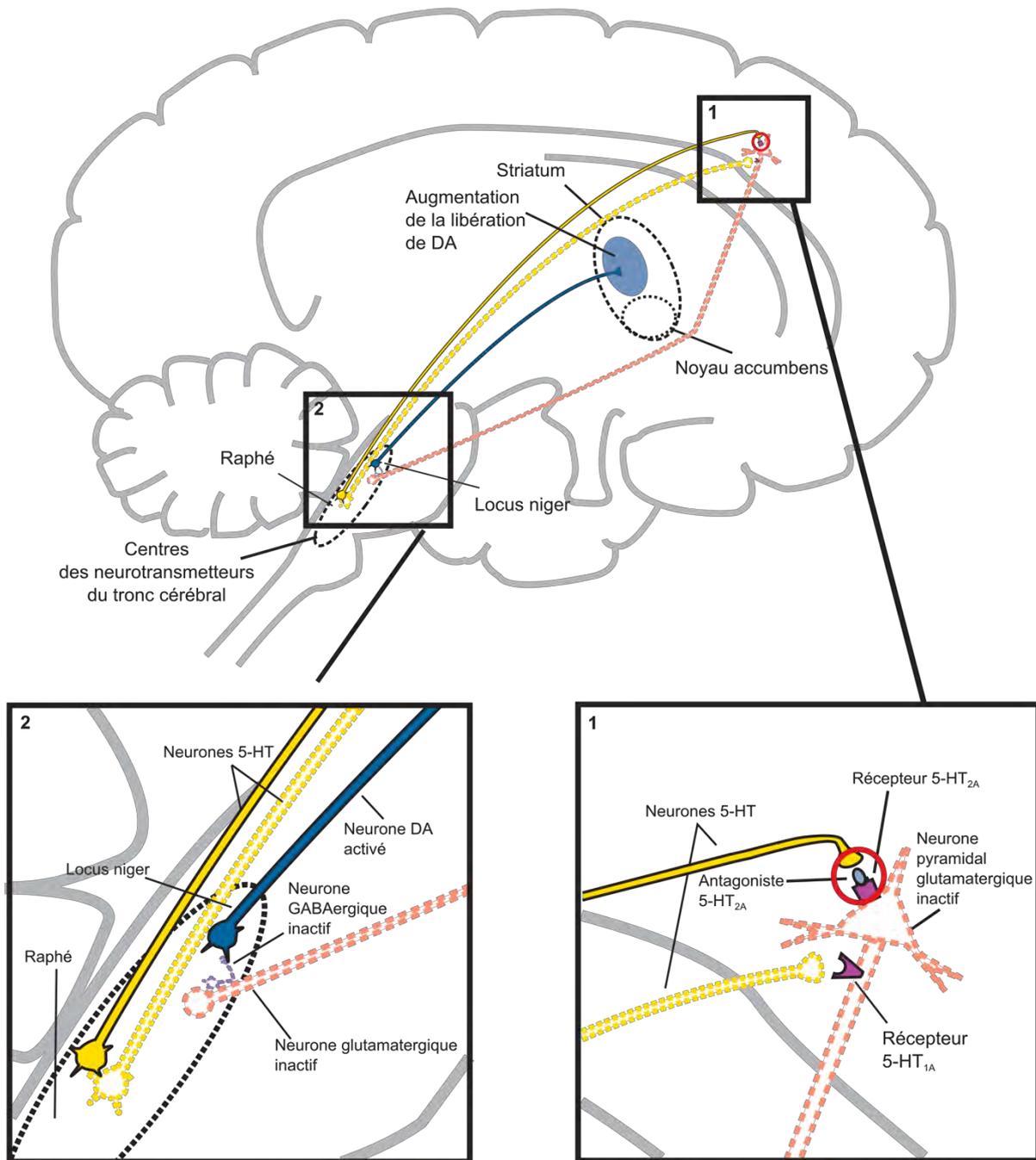


Figure 14 : Modulation de la libération de dopamine par les récepteurs 5HT_{2A} d'après Stahl (6)

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.

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

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.

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).

2.3.3 Profil des effets indésirables

La plus grande variété des cibles pharmacologiques de la deuxième génération d'antipsychotiques est à l'origine d'un profil différent d'effets indésirables.

2.3.3.1 Les signes neurologiques

La capacité de dissociation rapide des récepteurs D2, la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 et l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT1A des molécules antipsychotiques améliorent la tolérance neurologique tout en gardant une bonne efficacité antipsychotique (24).

Concernant le taux d'occupation des récepteurs D2, il y a une hypothèse pour expliquer l'apparition ou non des effets indésirables. Lorsque ces récepteurs sont occupés à 60%, on observe l'effet thérapeutique recherché, à savoir l'effet antipsychotique. Lorsque ces mêmes récepteurs sont occupés à 80% et plus dans la voie nigro-striée, c'est à ce moment là qu'on observerait l'apparition des symptômes extrapyramidaux. La plus faible affinité pour les récepteurs D2 que les neuroleptiques de première génération pourrait donc expliquer la diminution des symptômes neurologiques (6,43).

2.3.3.2 Les troubles métaboliques

La découverte des antipsychotiques de deuxième génération a été une révolution concernant les effets indésirables neurologiques. Cependant d'autres effets néfastes ont fait leurs apparitions, tels que les effets métaboliques et cardiovasculaires.

Tout d'abord, les patients présentent des facteurs de risque cardio-métaboliques liés à la pathologie schizophrénique : ils sont plus souvent fumeurs, ils adoptent une alimentation déséquilibrée et sont souvent sédentaires (47,48). De plus, sans traitement, l'obésité et le syndrome métabolique sont plus fréquents chez les patients schizophrènes (47). A cela se rajoute l'action du traitement qui peut entraîner une prise de poids, une obésité, des troubles dans le métabolisme des glucides (diabète) et des lipides (dyslipidémie), un syndrome métabolique, une maladie cardiovasculaire et jusqu'à la mort prématurée (6,47). Stephen M. Stahl emploie l'expression d' « **autoroute métabolique** » afin d'expliquer l'apparition des symptômes.

L'antagonisme des récepteurs H1 et 5HT2C est à l'origine de la prise de poids. L'effet anti-H1 des molécules sur les récepteurs présents sur l'hypothalamus, induit une modulation du métabolisme de base avec une augmentation du taux d'AMP-kinase, qui provoque un effet orexigène et donc un accroissement de la prise alimentaire. Cette action s'oppose à celle de la leptine, hormone anorexigène, qui, en condition physiologique, inhibe la production d'AMP-kinase hypothalamique. De plus, lors d'une expérience avec des souris KO pour le gène du récepteur H1, il a été montré qu'elles consommaient plus de nourriture que les autres (43,48).

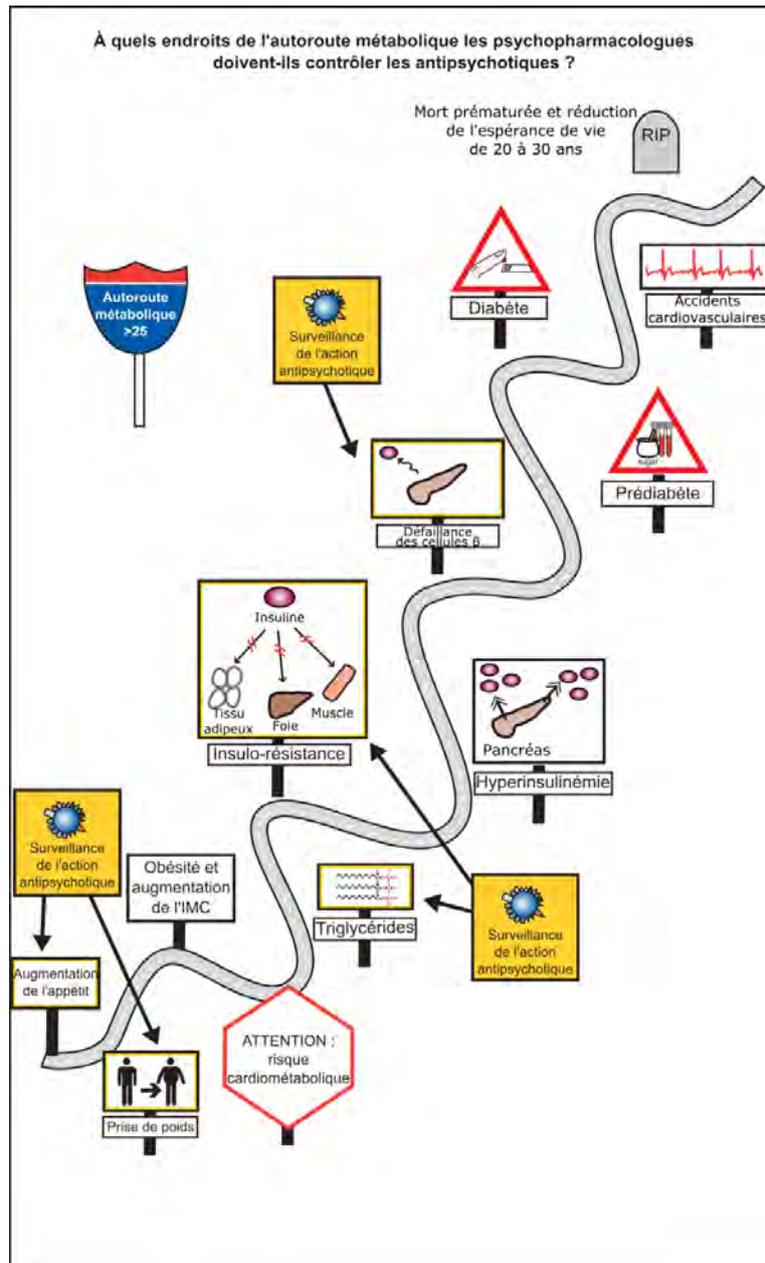


Figure 15 : L'autoroute métabolique selon Stahl (6)

Le développement du diabète suite à la prise d'antipsychotique peut être expliqué par deux théories différentes :

- La première est celle dépendante de la prise de poids et ressemble à l'apparition d'un diabète de type 2 (DT2) dans la population générale dans le cadre d'un syndrome métabolique. En effet, l'augmentation du poids peut mener à l'obésité qui favorise l'intolérance au glucose, la résistance périphérique à l'insuline et l'augmentation des triglycérides. Ensuite se crée un hyperinsulinisme puis un diabète de type 2.

- Cependant la deuxième théorie serait que le diabète induit est indépendant et plus précoce que la prise de poids du patient. Cette théorie se place dans un contexte d'insulinopénie. Il pourrait alors y avoir une action directe sur la sécrétion d'insuline et/ou sur la sensibilité des récepteurs à l'insuline sans que la dysrégulation insuliniq ue soit due à la prise de poids abdominale (6,47,48).

L'incidence du diabète au sein de la population schizophrénique varie de 5,6 à 15,8% contre 1,1% dans la population générale (49).

La prévalence du syndrome métabolique dans la même population varie de 29 à 54% (43). Le syndrome métabolique se définit d'après la fédération internationale du diabète en 2009 par la présence de 3 des 5 critères suivants :

- Tour de taille : femmes > 80cm et hommes > 94cm
- Triglycérides > 1,5g/L ou présence d'un traitement
- HDL-cholestérol bas : femmes < 0,50g/L et hommes < 0,40g/L
- Pression artérielle : PAS \geq 130 et/ou PAD \geq 85 ou présence d'un traitement
- Glycémie à jeun \geq 1,0g/L ou présence d'un traitement

L'existence de ces effets indésirables impose un bilan pré thérapeutique et un suivi clinique et biologique tout au long du traitement.

Le bilan avant l'initiation du traitement comprend un interrogatoire afin de recueillir les antécédents personnels et familiaux de troubles cardio-métaboliques, les autres traitements du patient qui pourraient engendrer le même type d'effets indésirables. Ensuite, il faudra prendre en compte l'âge et le sexe de la personne (47). Le bilan biologique comprend la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1C) et le bilan lipidique complet à jeun. Nous retrouvons dans le bilan clinique le poids, le tour de taille et la mesure de la pression artérielle (49).

Le suivi durant le traitement se compose de :

- La glycémie à jeun et la mesure de la tension artérielle à trois mois puis tous les ans
- La mesure du poids tous les mois pendant trois mois puis tous les trois mois
- La mesure du tour de taille tous les trois mois
- Le bilan lipidique à trois mois puis tous les cinq ans

Tous les antipsychotiques atypiques ne présentent pas le même risque de développer ces effets indésirables. En effet, les deux molécules les plus pourvoyeuses de troubles métaboliques font partie de la famille de dibenzodiazépines : la clozapine et l'olanzapine.

Par ordre de risque décroissant, nous retrouvons (35) :

**LA CLOZAPINE > L'OLANZAPINE > LA RISPERIDONE > LA QUETIAPINE >
L'AMISULPRIDE > L'ARIPRAZOLE**

2.3.3.3 Les autres effets indésirables (43)

Comme les neuroleptiques de première génération, nous retrouvons en fonction de l'affinité pour les différents récepteurs, les mêmes effets indésirables :

- Le syndrome atropinique en fonction de l'affinité pour les récepteurs muscariniques M1
- La sédation : récepteurs H1, M1 et α 1
- Les troubles endocriniens : hyperprolactinémie et troubles sexuels
- Les troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique et allongement de l'espace QT

2.3.4 Exemple de profil pharmacologique de molécules

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

2.3.4.1 La clozapine

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

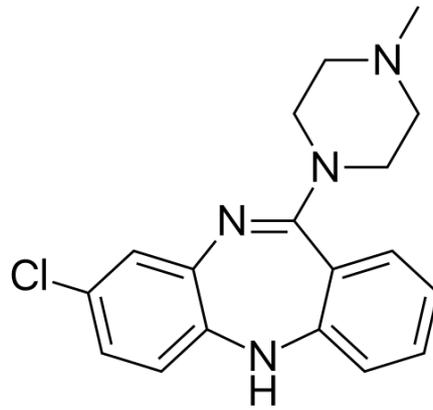


Figure 16 : Structure chimique de la clozapine

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 17), 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.

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).

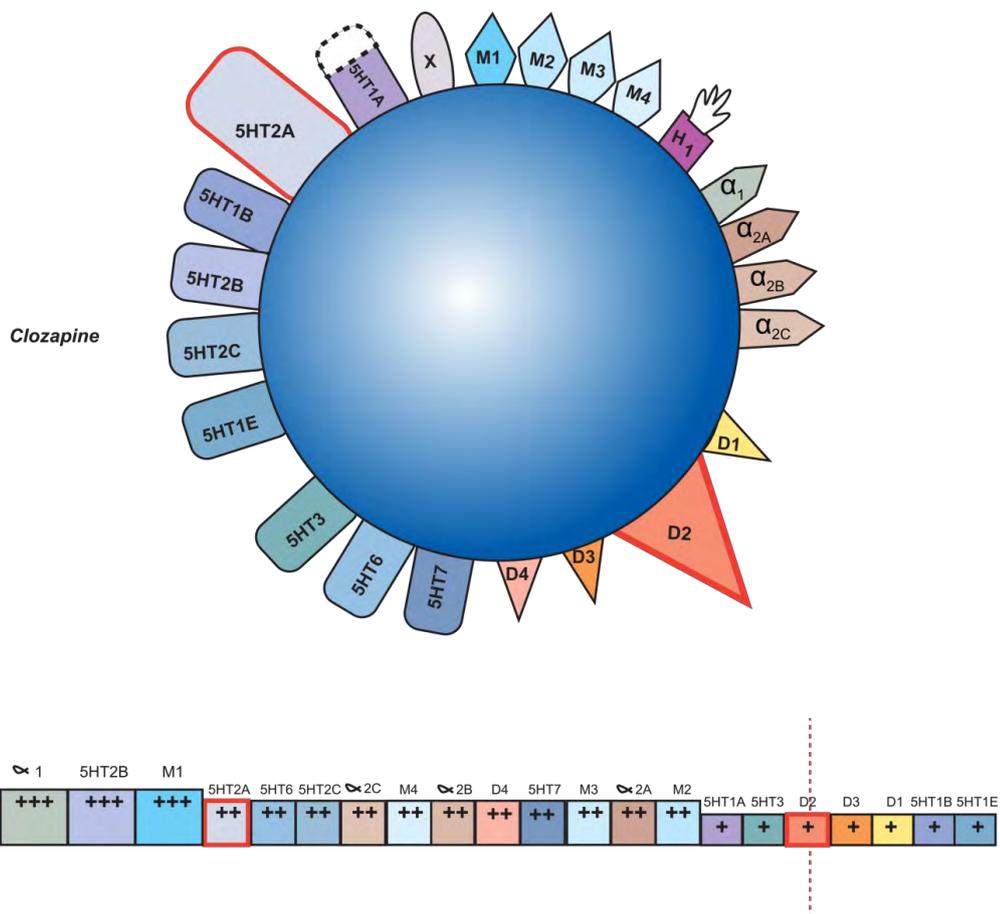


Figure 17 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la clozapine d'après Stahl (6)

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 :
 - Les globules blancs $> 3500/\text{mm}^3$
 - Les polynucléaires neutrophiles (PNN) $> 2000/\text{mm}^3$
- 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

2.3.4.2 La rispéridone

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

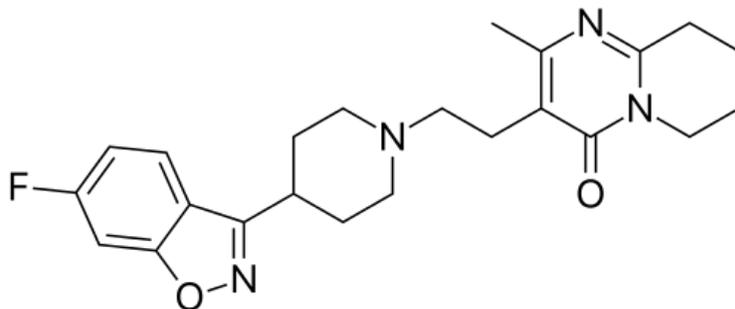


Figure 18 : Structure chimique de la rispéridone

La molécule présente une forte affinité pour les récepteurs 5HT2A. 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 19), l'affinité pour les récepteurs 5HT2A 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).

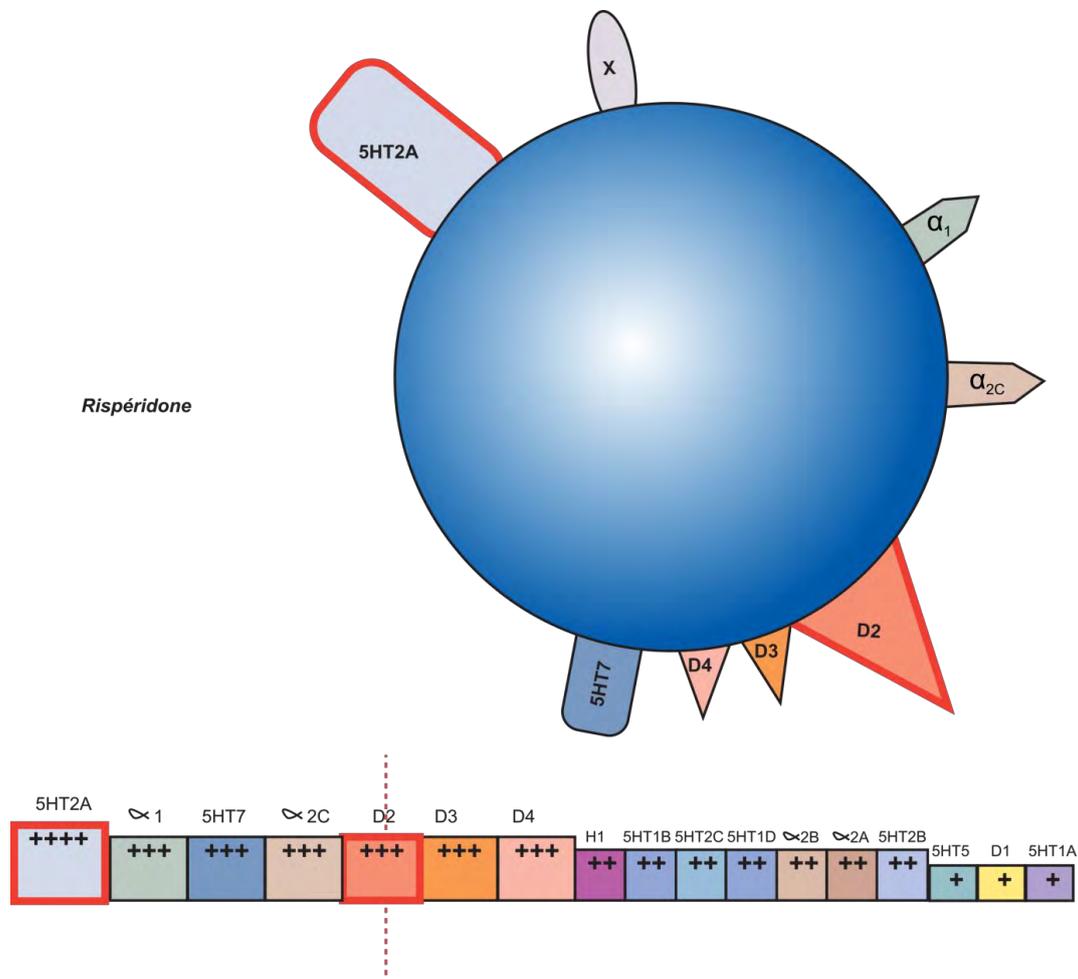


Figure 19 : Profil pharmacologique et réceptogramme de la rispéridone d'après Stahl (6)

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 :
 - Dans le cadre de troubles de la conduite chez l'enfant
 - 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).

2.3.5 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.

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).

2.4 Les médicaments de troisième génération

Cette partie nous amène à parler de l'émergence d'une théorie selon laquelle, nous pourrions différencier les molécules de deuxième génération détaillées ci-dessus et l'aripiprazole en terme de profil pharmacologique. En effet, pour certains auteurs, la propriété d'agoniste partiel des récepteurs D2 de l'aripiprazole s'oppose à celle d'antagonisme D2 présentée par les autres antipsychotiques. Ils parlent alors de médicaments de troisième génération et l'aripiprazole est pour l'instant, la seule molécule représentante de cette classe (38,50,51).

2.4.1 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).

2.4.2 L'aripiprazole

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

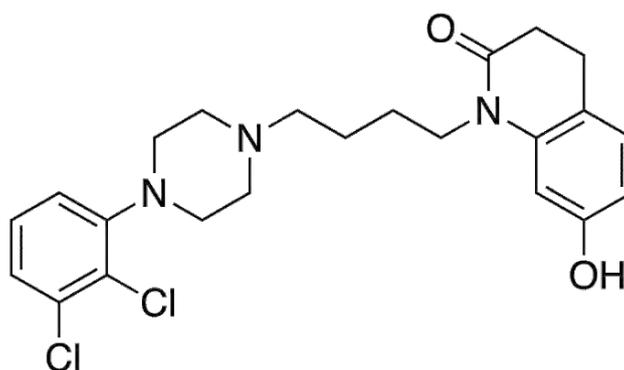


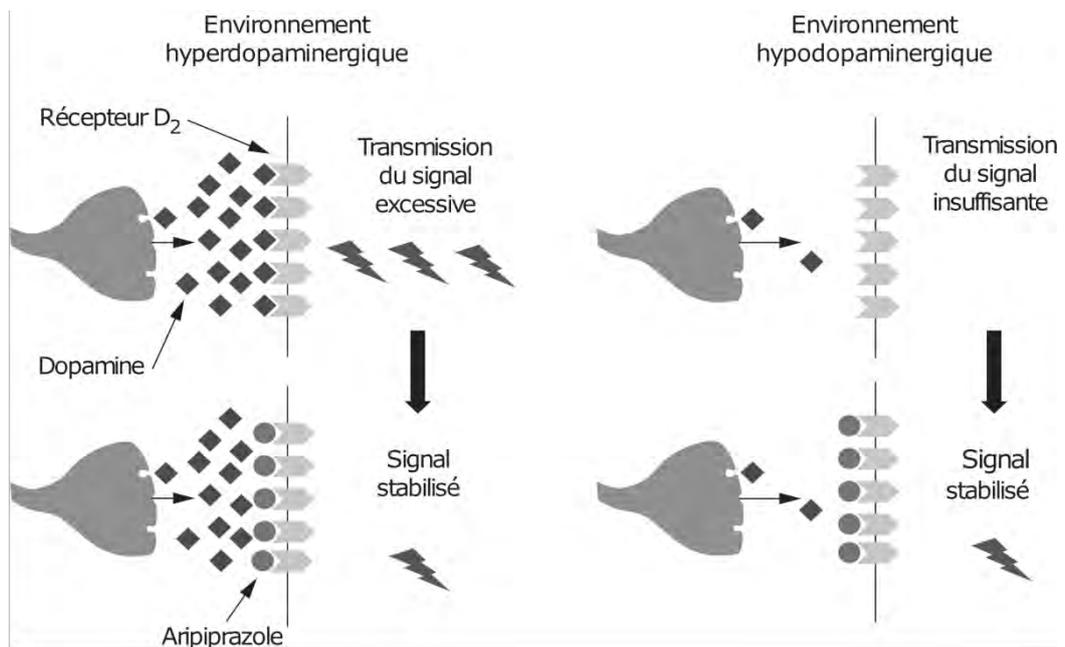
Figure 20 : Structure chimique de l'aripiprazole

2.4.2.1 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. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

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 21 : 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 α_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 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 22) 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.

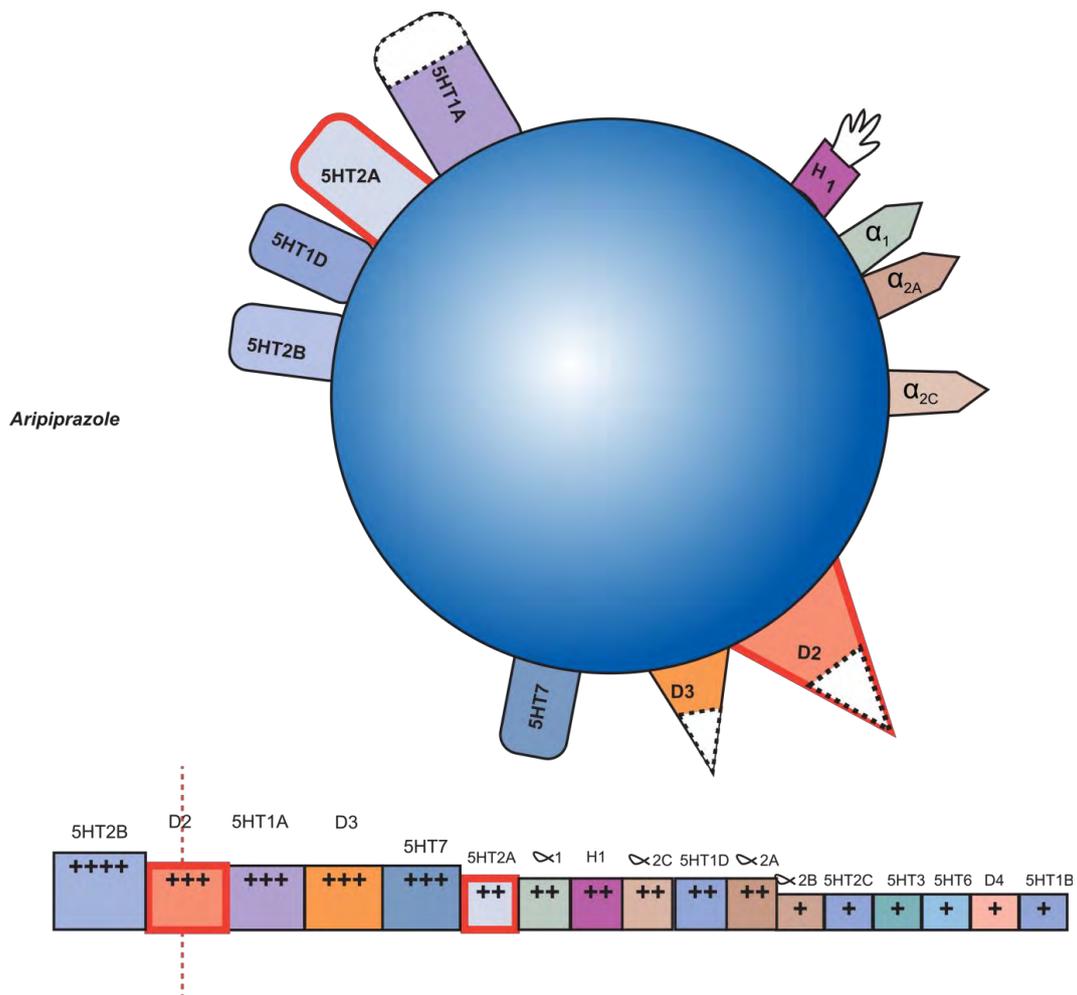


Figure 22 : Profil pharmacologique et réceptogramme de l'aripiprazole d'après Stahl (6)

2.4.2.2 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 récives d'épisodes pour les adultes et les adolescents de plus de 13 ans

2.4.2.3 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

2.5 Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques

Molécules Propriétés	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Risperidone	Aripiprazole
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	5HT1A, D3, 5HT2A
Effets indésirables	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique	Syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques	Agranulocytose, prise de poids, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques	Hyperprolactinémie, sédation, prise de poids	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux

3 Partie 3 : Vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie

3.1 Problématique

L'adaptation du traitement de la schizophrénie en fonction des caractéristiques de chaque patient est une vision idéaliste dans le but de tirer la meilleure efficacité des médicaments. Si un patient bénéficie d'un traitement qui lui convient sur le plan de la prise, qu'il réduit suffisamment tous ses symptômes et que les effets indésirables sont connus, acceptables ou bien pris en charge, il sera plus enclin à comprendre les bénéfices du traitement et à le suivre correctement.

Le traitement de la schizophrénie présente plusieurs objectifs pour le patient (34,35,53) :

- Atténuer ou stopper ses symptômes, qu'ils soient positifs ou négatifs
- Améliorer sa qualité de vie : fonctions cognitives, autonomie, insertion sociale et professionnelle
- Aider le patient à prendre conscience de sa maladie et à accepter son traitement
- Entrer dans un parcours de soin et bénéficier d'une prise en charge globale de sa pathologie

Cependant, pour observer les réels bénéfices du traitement pharmacologique, il faut que celui-ci soit pris consciencieusement. Une des principales causes de non efficacité est la mauvaise observance du traitement.

3.1.1 Observance du traitement

L'observance se définit comme le bon suivi des recommandations médicales par le patient. Cela englobe l'ensemble des comportements du patient réalisés dans ce but (54–56). L'observance est un enjeu de santé publique qui permet de réduire le risque de morbi-mortalité (56). La non observance se caractérise alors comme l'inadéquation entre le

comportement du patient et les prescriptions médicales. Néanmoins, la plupart du temps, nous avons plus à faire à une inobservance partielle avec plusieurs graduations dans l'observance. Il existe différents facteurs qui peuvent influencer l'observance du traitement (53,57–60).

Les facteurs liés au patient

- Jeune âge
- Célibataire
- Faible niveau d'éducation
- Faible degré d'insight : ce terme peut se définir comme la conscience d'être atteint d'un trouble mental et donc de comprendre la nécessité d'un traitement
- Histoire personnelle difficile
- Faible taux d'observance dans les premiers épisodes
- Faible alliance thérapeutique : relation de confiance et collaboration entre le patient et l'équipe soignante
- Antécédents familiaux

Le patient peut rapidement trouver une raison pour ne pas prendre son traitement : la peur des effets indésirables, le manque d'efficacité ou l'inutilité des traitements sont les principales causes évoquées par les patients.

Facteurs liés à l'environnement

- Environnement social défavorable
- Personnel soignant moins disponible

Facteurs liés à la maladie

- Troubles cognitifs
- Comportement agressif
- Symptômes : délire d'empoisonnement, de persécution
- Abus de substances illicites
- Autres comorbidités

L'évaluation du pourcentage d'observance chez les patients schizophrènes est compliquée à réaliser du fait de la maladie et de la sous-estimation faite par les praticiens. Il est estimé que l'inobservance partielle et totale touchent de la même façon un tiers des patients (60). De plus, l'étude CATIE a montré que 64 à 82% des patients ont arrêté le traitement dans les 18 mois suivant l'initiation du traitement en raison d'effets indésirables handicapants ou d'une mauvaise efficacité (61).

La mauvaise observance du traitement médicamenteux peut induire de graves conséquences sur l'évolution de la maladie. Ainsi, cela est la principale cause de rechute ou de tentative de suicide. Le risque de rechute psychotique et de réhospitalisation peut être ainsi multiplié jusqu'à un facteur 5 (53,55). En effet, nous pouvons observer une rechute dans environ 65% des cas (62). De plus, concernant l'hospitalisation, un tiers des patients font preuve d'inobservance juste après la première hospitalisation. Puis un an après, ils ne sont plus que la moitié à avoir observé correctement leur traitement. Jusqu'à 75% des patients ne sont plus observants deux ans après leur hospitalisation initiale (55,57). La rechute déstabilise la vie du patient : nous pouvons observer une diminution de la réponse au traitement et la détérioration des fonctionnements social, familial et professionnel. Cela nécessite un certain temps pour revenir à la normale après l'hospitalisation (63).

Trouver le traitement qui va correspondre le mieux au patient pourra favoriser l'observance : cela impliquera moins d'arrêt de traitement, de rechute ou d'hospitalisations. De plus, la qualité de vie et la satisfaction des patients se verraient améliorées (64).

3.1.2 Effets indésirables

Les effets indésirables des traitements se révèlent être très importants pour les patients. Ils doivent rentrer en compte car ils déterminent souvent le choix du traitement et

conditionnent l'observance. En outre, certains de ces effets sont des facteurs de risque pour d'autres pathologies. Ils sont perçus comme handicapants, difficiles à accepter et diminuant la qualité de vie (65). Les effets indésirables les moins bien tolérés sont, pour la plupart des patients, les signes extrapyramidaux, la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation.

Le fait que les patients ne soient pas bien informés des effets indésirables et de leurs répercussions peut altérer la relation avec le médecin et donc l'alliance thérapeutique (62).

3.2 Le choix du traitement

Aujourd'hui, les antipsychotiques atypiques, avec leur rapport bénéfice/risque plus favorable, doivent être proposés comme traitement de première intention. Par contre, il n'y a pas lieu de changer le traitement lorsqu'un patient est équilibré sous neuroleptique de première génération et qu'il le tolère bien (35,53,66).

Nous retrouvons cette stratégie thérapeutique dans le Vidal recos (33) qui est issue de la synthèse de la HAS, du DSM-5, de l'APA et du NICE.

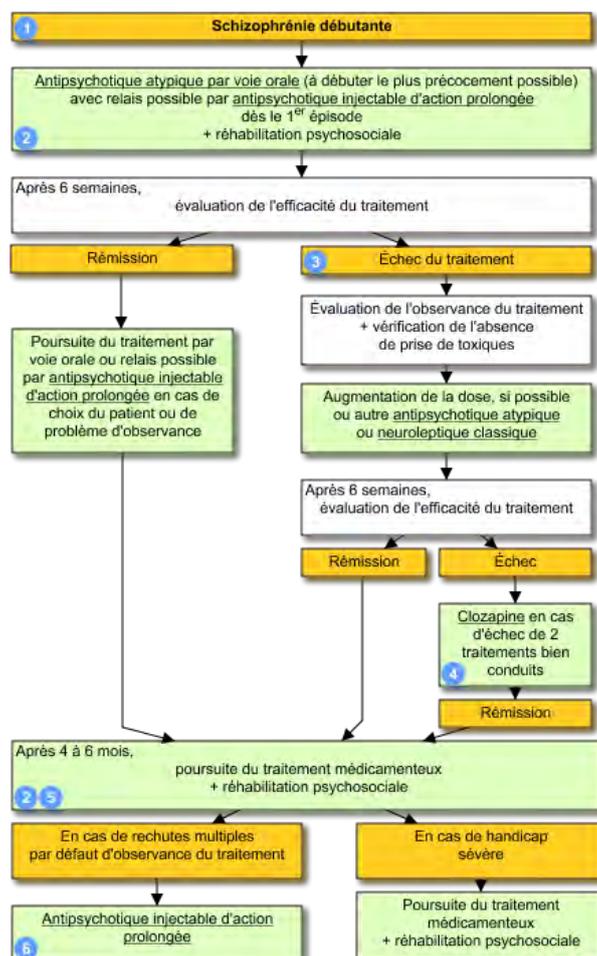


Figure 23 : Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos (33)

3.2.1 Etude CATIE (61)

L'étude CATIE ou « Clinical Antipsychotics Trials of intervention Effectiveness » est une étude Nord Américaine randomisée en double aveugle menée de janvier 2001 et décembre 2004 dans différents centres pour évaluer l'efficacité des antipsychotiques suivants : la perphénazine, l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone et la rispéridone.

L'objectif principal de l'étude est de déterminer le taux d'arrêt et le temps avant l'arrêt du traitement quelque soit la cause. Ensuite, ils se sont intéressés aux raisons spécifiques de cet arrêt et aux scores obtenus sur les échelles PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) et CGI (Clinical Global Impressions scale). Ces deux échelles sont utilisées pour évaluer la sévérité des symptômes schizophréniques et la réponse au traitement. Plus le score est élevé, plus la maladie est sévère. De plus, l'incidence de différents effets indésirables a été mesurée, comme les signes extrapyramidaux ou la prise de poids.

L'étude comporte 1493 patients suivis pendant 18 mois. Différents dosages ont été utilisés pour les médicaments :

- Perphénazine : 8 à 32 mg/j
- Olanzapine : 7,5 à 30 mg/j
- Quétiapine : 200 à 800 mg/j
- Rispéridone : 1,5 à 6 mg/j
- Ziprasidone : 40 à 160 mg/j

3.2.1.1 Les arrêts du traitement

Durant les 18 mois, 74% des patients soit 1061 personnes ont arrêté le traitement. Ce résultat montre bien la difficulté du traitement de cette maladie et le faible taux d'observance.

Le temps avant arrêt du traitement quelque soit la cause a été plus long pour l'olanzapine par rapport à la rispéridone et la quétiapine. Ce résultat n'est pas significatif pour la perphénazine et la ziprasidone. Le résultat est le même lorsque l'on prend en compte uniquement la seule décision du patient.

Le temps avant arrêt à cause d'un manque d'efficacité était plus long avec l'olanzapine par rapport aux autres molécules sauf la ziprasidone car le résultat n'est pas significatif.

Autrement dit, l'olanzapine permet d'augmenter la durée du traitement sans arrêt par rapport à la rispéridone, la quétiapine et la perphénazine. De plus, la durée est aussi plus longue pour la rispéridone par rapport à la quétiapine.

Dans cette étude, l'olanzapine apparaît comme la molécule la plus efficace par rapport à celles étudiées pour éviter l'arrêt du traitement. La quétiapine et la ziprasidone ont souvent été utilisées à des doses maximales ce qui peut faire comprendre que le traitement est moins efficace et qu'il nécessite de plus fortes doses.

3.2.1.2 L'incidence des effets indésirables

L'olanzapine a eu le plus faible taux de patients hospitalisés pour une rechute. Cependant lorsque l'on regarde les arrêts causés par des effets indésirables intolérables, le groupe avec l'olanzapine a le taux le plus fort (18%). En effet la prise de poids et les effets métaboliques ont une incidence plus forte avec le traitement par l'olanzapine.

Le groupe de la quétiapine a présenté le plus d'effets anticholinergiques avec un taux de 31%.

Les patients sous olanzapine et quétiapine ont présenté moins d'insomnie que les autres malades.

Seul le groupe de la rispéridone a montré des signes d'hyperprolactinémie.

Il n'y a pas eu de différences significatives dans l'incidence des syndromes extrapyramidaux, de l'akathisie, de l'allongement de l'espace QT, des torsades de pointe, des idées suicidaires et du suicide.

3.2.1.3 Limites de l'étude

L'étude avait pour but d'évaluer l'efficacité des nouveaux antipsychotiques par rapport aux neuroleptiques de première génération. Le seul neuroleptique étudié, la perphénazine, est un médicament de faible puissance et dont le profil d'effets indésirables est modéré. De plus la dose utilisée a permis de limiter l'incidence d'effets indésirables neurologiques normalement observés. Dans l'étude, les résultats obtenus avec l'olanzapine et la

perphénazine ne sont pas très différents. De plus, comme évoqué précédemment, le fort taux de sortie d'étude pour arrêt du traitement limite l'importance des résultats obtenus.

De plus, les posologies utilisées ne correspondent pas à celles de l'AMM pour l'ensemble des molécules.

Ensuite, cette étude ne prend pas en compte la dernière molécule antipsychotique sortie après la fin de cette étude qui est l'aripiprazole et qui présente certains avantages notamment par rapport aux effets métaboliques très réduits.

Enfin, il faudra prendre en compte les potentiels conflits d'intérêt avec certains laboratoires pharmaceutiques.

3.2.2 Autres études à long terme (28)

3.2.2.1 Clozapine versus halopéridol

Deux études ont comparé l'efficacité à long terme de la clozapine et de l'halopéridol : celle de Rosenheck et al. et celle de Kane et al.. Les deux études ont montré l'efficacité supérieure de la clozapine sur le taux de sortie d'étude et sur les scores obtenus aux échelles par rapport à l'halopéridol.

3.2.2.2 Olanzapine versus halopéridol

Trois études ont montré que le délai avant la rechute était plus long avec le traitement par olanzapine. Cependant le taux de sortie d'étude était équivalent dans les deux groupes.

3.2.2.3 Risperidone versus halopéridol

L'étude de Csernansky et al. a également montré une supériorité de la rispéridone sur le délai avant rechute avec un taux de sortie équivalent dans les deux groupes.

3.2.2.4 Aripiprazole versus halopéridol

L'étude de Kasper et al. a mis en évidence que le délai avant la rechute était égal entre les groupes aripiprazole et halopéridol, ce qui démontre une efficacité équivalente. Par contre, le taux de sortie d'étude était inférieur avec l'aripiprazole. En prenant en compte comme critère de jugement la diminution de 30% du score à l'échelle PANSS, l'aripiprazole montre une supériorité dans le traitement.

3.2.3 Lien entre les symptômes et les médicaments (35,53)

Que ce soient les signes positifs ou négatifs, les symptômes prédominants, la prescription de la rispéridone doit être préférée aux autres antipsychotiques. L'aripiprazole, lorsque les symptômes négatifs sont prédominants, peut aussi être proposée. Ces deux molécules ont en effet montré leur efficacité supérieure par rapport à l'halopéridol. Cependant, il faut être vigilant aux doses utilisées pour la rispéridone. Une trop forte dose entraînerait des effets extrapyramidaux et une augmentation des symptômes négatifs secondaires.

Lorsque le patient présente un mélange de symptômes positifs et négatifs, la rispéridone est aussi à privilégier pour le premier épisode. Le prescripteur peut également proposer l'olanzapine.

S'il y a une prédominance de troubles cognitifs, les antipsychotiques de seconde génération sont à privilégier plutôt que les neuroleptiques de première génération.

L'amisulpride, une molécule de deuxième génération, a la particularité d'être une molécule bipolaire : c'est-à-dire qu'à dose faible elle a une action sur les symptômes négatifs et qu'à dose élevée elle a une action sur les symptômes positifs. Il faudra donc être vigilant à la dose administrée car les actions ne seront pas les mêmes.

3.3 Les neuroleptiques et antipsychotiques à action prolongée

Dans le cadre d'une optimisation du traitement et d'une amélioration de la prise en charge du patient, les neuroleptiques à action prolongée (NAP) et les antipsychotiques à action prolongée (APAP) ont toute leur place. Ce sont, pour la plupart, des esters d'acide gras en solution huileuse destinés à être injectés par voie intramusculaire. Cependant, la rispéridone (Risperdal Consta®) est formulée en microsphères et l'olanzapine (Zypadhéra®) se présente sous la forme d'un sel. Ils ont fait leur apparition dans les années 1960 pour ceux de première génération puis dans les années 2000 pour les APAP de deuxième génération (67). Au départ, ils étaient considérés comme le traitement de dernier recours pour les patients non observant, agressifs, dangereux, ayant une forme sévère de schizophrénie ou rechutés plusieurs fois (63,67,68). Cependant, les médicaments à action prolongée devraient être maintenant proposés à tous les patients qui nécessitent un traitement à long terme et

qui le souhaitent. Le choix du traitement doit être une décision partagée entre le patient et son médecin psychiatre (68,69). Pour cela, il est nécessaire qu'il y ait une bonne communication et que le patient ait bien compris la prescription.

Les antipsychotiques à action prolongée (APAP) sont recommandés dans le traitement de maintenance après un premier épisode de troubles psychotiques. Contrairement aux APAP, les NAP ne sont pas indiqués en première intention en raison de leur moins bonne tolérance (68,69). En fonction des études, les médicaments à action prolongée ne sont pas forcément recommandés dans le premier épisode psychotique (64,69). De plus l'efficacité dans le maintien de l'effet thérapeutique entre les deux formes se révèle comparable (63,70,71). En outre, la phase précoce de la maladie est celle où le patient est le moins observant et le risque de rechute est élevé. De plus, le pronostic de la pathologie est dépendant de la précocité de la mise en place du traitement et de l'observance. Il apparaît alors important d'instaurer les injections d'APAP le plus tôt possible après le diagnostic (68,70).

3.3.1 Les avantages

Le traitement par voie injectable présente plusieurs avantages à la fois pour le patient et pour l'équipe soignante.

3.3.1.1 Pour le patient

Le choix d'un APAP permet d'augmenter l'observance du traitement et donc de diminuer la fréquence et la sévérité des rechutes en tenant compte du fait qu'il existe néanmoins d'autres causes de rechute que l'inobservance. De plus, le nombre et la durée des hospitalisations sont diminués. Le patient n'a alors plus besoin de penser à prendre son traitement tous les jours, ce qui peut être intéressant dans le cas de troubles cognitifs associés (53,63,67,70,72–74). Cela permet de le libérer de cette contrainte sur sa vie quotidienne en simplifiant le schéma thérapeutique (60).

Nous pouvons également observer une diminution de l'apparition des effets indésirables et donc une meilleure tolérance grâce à la plus faible variation de la concentration plasmatique du médicament par rapport au traitement *per os*. Cela entraîne une amélioration de la qualité de vie (63,67,70,73).

Un autre avantage est l'apaisement des relations sociales et familiales. Il y a souvent des conflits familiaux à propos de la gestion du traitement et de l'observance. Sachant qu'il reçoit le traitement par injection, les proches seront plus confiants et le patient se sentira moins surveillé (63,67,75).

3.3.1.2 Pour l'équipe soignante

L'amélioration de l'observance se révèle être également un avantage pour l'équipe médicale en augmentant les chances d'efficacité du traitement. En effet, lorsque le patient se présente pour réaliser l'injection, le médecin et/ou l'infirmière ont la certitude que l'administration a été faite. Dans le cas contraire, il est alors possible de savoir à quel moment l'inobservance du traitement a commencé. De plus, les médicaments à action prolongée permettent de faire la différence entre un manque d'efficacité et une mauvaise observance, puisque l'on sait si le patient reçoit le médicament. L'équipe soignante peut de ce fait réaliser un meilleur suivi du patient grâce notamment à des contacts plus réguliers (63,64,72,74,75).

L'injection d'un médicament à action prolongée permet une moindre fluctuation de la concentration plasmatique par rapport à un traitement pris tous les jours par voie orale, ce qui limite les répercussions cliniques lors d'un arrêt brutal du traitement. Le plus long temps de demi-vie du traitement y contribue aussi. De plus, après l'injection, nous observons une meilleure correspondance entre la dose administrée et la concentration plasmatique du médicament en s'affranchissant de la biodisponibilité et de la capacité d'absorption propre à chaque patient (53,63,67,70,72).

Le patient ne gère plus son traitement seul, il y a alors moins de risque d'erreur dans le plan de prise. L'injection permet donc la prévention des intoxications médicamenteuses accidentelles ou involontaires par surdosage (63).

Au-delà des effets cliniques bénéfiques pour le patient, l'aspect économique de la prescription de médicament à action prolongée est important. Le coût du traitement apparaît plus élevé qu'un médicament par voie orale sur du court terme. Cependant, à long terme, lorsque l'on prend en compte le nombre de rechutes et d'hospitalisations et leurs coûts, l'administration intramusculaire du médicament se révèle être plus économique en évitant les frais indirects liés, entre autre, à l'inobservance (60,74).

3.3.2 Les inconvénients

Tout d'abord, nous pouvons citer les inconvénients liés à la forme injectable : les réactions au point d'injection avec douleur, hématome, irritation (64,67,74).

L'injection peut être perçue par le patient comme une contrainte, une perte d'autonomie. Il peut adopter une attitude de résistance et d'opposition face aux soignants. Afin d'éviter que l'injection soit vue comme une punition par le malade, l'équipe de soins doit lui apporter toutes les informations nécessaires pour la compréhension de son traitement (53,63,64,74).

L'ajustement de posologie en cas de sous- ou de surdosage est compliqué à réaliser en raison de la longue demi-vie. Les changements de dose sont alors plus longs à se manifester cliniquement (63,74). De plus, il y a un risque d'intolérance neurologique majeure à cause de la vitesse d'élimination plus lente et en cas de forte dose (67,74). Cela est aussi vrai pour l'apparition du syndrome malin des neuroleptiques.

3.3.3 Les médicaments à action prolongée

Malgré l'intérêt apparent de la forme à libération prolongée, le taux de prescription reste faible en Europe. Il est d'environ 25% et la France se trouve dans la moyenne de prescription (68,69). Nous pouvons retrouver plusieurs explications à cette faible prescription :

- Il existe un manque d'études à long terme pour évaluer l'efficacité et la tolérance, et d'études de comparaison entre la voie orale et la voie intramusculaire. En effet, des différences sont observées selon les études qui ont été réalisées. Les études contrôlées randomisées n'ont pas montré de différences significatives entre la voie orale et la voie IM. Tandis que les études de cohorte réalisées ont montré une supériorité des APAP dans la prévention des rechutes et hospitalisations (71,75). En outre, comme dans beaucoup d'études, les groupes de patients sont souvent peu représentatifs de la population de malades à laquelle sont destinés les médicaments à libération prolongée (63). Des biais de recrutement peuvent également être retrouvés (70).

- Les résultats étant divergents, nous ne pouvons pas clairement dire que les patients décompensent moins que sous un traitement par voie orale (73).

- Ensuite, les prescripteurs peuvent avoir une mauvaise opinion de NAP/APAP avec un effet stigmatisant pour le patient, ou ils peuvent sous-estimer le taux d'observance de leurs patients et ne proposent pas ce traitement en n'y voyant aucun intérêt (53,64,68,70).

3.3.3.1 Les molécules disponibles

Les neuroleptiques à action prolongée				
Princeps	Haldol decanoas®	Fluanxol LP®	Piportil L4®	Clopixol action prolongée®
DCI	Halopéridol décanoate	Flupentixol décanoate	Pipotiazine palmitate	Zuclopendixol décanoate
Temps entre 2 injections	28 jours	14 jours	14 à 28 jours	14 à 28 jours
Voie orale nécessaire ?	Non	Non	Non	Non

Tableau 9 : Les neuroleptiques à action prolongée

Les antipsychotiques à action prolongée				
Princeps	Abilify maintena®	Risperdal consta®	Zypadhéra®	Xeplion®
DCI	Aripiprazole	Rispéridone	Olanzapine pamoate	Palipéridone palmitate
Temps entre 2 injections	28 jours	14 jours	14 à 28 jours	28 jours
Voie orale nécessaire ?	Oui, pendant 14 jours	Oui, pendant 21 jours	Non	Non

Tableau 10 : Les antipsychotiques à action prolongée

Concernant l'olanzapine, il y a une surveillance hospitalière à réaliser pendant 3h en post-injection à cause du risque de syndrome post-injection : hypotension orthostatique, sédation, délire.

3.3.3.2 Recommandations d'utilisation (67–70)

Les APAP sont à privilégier par rapport aux NAP en première intention. En effet, leur introduction peut être précoce dès le premier épisode ou dès la première rechute. Les NAP devraient être utilisés uniquement dans la phase de maintenance si la forme orale a été précédemment efficace et si la balance bénéfique/risque est favorable.

Les APAP sont indiqués en première intention chez les patients avec des troubles cognitifs et ceux qui nécessitent un traitement sans consentement.

En prédominance de symptômes positifs, le traitement injectable arrive en deuxième ligne de traitement que ce soit pour les NAP ou les APAP. En cas de symptômes négatifs ou de risque suicidaire, uniquement les APAP pourront être prescrits en deuxième intention.

La plupart du temps le patient bénéficie d'un traitement par voie orale pendant l'épisode psychotique et ensuite si le traitement injectable est choisi, la forme à libération prolongée permet de mettre en place le traitement d'entretien dès l'amélioration des symptômes.

Il est intéressant de tester l'efficacité et la tolérance de la molécule par voie orale avant de réaliser l'injection IM par des doses tests. Cette étape est obligatoire lors de la prescription de l'aripiprazole ou de la rispéridone. La dose de la forme à libération prolongée doit être équivalente à celle par VO. Pour tout changement de molécule, il convient d'attendre la fin du temps nécessaire entre deux injections pour l'ancien traitement et d'utiliser une dose équivalente.

L'introduction de la forme à libération prolongée doit se faire préférentiellement pendant l'hospitalisation et ensuite faire concilier les injections avec les dates des consultations avec le psychiatre. Avant chaque nouvelle injection, l'entretien avec l'équipe de soins permet d'évaluer les effets bénéfiques mais aussi les effets indésirables afin de mieux les prendre en charge si besoin.

Concernant l'injection : ce doit être une IM profonde, avec changement de site d'injection à chaque fois afin de limiter les réactions indésirables et anesthésique si besoin.

Après plusieurs mois de traitement, une diminution de la dose est envisageable pour limiter l'apparition des effets indésirables mais uniquement avec une surveillance clinique renforcée afin de détecter le moindre signe de décompensation. En cas de symptômes schizophréniques résiduels ou de signes de rechute, des modifications de traitement peuvent être effectuées :

- Augmentation de la dose en contrôlant la tolérance
- Réduction du délai entre deux injections
- Association de la même molécule par VO
- Changement de molécule antipsychotique

3.4 Prise en charge des effets indésirables (35)

Les médicaments antipsychotiques, n'ayant pas les mêmes affinités avec les récepteurs, ne présentent pas les mêmes profils d'effets indésirables. Avant la prescription, il est nécessaire de connaître les antécédents du patient et ses vulnérabilités par rapport à certains effets indésirables. De plus, il est intéressant de savoir s'il refuse d'endurer certains de ces effets. Nous allons donc voir les traitements à privilégier ou à éviter en fonction des différents effets indésirables.

3.4.1 En tenant compte des antécédents personnels et des effets indésirables présentés avec un précédent traitement

Lorsque le patient a présenté des symptômes à type d'effets extrapyramidaux, les neuroleptiques de première génération ne sont pas recommandés, ni un traitement par rispéridone à forte dose. En effet, la rispéridone est l'antipsychotique de deuxième génération qui est le plus pourvoyeur d'effets neurologiques.

Concernant l'hyperprolactinémie, lorsque celle-ci est trop invalidante pour le patient, le traitement par la rispéridone ne pourra pas être instauré. De plus, pour la rispéridone, il existe une relation linéaire entre la dose administrée et les principaux effets indésirables tels que les effets extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie. Il est alors important de limiter la dose administrée.

A l'initiation du traitement, si le patient présente un surpoids, une dyslipidémie ou une hyperglycémie, les molécules induisant des symptômes liés au développement d'un

syndrome métabolique, telles que l’olanzapine ou la clozapine, ne sont pas indiquées. En revanche, l’aripiprazole présente un des meilleurs profils concernant le risque métabolique.

Lorsque le but est de limiter l’incidence d’effets atropiniques, le traitement par la chlorpromazine, l’olanzapine ou la clozapine ne doit pas être envisagé.

3.4.2 Surveillance clinique et para-clinique des effets métaboliques d’après le Vidal recos (33)

Cette surveillance clinique doit être mise en place pour tous les traitements neuroleptique ou antipsychotique, mais plus particulièrement lors du traitement par la clozapine et l’olanzapine.

	Avant le traitement	1 ^{er} mois	3 ^{ème} mois	1 fois/trimestre	1 fois/an	Tous les 5 ans
Poids et IMC	+	+	+	+		
Périmètre ombilical	+			+		
Glycémie à jeun	+		+		+	
Bilan lipidique	+		+			+
Pression artérielle	+		+		+	

Tableau 11 : Surveillance des effets métaboliques d’après le Vidal recos (33)

3.4.3 Prise en charge des effets indésirables lors du traitement

Quelques soient les effets indésirables observés, lorsqu’ils sont mal tolérés, la première mesure à réaliser est la diminution de la dose du médicament. Ensuite, si le traitement n’est toujours pas mieux toléré et qu’un changement de molécule n’est pas envisageable, des traitements correcteurs peuvent être ajoutés.

3.4.3.1 Les traitements correcteurs anticholinergiques

Ils sont indiqués dans le syndrome parkinsonien et les dyskinésies aiguës induits par les neuroleptiques. Il existe trois molécules : le bipéridène, le trihexyphénidyle et la tropatépine.

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

Tableau 12 : Les correcteurs anticholinergiques

Il faudra être vigilant à l'association de plusieurs traitements anticholinergiques, du fait des propriétés atropiniques plus ou moins prononcées des neuroleptiques et des antipsychotiques.

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

3.4.4 Traitement du syndrome malin des neuroleptiques

Dans un premier temps, l'arrêt du neuroleptique en cause, la réhydratation et le refroidissement par des méthodes physiques doivent être réalisés. De plus, en urgence, un myorelaxant, le dantrolène ou un agoniste dopaminergique comme la bromocriptine sont utilisés en hors AMM afin de limiter la gravité des symptômes.

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

3.4.5 Prise en charge du syndrome métabolique

Les traitements hypoglycémisants et hypolipémisants sont envisagés après la réduction de la posologie et du changement de traitement pour diminuer la sévérité des effets indésirables. Concernant la stratégie thérapeutique et les traitements à prescrire en

première intention, ce seront les mêmes que lors d'un syndrome métabolique ou de symptômes isolés en dehors d'un traitement par des antipsychotiques.

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

A propos du choix de l'antipsychotique lors d'un changement à cause des signes métaboliques, les molécules à privilégier sont d'abord l'aripiprazole, puis la rispéridone et la quétiapine.

3.4.6 Prise en charge de l'allongement du QT

L'arrêt du médicament mis en cause est la première mesure à mettre en place. Ensuite la correction des troubles électrolytiques (magnésium, potassium) et une stimulation cardiaque peuvent être nécessaires. Le traitement présentant le moins de risque est l'olanzapine. Par contre, le changement de molécule ne devra pas se faire pour la clozapine ou un neuroleptique de première génération.

3.4.7 Tableau récapitulatif du choix de la molécule en fonction des effets indésirables

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

Tableau 13 : Traitements et effets indésirables

3.5 Optimisation de la prise en charge du patient

3.5.1 Optimisation de la posologie (17,33,35,53)

La posologie des traitements a un véritable impact sur l'efficacité et la tolérance des traitements. Cet aspect du traitement est alors très important. Le choix de la posologie est dépendante en partie de la réponse clinique aux traitements antérieurs et des antécédents d'intolérance médicamenteuse. Les posologies des AMM sont déterminées grâce aux études cliniques, cependant la population de patients choisie ne représente pas forcément la réelle population de patients schizophrènes avec la singularité de chaque malade.

A titre d'exemples, voici les intervalles de posologie optimale de certains médicaments :

Molécules	Posologies de l'AMM (mg/j)	Posologies en phase aigue (mg/j)	Posologies d'entretien (mg/j)
Halopéridol	1 à 20 (maximum 40)	5 à 20	3,3 à 10
Chlorpromazine	25 à 300 (maximum 600)	300 à 600	≥ 500
Rispéridone	4 à 6 (maximum 10)	2 à 8	4 à 6
Olanzapine	5 à 20	10 à 20	≥ 16
Quétiapine	400 à 800	300 à 750	150 à 750
Aripiprazole	10 à 30	10 à 30	≥ 10
Clozapine	200 à 450 (maximum 900)	≥ 400	≥ 400

Tableau 14 : Posologies optimales des molécules

L'initiation du traitement et l'augmentation de la posologie doit se faire de façon progressive afin d'éviter des signes rapides d'intolérance. De plus, la plus faible dose efficace doit être recherchée. Dans environ 40% des cas, une augmentation de la dose est nécessaire en raison d'une absence de réponse adéquate à dose standard.

Après la phase aigue, il faudra faire attention à l'envie de diminuer trop rapidement la posologie afin d'éviter une rechute. Dans certaines situations, la dose utilisée en traitement d'entretien est équivalente à celle utilisée pendant la phase aigue.

3.5.2 Durée du traitement (35,53)

Il est important de respecter les délais avant le changement de posologie ou de traitement. L'antipsychotique prescrit doit être maintenu pendant minimum trois à six semaines avant de juger de son efficacité.

La poursuite d'un traitement d'entretien permet de limiter le risque de rechutes. La rechute se définit comme la réémergence de symptômes après une période de rémission. Celle-ci est plus fréquente dans les cinq années suivant le diagnostic. En effet, sans traitement d'entretien, on observe dans 60% des cas une rechute dans l'année qui suit et dans 75 à 90% des cas, une rechute dans les deux ans. Grâce au traitement, le risque de rechute diminue autour de 30%.

Après l'initiation du traitement lors d'un épisode aigu, celui-ci doit être poursuivi pendant un à deux ans après cet épisode psychotique. Dans le cas de multiples rechutes, le traitement pourra être maintenu durant cinq ans.

Une surveillance rapprochée du patient est alors nécessaire lors de l'arrêt du traitement après un certain temps sans rechutes.

3.5.3 Stratégies thérapeutiques

Après avoir vu les doses utilisées et les durées de traitement, afin de résumer la stratégie thérapeutique, Vandell and al. ont créé des tableaux de prise en charge.

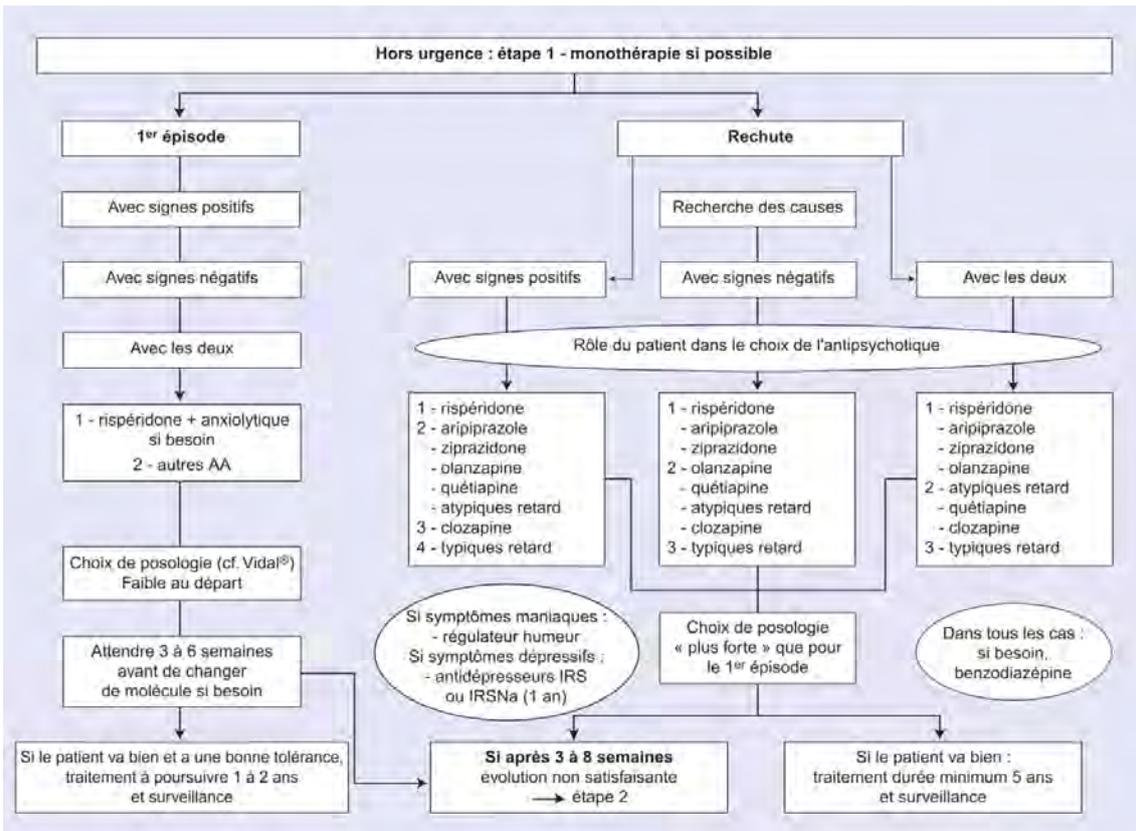


Figure 24 : Stratégie thérapeutique hors urgence (1) d'après Vandel et al. (53)

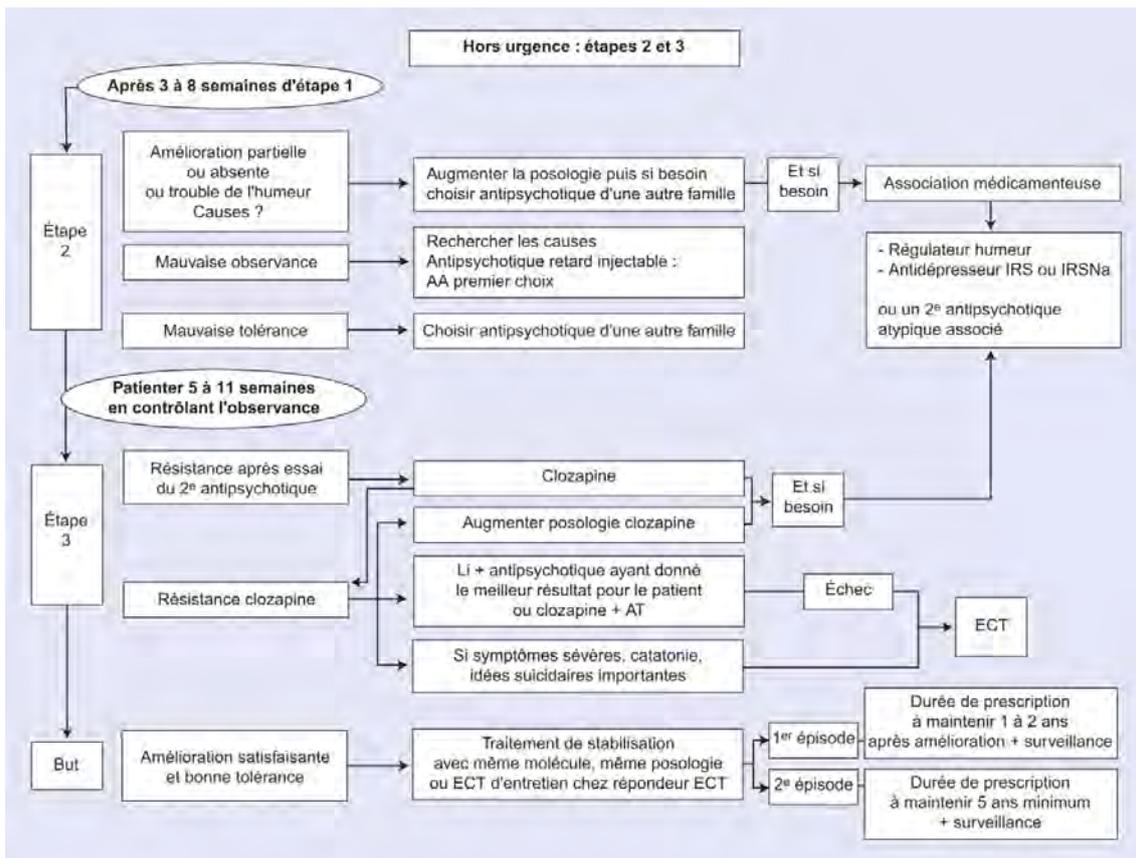


Figure 25 : Stratégie thérapeutique hors urgence (2) d'après Vandel et al. (53)

Les grandes idées à retenir de ces deux tableaux sont :

- Le choix de la molécule se fait en fonction des symptômes prédominants du patient
- Laisser le temps au traitement d'être efficace avant tout changement
- Efficacité non suffisante : recherche de la cause
 - o augmentation de posologie si amélioration partielle des symptômes
 - o changement de molécule si mauvaise tolérance du traitement
 - o changement de forme si mauvaise observance du traitement
- En cas d'absence d'amélioration : instauration de la clozapine après résistance à deux autres traitements
- Maintien du traitement sur 1 à 5 ans en fonction de la présence de rechute ou de réhospitalisation

3.5.4 Changement de traitement (6,53)

Tout changement de molécule est une étape délicate dans le traitement de la schizophrénie. Le changement de traitement est un des seuls cas où l'association de deux antipsychotiques est nécessaire et préconisée. Il est nécessaire de diminuer et d'augmenter progressivement les doses de deux médicaments. De plus, plus les profils pharmacologiques des molécules sont différents, plus la période de changement sera longue. En effet, en cas de chevauchement trop rapide, des symptômes tels qu'une agitation, une insomnie, un effet de sevrage ou une réactivation de signes psychotiques peuvent être observés.

Lorsque le changement se fait pour une molécule appartenant à la même famille, le protocole est plus simple.

Lorsque le premier médicament est plus sédatif, la diminution de la dose doit être encore plus progressive.

**Remplacement d'un pine ou d'une done par un autre :
de pine à pine ou de done à done**

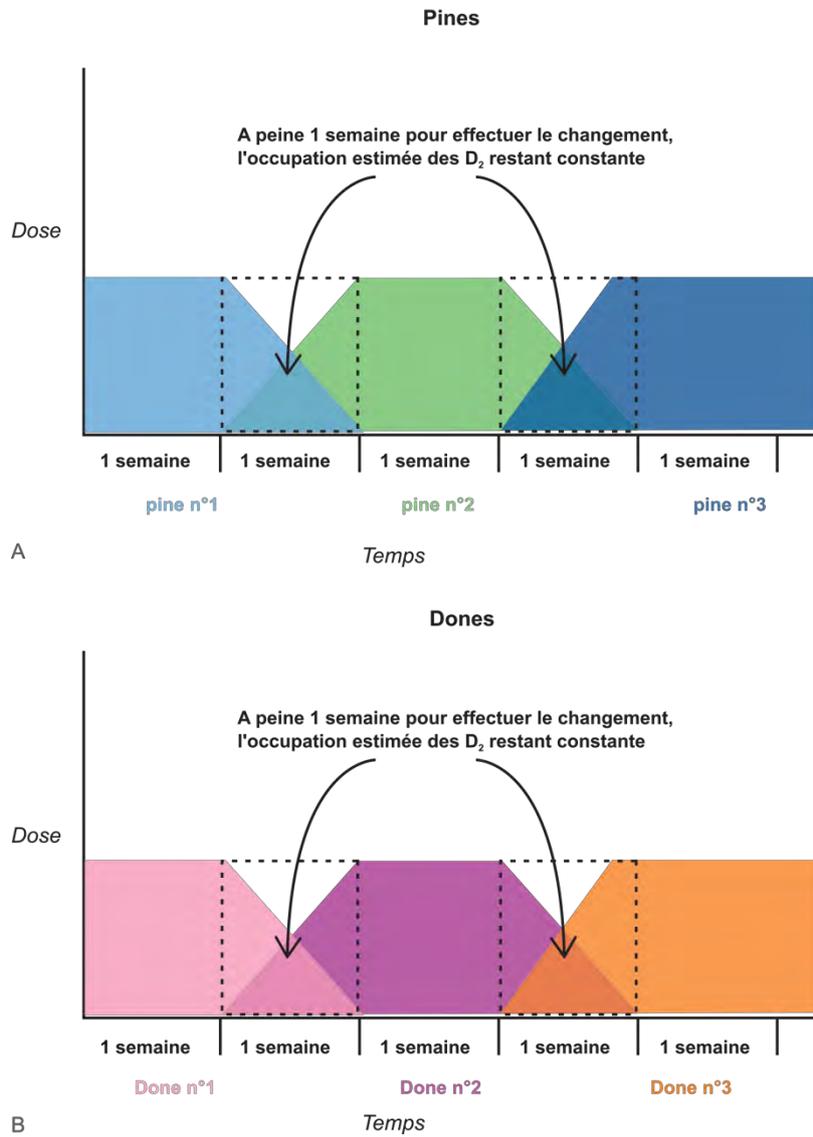


Figure 26 : Remplacement au sein de la même famille selon Stahl (6)

3.5.4.1 [Apine] à done

La classe des [apines], segment-clé défini par l’OMS (clozapine, olanzapine, quétiapine) présente un fort potentiel anti-H1, anti-M1 et anti- α 1 contrairement à la rispéridone. Par exemple, lors du changement pour la rispéridone à partir de l’olanzapine, celle-ci doit être diminuée plus progressivement pour faciliter l’adaptation du patient et éviter le rebond cholinergique, agitation ou insomnie.

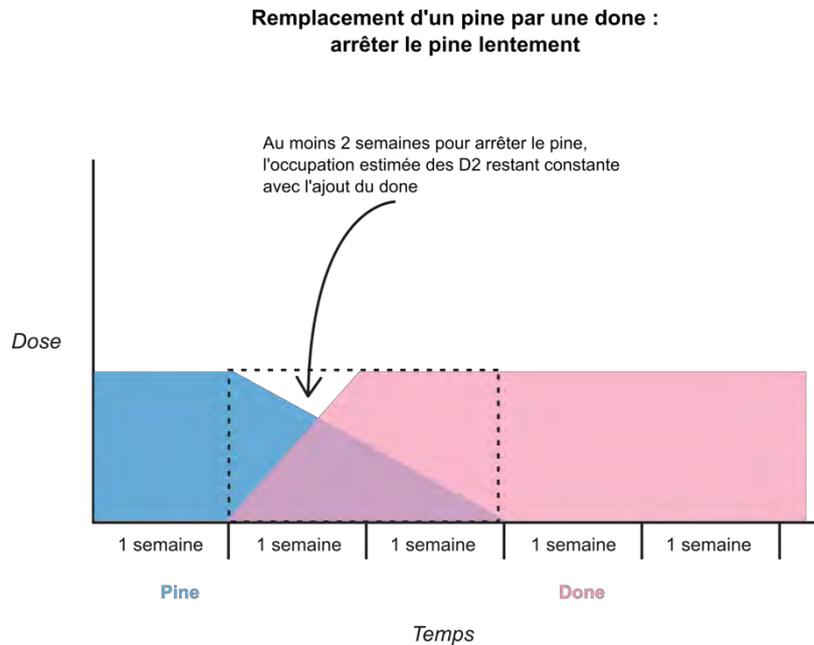


Figure 27 : Remplacement d'une apine par une done selon Stahl (6)

La clozapine présente une particularité : elle doit être arrêtée sur une période de quatre semaines avant de commencer un autre traitement.

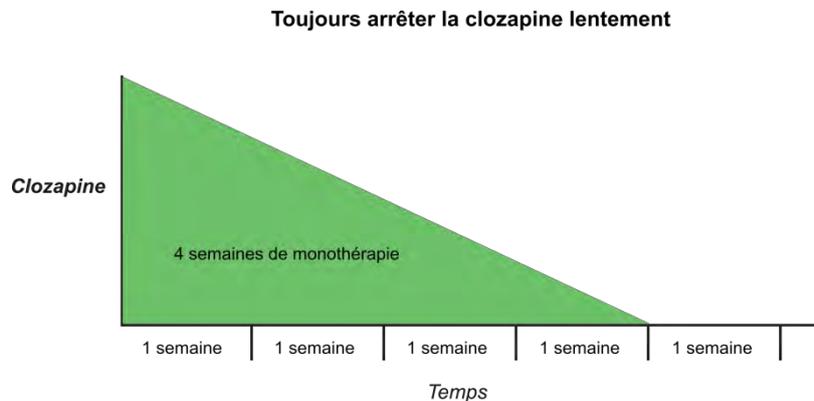


Figure 28 : Arrêt du traitement par la clozapine selon Stahl (6)

3.5.4.2 Done à apine

L'augmentation de la posologie d'une [apine] doit être progressive pour laisser le temps au patient à s'habituer à la sédation avant qu'il ne soit le seul traitement.

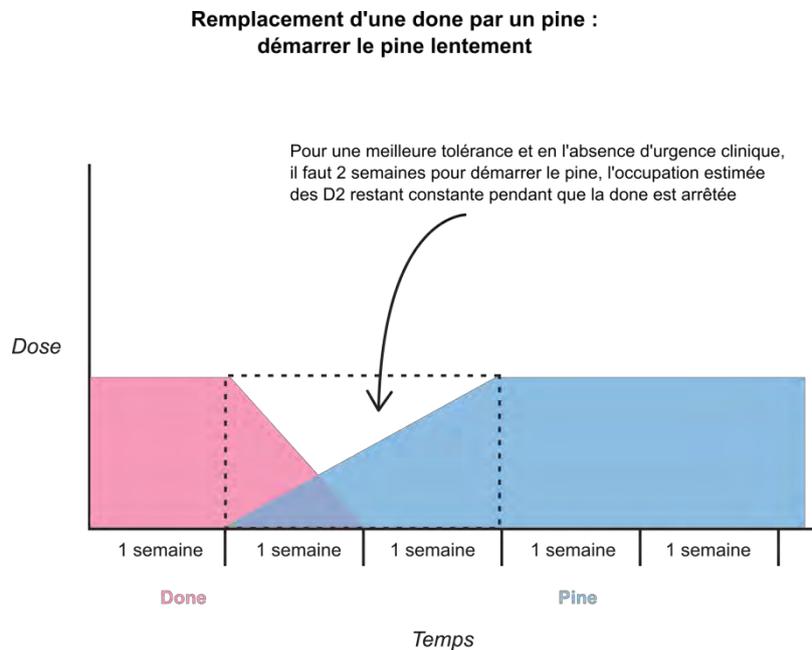


Figure 29 : Remplacement d'une done par une apine selon Stahl (6)

3.5.4.3 [Apine] ou done à aripiprazole

Le traitement par olanzapine, par exemple, entraîne une hypersensibilité des récepteurs à l'histamine et à l'acétylcholine contrairement à l'aripiprazole. Nous pouvons alors observer une aggravation initiale notamment au niveau de la sédation induite.

La rispéridone et les [apines] ont une affinité moindre pour les récepteurs D2 que l'aripiprazole. Les doses des traitements doivent être diminuées progressivement sur une semaine (rispéridone) ou deux semaines ([apines]) tout en introduisant le traitement par l'aripiprazole.

Remplacement d'un pine par l'aripiprazole

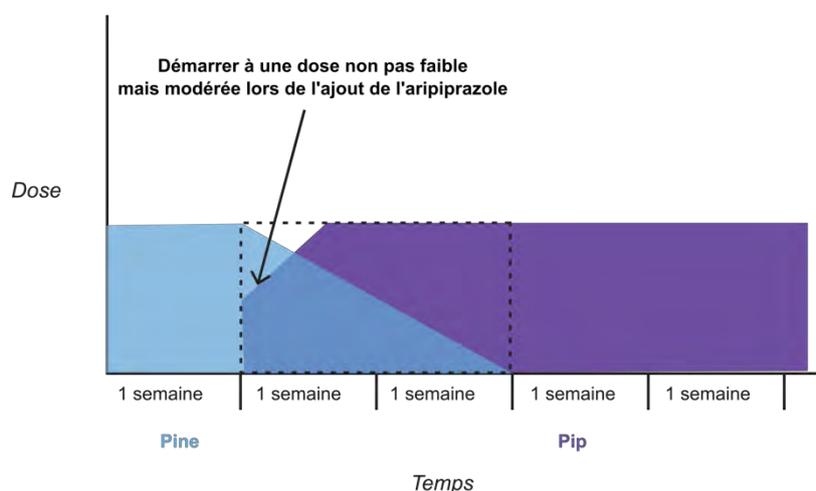


Figure 31 : Remplacement d'une apine par l'aripiprazole selon Stahl (6)

Remplacement d'un done par l'aripiprazole

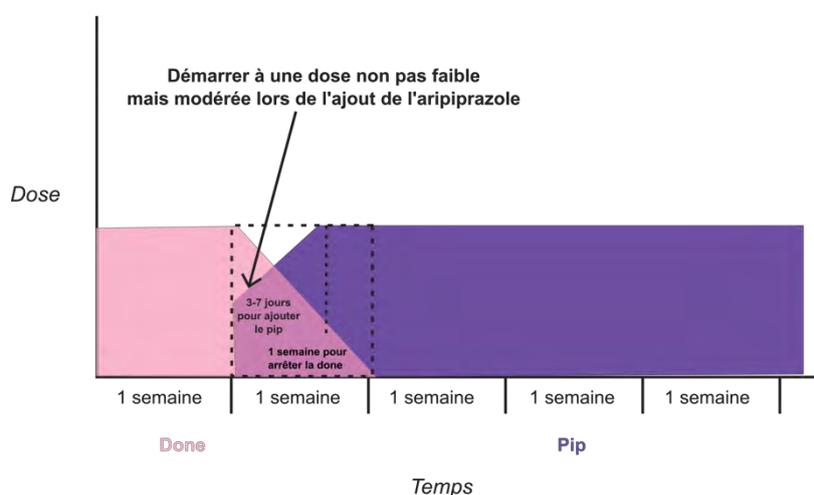


Figure 30 : Remplacement d'un done par l'aripiprazole selon Stahl (6)

3.5.4.4 Médicaments à fort antagonisme D2 (halopéridol) à aripiprazole

Les récepteurs sont hypersensibles et sont alors occupés par l'aripiprazole du fait de sa plus forte affinité pour les récepteurs D2. La forte affinité pour les récepteurs D2 de l'aripiprazole induit un déplacement de la liaison du médicament précédent ce qui peut induire un sevrage de la première molécule et un rebond psychotique, donc il faut limiter la dose de l'aripiprazole au début et ensuite l'augmenter sur trois à sept jours.

Voici le classement d'affinité pour les récepteurs D2 des molécules antipsychotiques et neuroleptiques par ordre croissant : quétiapine < clozapine < olanzapine < rispéridone < amisulpride < halopéridol < aripiprazole.

3.5.4.5 Arrêt de l'aripiprazole

Il faut faire un arrêt immédiat du fait de la forte affinité D2 et de la longue demi-vie de cette molécule pour ensuite introduire un nouveau traitement.

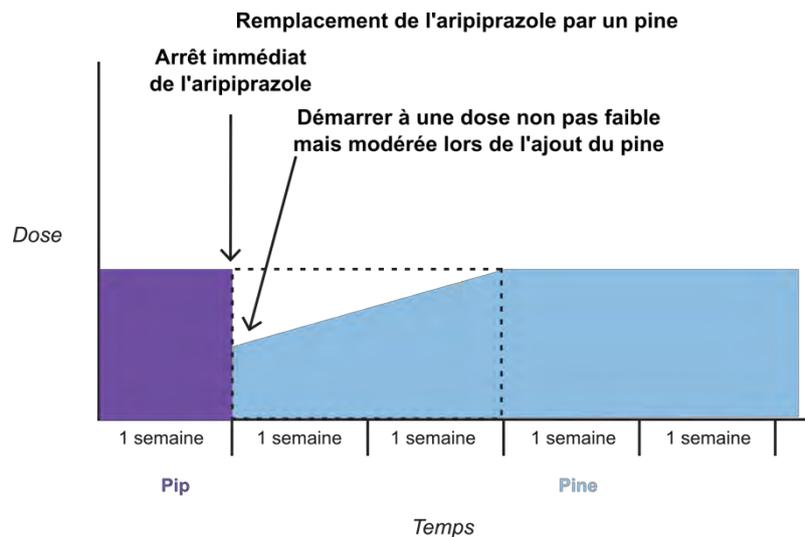


Figure 33 : Remplacement de l'aripiprazole par une apine selon Stahl (6)

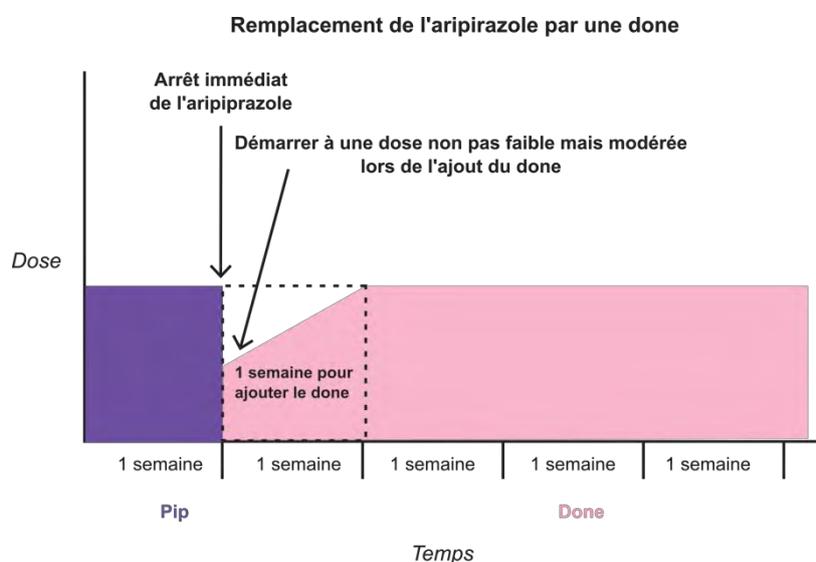


Figure 32 : Remplacement de l'aripiprazole par une done selon Stahl (6)

3.5.4.6 Faible affinité D2 à forte affinité D2

L'arrêt du premier traitement doit être progressif, d'autant plus que la nouvelle molécule a une forte affinité pour les récepteurs D2 et qu'elle induit des effets neurologiques comme l'halopéridol. Il y a un risque de dyskinésie si le chevauchement se fait trop rapidement.

3.5.4.7 Forte affinité D2 à faible affinité D2

Le changement pour un médicament de plus faible affinité pour le récepteur D2 risque d'induire une réactivation des symptômes psychotiques, si des précautions lors du changement ne sont pas prises.

3.5.4.8 Réapparition de symptômes

Lorsque des symptômes réapparaissent lors du chevauchement des traitements, il faut d'abord arrêter la diminution de la dose du premier et ensuite augmenter la dose du deuxième traitement. Puis quand les symptômes se stabilisent, la diminution de l'ancien traitement peut continuer.

Conclusion

Les formes cliniques de la schizophrénie sont diverses et généralement les patients ne présentent pas tous les types de symptômes. De plus, de nouveaux symptômes peuvent apparaître au fil du temps.

La pharmacologie des molécules antipsychotiques repose sur les défauts de transmissions dopaminergiques et glutamatergiques observés chez les patients schizophrènes. Nous retrouvons comme propriété pharmacologique principale, et commune à l'ensemble des médicaments, l'antagonisme dopaminergique au niveau des récepteurs dopaminergiques D2. Les molécules de deuxième génération présentent un profil pharmacologique atypique en combinant un double antagonisme au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A et dopaminergiques D2. L'aripiprazole, molécule de troisième génération, est agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT1A, et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A. Des affinités pour d'autres récepteurs, tels que les récepteurs histaminiques, muscariniques ou adrénergiques, expliquent certains effets indésirables ou certains avantages comme la diminution de l'incidence d'effets extrapyramidaux grâce à une forte affinité pour les récepteurs muscariniques M1.

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. Il est maintenant reconnu que les antipsychotiques de deuxième génération sont les traitements de première intention en faisant néanmoins attention à la prédisposition aux effets indésirables métaboliques, tels que la prise de poids ou le développement d'un diabète. Certaines molécules devront alors être évitées, comme l'olanzapine ou la clozapine. Au niveau de l'efficacité sur les symptômes psychotiques, peu de différences ont été observées lors d'études cliniques randomisées. Par contre, les niveaux de tolérance clinique et d'observance du traitement se révèlent différentes dans certaines études. Il faudra donc être vigilant à ces deux points lors de l'instauration et de l'entretien du traitement afin de choisir les molécules les plus adaptées à chaque situation. Un nouveau point dans la prise en

charge se révélant essentiel est de garder comme traitement une molécule de première génération, lorsque celle-ci est bien tolérée et qu'elle a prouvé son efficacité sur la réduction des symptômes.

Dans le cadre de l'optimisation du traitement afin d'améliorer l'observance, les formes de médicament à action prolongée sont une alternative intéressante à prendre en compte. Même si certains médicaments sont récents et que nous manquons sûrement encore à l'heure actuelle de recul sur leurs utilisations, ils doivent être proposés à tous les patients qui le souhaitent dans le cadre du traitement d'entretien de la schizophrénie.

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. Frédérique Bonnet-Brilhault, Florence Thibaut, Michel Petit. Données biologiques de la schizophrénie. EMC - Psychiatrie. 2001;11 p.
14. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. Neuropsychiatric Disease and Treatment. août 2007;3(4):495-500.
15. Benjamin Rolland. Thèse : Mécanismes dopaminergiques des symptômes schizophréniques et nouvelles perspectives de modulation thérapeutique. Université du Droit et de la Santé - Lille II - Faculté de médecine; 2012.

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. Lakhan SE, Caro M, Hadzimichalis 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 GUELF, 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. Sejlil, 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 diabéto-gènes 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. P. Vandell, E. Haffen, D. Sechter. Traitement chimiothérapeutique des schizophrénies. EMC - Psychiatrie. 2008;17(1):1-17.
54. Aarab C, Elghazouani F, Aalouane R, Rammouz I. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas- témoins'. The Pan African Medical Journal. 20 mars 2015;20.
55. E. Corruble, P. Hardy. Observance du traitement en psychiatrie. Encyclopédie médico-chirurgicale. 2003;6 p.
56. A. Lamouroux, A. Magnan, D. Vervloet. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous? Revue des maladies respiratoires. févr 2005;22(1):31-4.
57. M. Benoit, J. Pon, M.A Zimmermann. Comment évaluer la qualité de l'observance ? L'Encéphale. 2009;(Supplément 3):S87-90.
58. Bensasson G, Vassal L, Linard F, Mnif S. Le comportement d'observance des patients atteints de schizophrénie : impact du diagnostic et du traitement. Analyse phénoménologique de trois attitudes. L'évolution psychiatrique. 11 nov 2011;76(4):641-57.
59. I. Gasquet. Utilisation des antipsychotiques. L'Encéphale. 2007;(Supplément 5):S153-156.
60. Le moniteur hospitalier. Observance et schizophrénie : un défi quotidien. Le moniteur des pharmacies. 1 nov 2010;(230).
61. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. New England Journal of Medicine. 22 sept 2005;353(12):1209-23.

62. Léa Vaxelaire, Brice Gouvernet, Jérôme Palazzolo. Le vécu des effets indésirables d'un traitement antipsychotique : facteurs influençant l'observance médicamenteuse. *Annales médico Psychologiques*. 2014;172:534-40.
63. E. Stip, A. Abdel-Baki, D. Bloom, S. Grignon, M.A. Roy. Les antipsychotiques injectables à action prolongée : avis d'experts de l'association des médecins psychiatres du Québec. *La revue canadienne de psychiatrie*. juin 2011;56(6):1-10.
64. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 13 nov 2013;7:1171-80.
65. Anthony F. Lehman, Jeffrey A. Lieberman, Lisa B. Dixon, Thomas H. McGlashan, Alexander L. Miller, Diana O. Perkins, et al. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. Vol. Second Edition. 2004.
66. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. 2002.
67. E. Esposito, J.-M. Vanelle. Les neuroleptiques à action prolongée : quelle actualité ? *Annales médico Psychologiques*. 2003;161:522-7.
68. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
69. L. Samalin, M. Abbar, P. Courtet, S. Guillaume, S. Lancrenon, P.M. Llorca. Recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN : prescriptions des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*. 2014;39:189-203.
70. P.-M. Llorca. Indications des NAP : précoces ou tardives ? *L'Encéphale*. 2008;(Supplément 6):S232-236.
71. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*. janv 2014;40(1):192-213.
72. J. Palazzolo. Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP. *Annales médico Psychologiques*. 22 avr 2009;167:308-17.
73. William Klugh Kennedy. When and how to use long-acting injectable antipsychotics. *Current psychiatry*. août 2012;11(8):40-3.
74. Delfour A. Thèse : Evaluation des prescriptions de rispéridone à libération prolongée au centre psychothérapeutique de Nancy entre 2005 et 2008. Université Henri Poincaré - Nancy 1 - Faculté de pharmacie; 2008.

75. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *Journal of Clinical Epidemiology*. août 2013;66(8 Suppl):S37-41.

TITLE : Pharmacology of antipsychotics : towards an individual adaptation of schizophrenia's treatment

Summary

The discovery of chlorpromazine, the first antipsychotic molecule, greatly improved the therapeutic management and the prognosis of schizophrenia. The first generation molecules, thanks to their dopaminergic antagonism, showed satisfying results on positive symptoms but had a limited effect on the other ones and had a bad neurologic tolerance. The development of a second generation of antipsychotics in the 90's contributed to increase the therapeutic management of negative and cognitive symptoms. These molecules are today considered as first intention treatment. Despite of the great improvement of the patients' life quality, new cardio metabolic side-effects limit their use. Various issues of the therapeutic management are now going to an individual adaptation of the treatment, as for the molecule choice, the pharmaceutical form, the symptoms, the side-effects or the observance.

Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie

RESUME en français

La découverte de la chlorpromazine, première molécule neuroleptique, a permis d'améliorer considérablement la prise en charge et le pronostic de la schizophrénie. Les molécules de première génération, par leur antagonisme dopaminergique, ont une action plutôt satisfaisante sur les symptômes positifs mais elles ont montré leurs limites dans la prise en charge de l'ensemble de la symptomatologie et dans la tolérance neurologique. Le développement d'une deuxième génération d'antipsychotiques dans les années 1990 a contribué à l'amélioration de la prise en charge des symptômes négatifs et cognitifs. Ces molécules apparaissent maintenant comme le traitement de première ligne. Malgré l'indéniable amélioration de la qualité de vie des patients, de nouveaux effets indésirables cardio-métaboliques limitent leur utilisation. Les différents enjeux de la prise en charge vont dans le sens d'une adaptation individuelle du traitement, tant par rapport au choix de la molécule, de la forme galénique, des symptômes, des effets indésirables ou de l'observance.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : schizophrénie – psychiatrie – neuroleptique – antipsychotique – antagonisme dopaminergique – atypicité – efficacité – observance – effets indésirables – adaptation individuelle – stratégie thérapeutique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex

Directeur de thèse : Jean Edouard GAIRIN