

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2059

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie-Praxede LEUBA

**LA CARIPRAZINE : NOUVEL ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE DANS LE
TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE**

7 juillet 2023

Directeur de thèse : Pr Bruno GUIARD

JURY

Président : Pr Elisa BOUTET
1er assesseur : Pr Bruno GUIARD
2ème assesseur : Dr Marie COSSET

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Au Professeur Elisa Boutet,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance tout au long de ces années d'études.

Au Professeur Bruno Guiard,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie infiniment d'avoir toujours été si disponible, tout en me laissant avancer à mon rythme.

Au Docteur Marie Cosset,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'était un plaisir de travailler avec vous durant toutes ces années et je vous remercie pour votre confiance et pour votre gentillesse.

À mes parents,

Merci pour votre soutien inconditionnel. Merci de m'avoir accompagnée et d'avoir cru en moi durant toutes ces années. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

À mon frère,

Mon acolyte de toujours, merci d'être celui sur qui je peux toujours compter, merci de répondre à mes questions à toute heure du jour et de la nuit, merci d'être mon plus grand supporter, merci de toujours rire avec moi et merci d'avoir fait la cuisine pour moi si souvent. Tu es mon frère préféré.

À mes cousins/colocs incroyables, Thomas et Claire, merci de m'avoir supporté ces dernières années. La vie était si douce avec tous ces spectacles.

À toute ma famille, merci de m'accompagner tout au long de la vie, j'ai une chance immense de vous avoir.

À mes copines de pharma, Mathilde, Charlotte, Coline, Marie-Caroline, Lisa, Yasmine, Emma, Marie, Léa, Manon : merci d'avoir rendu ces très très très longues études beaucoup plus cool.

Je remercie également Sara Louna et Ugo de m'avoir suivie durant toutes ces années, c'était toujours un plaisir de réviser avec vous.

À Manon, merci d'être là depuis le début, ton amitié m'est si précieuse.

À Isabelle Algans, merci d'être toujours présente pour l'ensemble des étudiants. Je ne sais pas ce que cette fac ferait sans toi.

À toute l'équipe de la Pharmacie Avenue de Castres,

Muriel, Marie, Didier, Véro, Clémentine, Juliette, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Vous m'avez convaincue que le métier de pharmacien d'officine était bien celui que je voulais exercer.

À toute l'équipe de la Pharmacie Boussinesq,
Laurent, Sandrine, Olivier, Vanessa, Stéphanie, Edith, Mélanie,
Merci d'avoir bien voulu de moi pour ce stage. C'est un plaisir de travailler avec vous.

À Simon, merci d'être tout ce dont j'ai besoin. J'ai hâte de repartir à l'aventure avec toi.

"And last but not least,
I wanna thank me
I wanna thank me for believing in me
I wanna thank me for doing all this hard work"
Snoop Dogg

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des abréviations.....	10
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	14
Introduction.....	16
I. LA SCHIZOPHRENIE	17
I.1. ÉTYMOLOGIE.....	17
I.2. DEFINITION.....	18
I.3. DIAGNOSTIC	19
I.3.1. <i>Diagnostic différentiel</i>	19
I.3.2. <i>Diagnostic clinique</i>	21
I.4. ÉPIDEMIOLOGIE	24
I.5. ÉTIOLOGIE	25
I.5.1. <i>Composante génétique</i>	25
I.5.2. <i>Facteurs environnementaux</i>	26
I.6. PHYSIOPATHOLOGIE	26
I.6.1. <i>Troubles organiques</i>	27
I.6.1.1. Anomalies macroscopiques	27
I.6.1.2. Anomalies microscopiques	28
I.6.2. <i>Troubles fonctionnels</i>	30
I.6.2.1. La dopamine	30
I.6.2.2. La sérotonine	32
I.6.2.3. Le glutamate	33
I.6.2.4. L'acétylcholine.....	33
I.6.2.5. Autres neurotransmetteurs : Noradrénaline et GABA.....	34
II. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA SCHIZOPHRENIE	35
II.1. PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE.....	37
II.2. CLASSIFICATION CHIMIQUE DES NEUROLEPTIQUES.....	38
II.3. CLASSIFICATION CLINIQUE DES NEUROLEPTIQUES	39
II.4. CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES NEUROLEPTIQUES	40
II.4.1. <i>Antipsychotiques typiques</i>	40
II.4.1.1. Halopéridol	43

II.4.1.2.	Chlorpromazine	44
II.4.1.3.	Cyamémazine	44
II.4.1.4.	Lévomépromazine.....	45
II.4.1.5.	Pipotiazine.....	46
II.4.1.6.	Zuclopendixol	47
II.4.1.7.	Autres antipsychotiques typiques.....	47
II.4.1.8.	Effets indésirables des antipsychotiques typiques	48
II.4.2.	<i>Antipsychotiques atypiques</i>	49
II.4.2.1.	Amisulpride	51
II.4.2.2.	Aripiprazole	52
II.4.2.3.	Clozapine	53
II.4.2.4.	Olanzapine	54
II.4.2.5.	Quétiapine.....	55
II.4.2.6.	Rispéridone	55
II.4.2.7.	Effets indésirables des antipsychotiques atypiques.....	56
II.4.3.	<i>Effets indésirables communs aux antipsychotiques typiques et atypiques</i>	57
II.5.	ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	58
II.5.1.	<i>Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)</i>	58
II.5.2.	<i>Électroconvulsivothérapie (ECT)</i>	60
II.5.3.	<i>Lobotomie</i>	61
II.6.	LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS	62
III.	LA CARIPRAZINE	63
III.1.	PHARMACOLOGIE.....	63
III.1.1.	<i>Pharmacométrie</i>	64
III.1.2.	<i>Pharmacocinétique</i>	66
III.1.2.1.	Absorption.....	66
III.1.2.2.	Distribution	67
III.1.2.3.	Métabolisme.....	68
III.1.2.4.	Élimination	69
III.2.	ÉTUDE DU MECANISME D'ACTION CHEZ L'ANIMAL	70
III.2.1.	<i>Études mécanistiques</i>	70
III.2.2.	<i>Effet sur les symptômes positifs</i>	71
III.2.3.	<i>Effets sur les symptômes négatifs</i>	72
III.2.4.	<i>Effet sur les troubles cognitifs</i>	75
III.3.	ESSAIS CLINIQUES	77
III.3.1.	<i>Essais cliniques de phase 2</i>	77
III.3.2.	<i>Essais cliniques de phase 3</i>	80

III.3.2.1.	Cariprazine versus Placebo et Risperidone : efficacité et sécurité	80
III.3.2.2.	Cariprazine versus Placebo et Aripiprazole : efficacité et sécurité	81
III.3.2.3.	Cariprazine versus placebo : prévention du risque de rechute.....	82
III.3.2.4.	Cariprazine versus Risperidone : symptômes négatifs.....	83
IV.	ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE AVEC LA CARIPRAZINE	84
IV.1.	EFFETS INDESIRABLES DE LA CARIPRAZINE	84
IV.1.1.	<i>Affections du système nerveux.....</i>	<i>85</i>
IV.1.2.	<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition.....</i>	<i>86</i>
IV.1.3.	<i>Affections gastro-intestinales.....</i>	<i>86</i>
IV.1.4.	<i>Affections psychiatriques.....</i>	<i>87</i>
IV.1.5.	<i>Affections cardio-vasculaires.....</i>	<i>87</i>
IV.1.6.	<i>Affections hépato-biliaires</i>	<i>88</i>
IV.1.7.	<i>Affections du rein et des voies urinaires.....</i>	<i>88</i>
IV.1.8.	<i>Autres effets indésirables</i>	<i>88</i>
IV.2.	PRECAUTIONS D'EMPLOI ET TOLERANCE DE LA CARIPRAZINE.....	90
IV.3.	LA CARIPRAZINE EN FRANCE	91
	Conclusion.....	93
	Bibliographie.....	94

Liste des abréviations

TDI : Trouble Dissociatif de l'Identité

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and Statistical Manuel = Manuel Diagnostique et Statistique

SAPS : Scale for the Assesment of Positive Symptoms = Échelle d'appréciation des symptômes positifs

SANS : Scale for the Assesment of Negative Symptoms = Échelle d'appréciation des symptômes négatifs

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale = Échelle des symptômes positifs et négatifs

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PET-scan : Positon Emission Tomography = Tomographie par émission de positons

DISC-1 : Disrupted in Schizophrenia 1 = perturbé dans la schizophrénie

BDNF : Brain Derived Neutrophric Factor = Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

GABA : acide gamma-aminobutyrique

ASPDTU : Admission en Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers en Urgence

PI : Péril Imminent

ASPDRE : Admission en Soins Psychiatriques à la Demande du Représentant de l'État

TH : Tyrosine Hydroxylase

DDC : DOPA Décarboxylase

MAO-B : Monoamine Oxydase B

VMAT : Vesicular Monoamine Transporter

DAT : transporteur de la dopamine

COMT : catechol-O-methyltransferase

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

NAP : Neuroleptique d'Action Prolongée

ECT : Électroconvulsivothérapie

CAR : cariprazine

DCAR : desméthyl-cariprazine

DDCAR : didesméthyl-cariprazine

BHE : barrière hémato-encéphalique

HCAR : hydroxy-cariprazine

HDCAR : hydroxy-désméthyl-cariprazine

HDDCAR : hydroxy-didesméthyl-cariprazine

PCP : phéncyclidine

NOR : Novel Object Recognition = Nouvelle reconnaissance d'objet

CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity score = echelle d'évaluation des impressions cliniques globales

FSNS : Factor Score for Negative Syndrome = Score factoriel pour les symptômes négatifs

FDA : Food and Drug Administration = Administration Américaine des denrées alimentaires et des médicaments

EMA : European Medical Agency

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HAS : Haute Autorité de Santé

CT : Commission de Transparence

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration de Service Médical Rendu

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification chimique des neuroleptiques

Tableau 2 : Valeurs de K_i en nM des différents antipsychotiques vis-à-vis du récepteur dopaminergique D2

Tableau 3 : profil de liaison de la cariprazine aux différents récepteurs

Tableau 4 : évolution du score PANSS après traitement par cariprazine

Tableau 5 : effets indésirables graves retrouvés lors du traitement par cariprazine

Tableau 6 : effets indésirables non graves retrouvés lors du traitement par cariprazine

Tableau 7 : comparaison de l'évolution du score PANSS chez les patients traités par placebo, cariprazine ou rispéridone

Tableau 8 : comparaison de l'évolution du score CGI-S chez les patients traités par placebo, cariprazine ou rispéridone

Tableau 9 : comparaison de l'évolution du score PANSS chez les patients traités par placebo, cariprazine ou aripiprazole

Tableau 10 : comparaison de l'évolution du score CGI-S chez les patients traités par placebo, cariprazine ou aripiprazole

Tableau 11 : nombre de rechutes après traitement par cariprazine ou placebo

Tableau 12 : efficacité de la cariprazine face à la rispéridone chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants

Listes des figures

Figure 1 : Diagnostic différentiel de la schizophrénie

Figure 2 : Échelle SAPS

Figure 3 : Échelle SANS

Figure 4 : Cerveau d'un individu sain comparé au cerveau d'un patient atteint de schizophrénie par IRM en coupe coronale

Figure 5 : Schématisation des voies dopaminergiques au niveau cérébral

Figure 6 : Recommandations pour la prise en charge de la schizophrénie selon le Vidal

Figure 7 : Schéma d'une synapse dopaminergique

Figure 8 : structure chimique de l'Halopéridol

Figure 9 : structure chimique de la chlorpromazine

Figure 10 : structure chimique de la cyamémazine

Figure 11 : structure chimique de la lévomépromazine

Figure 12 : structure chimique de la pipotiazine

Figure 13 : structure chimique du zuclopenthixol

Figure 14 : schéma d'une synapse sérotoninergique

Figure 15 : structure chimique de l'amisulpride

Figure 16 : structure chimique de l'aripiprazole

Figure 17 : structure chimique de la clozapine

Figure 18 : structure chimique de l'olanzapine

Figure 19 : structure chimique de la quétiapine

Figure 20 : structure chimique de la rispéridone

Figure 21 : formule semi-développée de la Cariprazine

Figure 22 : détermination de l'affinité de la cariprazine et de ses métabolites actifs pour les différents récepteurs

Figure 23 : variation de la concentration plasmatique de cariprazine et de ses métabolites actifs dans le compartiment plasmatique en fonction du temps

Figure 24 : variation de la concentration de cariprazine et de ses métabolites actifs dans le compartiment cérébral en fonction du temps

Figure 25 : métabolisation de la cariprazine en deux métabolites actifs DCAR et DDCAR

Figure 26 : inhibition du comportement d'escalade induit par l'apomorphine chez des souris traitées par antipsychotiques

Figure 27 : effet de la cariprazine sur les interactions sociales chez le rat

Figure 28 : temps d'exploration d'un objet familier puis d'un objet inconnu par les différents groupes de souris

Introduction

Alors que la schizophrénie semble être une maladie connue du grand public, il s'agit en réalité d'une pathologie incomprise. Sa représentation dans les œuvres d'art et notamment les films participe à cette méconnaissance du sujet. Le mot « schizophrénie » se retrouve associé à des films tels que Fight Club, dans lequel le héros Tyler Durden joué à la fois par Brad Pitt et Edward Norton semble plutôt souffrir d'un dédoublement de personnalité ou encore Shutter Island dans lequel de nombreux patients sont enfermés sur une île compte-tenu de leur dangerosité. Les personnages fictifs présentés comme schizophrènes sont la plupart du temps violents, dangereux ou encore ayant des tendances psychopathes. Parmi les clichés répandus, on retrouve également la notion d'incurabilité de la maladie associée à l'impossibilité de vivre normalement. Cette image véhiculée par le cinéma est erronée et participe à la stigmatisation des patients schizophrènes et de leur maladie. Cette méconnaissance de la schizophrénie peut être responsable d'un retard de prise en charge et d'une difficulté des patients à aller consulter des professionnels de santé.

Par cette stigmatisation et par la maladie en elle-même, les patients schizophrènes peuvent éprouver une réelle souffrance et de nombreuses difficultés, notamment sociales. De nombreux médicaments existent afin de traiter la schizophrénie mais il y a encore trop de patients qui ne trouvent pas de traitement adapté. L'enjeu actuel au niveau pharmaceutique est donc de développer de nouvelles molécules indiquées dans le traitement de la schizophrénie qui permettraient d'agrandir l'offre de soin et de soigner davantage de patients. En effet, un traitement médicamenteux efficace associé à un accompagnement psychiatrique permet d'apaiser les symptômes du patient afin qu'il puisse vivre le plus normalement possible.

Découverte au début des années 2000 par un laboratoire pharmaceutique européen, la cariprazine est un nouvel antipsychotique atypique désormais indiqué dans le traitement de la schizophrénie. L'objectif de cette thèse est, après avoir rappelé ce qu'est la schizophrénie et quels sont les traitements actuels, d'étudier la place et l'intérêt de cette nouvelle molécule dans la prise en charge de la schizophrénie

I. La schizophrénie

I.1. Étymologie

Le terme « schizophrénie » provient du grec, c'est l'association de deux mots : « σχίζειν » qui signifie fractionnement et « φρήν » qui signifie esprit. Cette appellation apparaît en 1908. Jusqu'alors, on utilisait le terme de « démence précoce » (1), utilisé pour la première fois en 1860 par Bénédicte Augustin Morel, un *aliéniste* français. Ces démences précoces sont ensuite définies plus précisément par le psychiatre allemand Emil Kraepelin, dans ses *Traité de Psychiatrie*, entre 1896 et 1899. Il divise ces troubles en trois catégories : l'hébéphrénie qui est l'écroulement de la personnalité, la catatonie caractérisée par un état d'extrême passivité et la forme paranoïde particularisée par des hallucinations. La forme paranoïde est la moins grave tandis que la forme catatonique est la plus grave.

C'est un psychiatre suisse, Eugen Bleuler, qui utilise pour la première fois le mot « schizophrénie ». Il souhaitait exprimer cette impression de scission des fonctions psychiques qu'il observait chez les patients. A l'époque, il définit un ensemble de symptômes présents de façon systématique tout en reconnaissant que l'évolution de la pathologie peut être variable selon les individus (2). Ces symptômes étaient alors au nombre de cinq : le trouble de l'association des idées, le trouble de l'affectivité, la perte de contact avec la réalité, l'autisme (défini à l'époque par un repli extrême sur soi-même) et enfin le syndrome dissociatif. Depuis, la caractérisation des symptômes et leurs définitions n'ont cessé d'évoluer.

Malgré la signification du mot au sens étymologique, la schizophrénie n'est donc pas définie par une séparation de l'esprit. Par conséquent, il ne faut pas confondre cette pathologie avec les troubles dissociatifs de l'identité (TDI) définis par la coexistence de plusieurs personnalités au sein d'un même individu. Le terme « schizophrénie » est en effet souvent utilisé dans le langage courant, à tort, pour définir un individu ayant différentes facettes.

I.2. Définition

La schizophrénie est un trouble mental sévère et chronique. C'est un trouble psychotique défini comme une perte de contact avec la réalité.

Cette pathologie est caractérisée par la coexistence de deux principaux types de symptômes : positifs et négatifs (3). Les symptômes positifs se traduisent notamment par des hallucinations auditives ou visuelles ou bien des délires. Les plus courants sont les délires mystiques, mégalomaniques et délire de persécution (4). Les symptômes négatifs, souvent plus difficiles à repérer, sont l'isolement du patient, son retrait de la vie sociale et une inadaptation des émotions.

D'autres symptômes sont fréquemment retrouvés, tels que des troubles neurocognitifs et une désorganisation. Cette dernière se manifeste à travers différents aspects. La désorganisation sur le plan affectif s'exprime par une incohérence entre les événements vécus par le malade et les émotions qu'il ressent. La pensée est également désorganisée : le discours est décousu, parfois incompréhensible, le patient passe d'un sujet à un autre sans aucun lien logique. Enfin, la désorganisation du comportement se traduit par des difficultés à organiser des actions simples : maintenir une certaine hygiène, prendre les transports en communs et parfois même se nourrir correctement.

Il existe une importante variabilité interindividuelle chez les patients souffrant de schizophrénie, ce qui peut rendre le diagnostic et le traitement d'autant plus difficiles. Cette variabilité s'exprime par des symptômes différents de sévérité variable.

La Classification Internationale des Maladies et le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux sont deux classifications médicales des différentes pathologies. La première est générale et la seconde est spécialisée dans les maladies mentales. Elles ont chacune établi une définition de la schizophrénie. Dans leurs précédentes versions, respectivement la version 10 et la version 4, elles décrivaient la schizophrénie comme un terme général rassemblant en réalité différentes formes de la pathologie :

- dans la schizophrénie dite « simple », le patient présente une association de bizarreries comportementales et de marginalité

- la schizophrénie « hébéphrénique » correspond à une prévalence de symptômes négatifs avec un retentissement important sur la vie sociale
- la schizophrénie « paranoïde » est définie par une prévalence de symptômes positifs avec de nombreux délires
- la forme « catatonique » se traduit par symptômes corporels tels qu'une rigidité et un mutisme. La catatonie en elle-même reste une phase transitoire
- la forme dysthymique : association de symptômes schizophréniques et de troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

Les versions les plus récentes, la CIM-11 et le DSM-5, ont remplacé cette classification et proposent une évaluation des différents symptômes pouvant être retrouvés dans la schizophrénie : il s'agit évidemment des symptômes positifs et négatifs mais aussi de symptômes dépressifs, maniaques, psychomoteurs et cognitifs (5).

Le DSM-5 définit la schizophrénie par des anomalies retrouvées dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs (6).

I.3. Diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie se base essentiellement sur des critères cliniques car aucun biomarqueur suffisamment stable n'a été identifié jusqu'à présent. Devant un tableau de syndrome psychotique, il faut avant tout exclure tout diagnostic différentiel. En effet ces symptômes psychotiques peuvent avoir de nombreuses origines.

I.3.1. Diagnostic différentiel

Des symptômes psychotiques peuvent avoir une origine organique, iatrogène, toxique (7) ou génétique. Certaines pathologies, certaines substances toxiques ou médicamenteuses peuvent être responsables d'un tableau clinique semblable à celui retrouvé chez les patients schizophrènes. Avant de conclure à une schizophrénie il faut donc s'assurer de l'absence de toute autre cause. Le diagnostic repose donc en

partie sur l'exclusion de toute autre pathologie pouvant entraîner une symptomatologie similaire.

Le tableau ci-après rassemble les éventuels diagnostics différentiels.

Diagnostic différentiel de la schizophrénie : symptômes psychotiques d'origine organique ou latrogène.

Étiologies	Affections en cause
Métaboliques	Porphyries Maladie de Wilson Troubles du cycle de l'urée Adrénoleucodystrophie
Endocriniennes	Dysthyroïdies Syndrome de Cushing Maladie d'Addison Syndrome de Sheehan
Infectieuses	Infection à VIH Syphilis Neurocysticercose Toxoplasmose cérébrale
Inflammatoires et systémiques	Lupus Sclérose en plaques
Neurologiques	Maladie de Huntington Tumeur cérébrale AVC Syndrome de Fahr (calcification massive des noyaux gris centraux) Syndrome MELAS (Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux ou <i>stroke-like</i>)
Chromosomiques	Syndrome de Di George (22q11DS) Syndrome de Prader-Willi Dysgénésies gonadiques
Latrogènes	Corticoïdes Alpha-méthyl-dopa Anticholinergiques Amphétamines
Toxiques	Monoxyde de carbone Dérivés organophosphorés Mercure Sulfure de carbone Plomb Chlorure de méthyle Éthanol Hallucinogènes Ergot de seigle Alcool (intoxication et sevrage) Amphétamines Cannabis

AVC : accident vasculaire cérébral ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Figure 1 : diagnostic différentiel de la schizophrénie (7)

Une fois tous ces diagnostics éliminés, l'éventualité d'un diagnostic de schizophrénie peut être plus sérieusement évoquée.

I.3.2. Diagnostic clinique

Outre le diagnostic différentiel, le professionnel de santé doit s'appuyer sur des critères cliniques définis de façon précise qui permettent d'identifier la pathologie.

Le DSM-5 a établi une liste de 6 critères diagnostiques (6) :

1. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes 1, 2 ou 3 doit être présent :
 - 1) Idées délirantes
 - 2) Hallucinations
 - 3) Discours désorganisé (p. ex., incohérences ou déraillements fréquents)
 - 4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 - 5) Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).
2. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

3. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p. ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).
4. Le trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire, avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisodes maniaques ou dépressifs conjointement caractérisés avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.
5. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.
6. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Pour affiner le diagnostic, des échelles ont été mises en place dans l'objectif d'évaluer les symptômes. La première, l'échelle SAPS, reflète la sévérité des symptômes

positifs. La seconde est l'échelle SANS qui traduit la sévérité des symptômes négatifs. Chaque symptôme est noté de 1 (absence) à 7 (extrême).

		Absence	Minime	Légère	Moyenne	Mod. sévère	Sévère	Extrême
ÉCHELLE POSITIVE								
P 1	Idées délirantes.	1	2	3	4	5	6	7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1	2	3	4	5	6	7
P 3	Activité hallucinatoire.	1	2	3	4	5	6	7
P 4	Excitation.	1	2	3	4	5	6	7
P 5	Idées de grandeur.	1	2	3	4	5	6	7
P 6	Méfiance/Persécution.	1	2	3	4	5	6	7
P 7	Hostilité.	1	2	3	4	5	6	7

Figure 2 : échelle SAPS

		1	2	3	4	5	6	7
ÉCHELLE NÉGATIVE								
N 1	Émoussement de l'expression des émotions.	1	2	3	4	5	6	7
N 2	Retrait affectif.	1	2	3	4	5	6	7
N 3	Mauvais contact.	1	2	3	4	5	6	7
N 4	Repli social passif/apathique.	1	2	3	4	5	6	7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1	2	3	4	5	6	7
N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1	2	3	4	5	6	7
N 7	Pensée stéréotypée.	1	2	3	4	5	6	7

Figure 3 : échelle SANS

Ces échelles peuvent être combinées avec l'échelle psychopathologique générale contenant 16 items avec la même notation allant de 1 pour absent à 7 pour extrême. Elles forment alors l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) donnant un score allant de 30 à 210 qui permet d'évaluer la sévérité de la pathologie schizophrénique.

Cependant, ces échelles peuvent être jugées trop réductrices car la séparation entre symptômes positifs et négatifs représente une vision dichotomique de la pathologie. Il existe en effet une plus grande diversité de symptômes difficile à simplifier via une seule échelle (8).

Étant donné la complexité du diagnostic, celui-ci doit être posé par un médecin, idéalement un psychiatre.

I.4. Épidémiologie

La schizophrénie est une pathologie relativement fréquente. Elle touche 600000 personnes en France et jusqu'à 0,7% de la population mondiale, ce qui correspond à 23 millions d'individus (9). La schizophrénie est retrouvée avec la même prévalence à travers les diverses régions du monde. Elle est prédominante chez les hommes.

La pathologie débute généralement à l'adolescence avec l'apparition des premiers symptômes entre 15 et 25 ans (10). Entre 12 et 30 ans, c'est le passage à l'âge adulte. Au niveau cérébral cela se traduit par une réorganisation de certains neurones et de certaines zones cérébrales. Cette plasticité du cerveau entraîne une certaine fragilité : si certains processus sont perturbés, des pathologies psychiatriques peuvent se déclarer. A l'inverse, cette plasticité peut aussi permettre une meilleure prise en charge de ces mêmes pathologies si elles sont identifiées assez rapidement.

Bien que les préjugés voudraient que les patients schizophrènes soient dangereux envers les autres, ils sont en réalité surtout dangereux pour eux-mêmes : le risque suicidaire est plus élevé chez les patients schizophrènes. En effet 1 patient sur 2 fera au moins une tentative de suicide et 10% d'entre eux en décèderont (3).

La schizophrénie est une pathologie ayant un impact important sur la vie sociale des patients, certains deviennent complètement isolés et il ne leur est pas toujours possible d'avoir un cadre de vie classique : famille, travail... Il existe cependant des centres d'accueil spécialisés et des structures leur permettant de travailler mais il n'est malheureusement pas toujours évident d'y trouver une place. Ainsi 80% des patients schizophrènes souhaitant travailler seraient malgré tout sans emploi (11).

La prise en charge de la schizophrénie représente une part importante de la psychiatrie : en France, 52% des hospitalisations de longue durée concernent des patients schizophrènes. (12) La compréhension de ces troubles et leur traitement représentent un enjeu majeur en termes de santé publique.

1.5. Étiologie

La schizophrénie est une pathologie multifactorielle. L'hypothèse principale expliquant son développement repose sur une interaction entre des causes génétiques et des facteurs environnementaux.

1.5.1. Composante génétique

Le rôle de la génétique dans le développement de la schizophrénie a d'abord été établi grâce à l'observation d'une certaine hérédité de la pathologie ou encore l'étude du développement de la pathologie chez les jumeaux.

Le risque de développer la maladie est de 1% dans la population générale et peut s'élever à 17% chez les enfants ayant un parent schizophrène et 35% lorsque les deux parents sont affectés (13). Chez les patients dont le jumeau monozygote ou dizygote est schizophrène, ce risque peut s'élever jusqu'entre 20% et 45%. Ainsi l'hérédité de la schizophrénie s'élève à 80% (14).

La schizophrénie possède donc une composante génétique car elle est en partie héréditaire, mais elle ne peut pas s'expliquer uniquement par la transmission de certains gènes. En effet, la plupart des patients schizophrènes n'ont pas d'enfants mais la prévalence reste la même dans le monde depuis de nombreuses années (15).

Pour compléter cette théorie d'une composante génétique, certains facteurs ont été mis en évidence car ils permettaient de faire corrélés un génotype avec le phénotype de la schizophrénie. Par exemple, il a été démontré qu'une délétion au niveau de la région q11 du chromosome 22 correspondait à une probabilité de 25%

de développer un trouble schizophrénique. Ce trouble serait ainsi lié à une instabilité de l'ADN génomique (16). Parmi les patients souffrant de schizophrénie, 1% présentent ce syndrome de délétion du chromosome 22q11. Ce facteur génétique a été le premier à être entièrement identifié.

I.5.2. Facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux interviendraient dans le développement de la schizophrénie. En effet l'apparition d'un tel trouble psychotique est souvent corrélée à l'usage de cannabis, à un traumatisme vécu pendant le développement de l'individu, au fait de grandir en zone urbaine ou encore au fait d'appartenir à une minorité (17). Par exemple, l'usage régulier de cannabis avant 18 ans multiplierait par deux le risque d'apparition de la pathologie chez des individus à risque présentant des facteurs de prédisposition (18).

De façon plus précise, il a été montré qu'il existerait un lien entre complications obstétricales (infections pendant la grossesse, naissance par césarienne en urgence) et développement de la schizophrénie (19). La survenue d'un traumatisme crânien pourrait aussi mener au développement de symptômes de la schizophrénie. Finalement, tout ce qui est susceptible d'altérer le développement des fonctions cérébrales d'un individu pourrait potentiellement interagir avec l'apparition de symptômes schizophréniques.

L'éviction de ces multiples facteurs de risques environnementaux ne permet tout de même pas d'assurer la non-apparition de la pathologie.

I.6. Physiopathologie

La physiopathologie de la schizophrénie, tout comme son étiologie, n'a pas été complètement élucidée pour l'instant. Plusieurs hypothèses ont tout de même été formulées quant aux mécanismes de la pathologie. Des anomalies fonctionnelles ont été identifiées et c'est sur ce pendant de la maladie que s'appuient les traitements

actuels. Cependant des altérations organiques ont également été remarquées au niveau cérébral.

Afin d'apporter des éléments de réponse quant à la physiopathologie de la schizophrénie, différentes techniques d'exploration du cerveau sont utilisées. Des examens post mortem sont réalisés sur des cerveaux de patients schizophrènes et d'individus sains. Ils ont permis de mettre en évidence des anomalies neuropathologiques. Les techniques d'imagerie médicales telles que la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (PET-scan) peuvent quant à elles servir à identifier des anomalies fonctionnelles ou également morphologiques.

I.6.1. Troubles organiques

Grâce aux observations post-mortem ou aux techniques d'imagerie, des anomalies morphologiques ont été décelées dans les cerveaux de patients atteints de schizophrénie.

I.6.1.1. Anomalies macroscopiques

Des anomalies anatomiques ont été décelées dans les cerveaux de patients schizophrènes. Ces anomalies anatomiques sont multiples :

- Élargissement des ventricules, dès le premier épisode psychotique
- Réduction du volume cérébral total
- Atrophie des régions temporales postéro-supérieures (particulièrement le gyrus temporal supérieur)
- Atrophie des régions temporales internes amygdalo-hippocampiques
- Diminution des volumes des substances blanche et grise du lobe temporal
- Atrophie des structures mésio-temporales prédominantes à gauche
- Atrophie des régions pré-frontales (particulièrement de la substance blanche) et frontales médianes
- Atrophies pariéto-occipitales
- Anomalies de structures sous-corticales (thalami, ganglions de la base et corps calleux principalement)

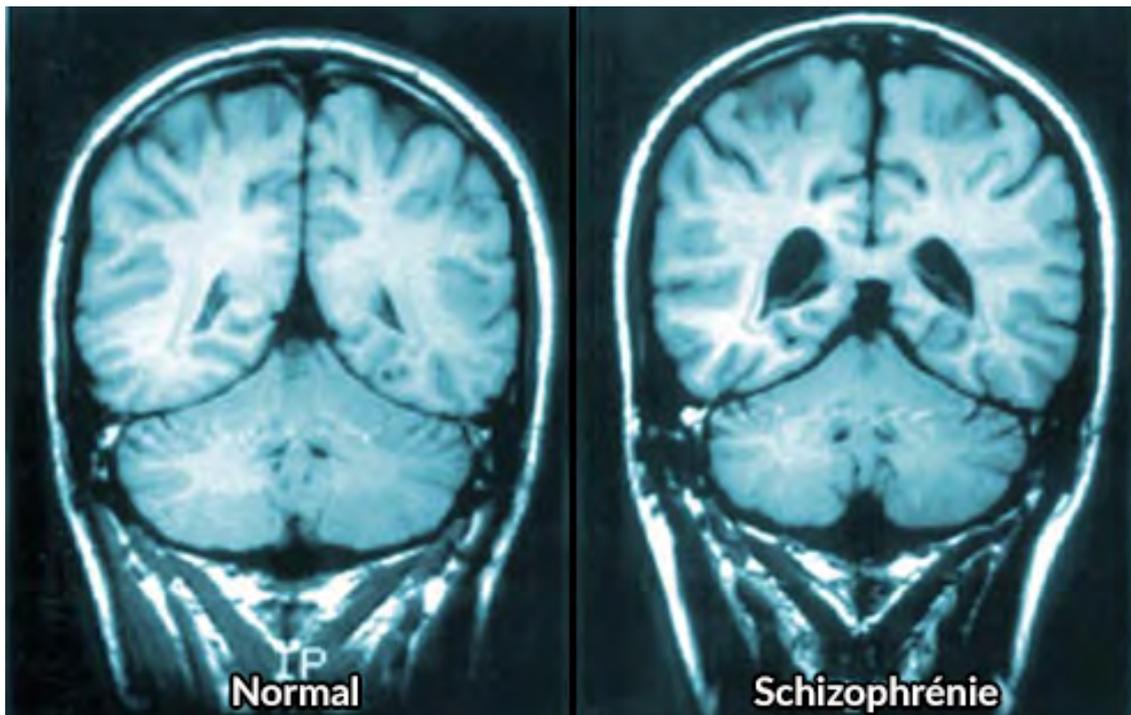


Figure 4 : Cerveau d'un individu sain (à gauche) comparée au cerveau d'un patient atteint de schizophrénie (à droite), par IRM en coupe coronale (Journal International de Médecine)

Sur ces images IRM, la réduction du volume cérébral et l'élargissement des ventricules sont distinctement visibles.

Bien que retrouvées fréquemment, ces irrégularités ne sont pas présentes de façon invariable chez tous les patients schizophrènes mais témoignent tout de même de perturbations du développement cérébral (20).

L'apparition de la schizophrénie chez un individu résulte donc de l'interaction entre des facteurs de prédispositions génétiques et des facteurs de risques environnementaux, le tout participant à une altération du développement cérébral.

1.6.1.2. Anomalies microscopiques

La plupart de ces anomalies sont présentes principalement au niveau des lobes frontal et temporal, bien qu'on puisse en retrouver dans l'ensemble du cerveau. Ces anomalies peuvent être quantitatives. En effet, le nombre de neurones ainsi que leur

taille et leur densité seront potentiellement variables entre un patient schizophrène et un individu sain.

Des anomalies qualitatives existent également : un épaississement des axones et une désorganisation dans la disposition des neurones ont notamment été mis en évidence, par rapport à des observations chez des individus sains. (21)

D'autres hypothèses ont pu être formulées. Des symptômes similaires à ceux observés dans la schizophrénie ont été mis en évidence chez des patients présentant des pathologies neurodégénératives ou des dommages cérébraux. Ainsi des anomalies purement morphologiques pourraient jouer un rôle important dans le développement de cette pathologie.

Une partie de ces anomalies morphologiques peuvent s'expliquer par la présence chez le patient de potentiels gènes de prédisposition à la schizophrénie.

Ainsi, une mutation du gène DISC-1 (Disrupted In Schizophrenia 1) sera associée à une plus grande probabilité de développer une schizophrénie ou un trouble de l'humeur. En effet, cette mutation perturbe le développement du cortex cérébral et inhibe la croissance des neurites (axones ou dendrites).

Chez d'autres patients schizophrènes, des mutations du gène NOTCH4 sont retrouvées. Ce gène est impliqué dans la croissance, la migration et la différenciation des cellules souches nerveuses. Ces patients présentent alors un lobe frontal au volume diminué.

Autre exemple avec le gène codant pour le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor): les patients porteurs d'une mutation de ce gène possèdent des volumes de matière grise diminués dans les lobes frontal et occipital.

Ces différentes mutations génétiques entraînent donc des anomalies dans la morphologie du cerveau qui seront alors corrélées avec la présence de symptômes de la schizophrénie. (22)

Plusieurs autres anomalies morphologiques ont en effet été retrouvées chez des patients atteints de schizophrénie. Des cellules gliales, notamment les

oligodendrocytes et les astrocytes, présenteraient des difficultés à se différencier. Les conséquences seraient une hypomyélinisation et des dysrégulations de l'homéostasie du potassium et du glutamate. (23)

L'altération de la myélinisation est retrouvée au niveau du cortex préfrontal (18). Les troubles cognitifs, comprenant des troubles de la mémoire spatiale et des troubles du comportement social, sont liés à cette zone du cerveau. Ce défaut de myélinisation pourrait être positivement influencé par certains facteurs environnementaux tels que la pratique régulière d'activité physique, les interactions sociales...

I.6.2. Troubles fonctionnels

Plusieurs neurotransmetteurs interviendraient dans la physiopathologie de la schizophrénie.

I.6.2.1. La dopamine

La principale hypothèse qui rendrait compte de l'apparition de cette pathologie repose sur une altération des voies dopaminergiques méso-limbique et méso-corticale. En effet, la plupart des traitements reposent sur la manipulation de la transmission dopaminergique dans ces régions cérébrales.

La dopamine est un neurotransmetteur essentiel du système nerveux. C'est une catécholamine dont le précurseur est la tyrosine. Elle est elle-même précurseur de deux autres neurotransmetteurs : l'adrénaline et la noradrénaline. La dopamine joue un rôle clé dans le système de récompense mais également dans la motivation, la sensation de plaisir et la prise de risque.

Les 2 voies dopaminergiques identifiées contrôlent des symptômes différents :

- **La voie méso-limbique** a pour origine l'aire tegmentale ventrale et se termine dans le système limbique, au niveau du striatum ventral qui comprend le noyau accumbens et le tubercule olfactif. Elle intervient dans le circuit de la récompense. Chez des patients atteints de schizophrénie, un excès de dopamine est retrouvé au niveau des terminaisons neuronales de cette voie

méso-limbique. Cet excès est responsable des symptômes positifs de la maladie.

- **La voie méso-corticale** contient les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale se projetant jusqu'au cortex préfrontal. Elle a un rôle dans les fonctions exécutives : attention, mémoire de travail, planification... Un déficit en dopamine dans cette voie chez les patients atteints de schizophrénie, serait responsable des symptômes négatifs.

D'autres voies de projection dopaminergique existent mais elles ne sont pas impliquées dans le mécanisme de la schizophrénie. La voie nigro-striée intervient dans le contrôle des fonctions motrices. Son fonctionnement est altéré dans la maladie de Parkinson. La voie tubéro-infundibulaire trouve son origine dans l'hypothalamus. La dopamine y joue le rôle d'une neurohormone inhibant notamment la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure.

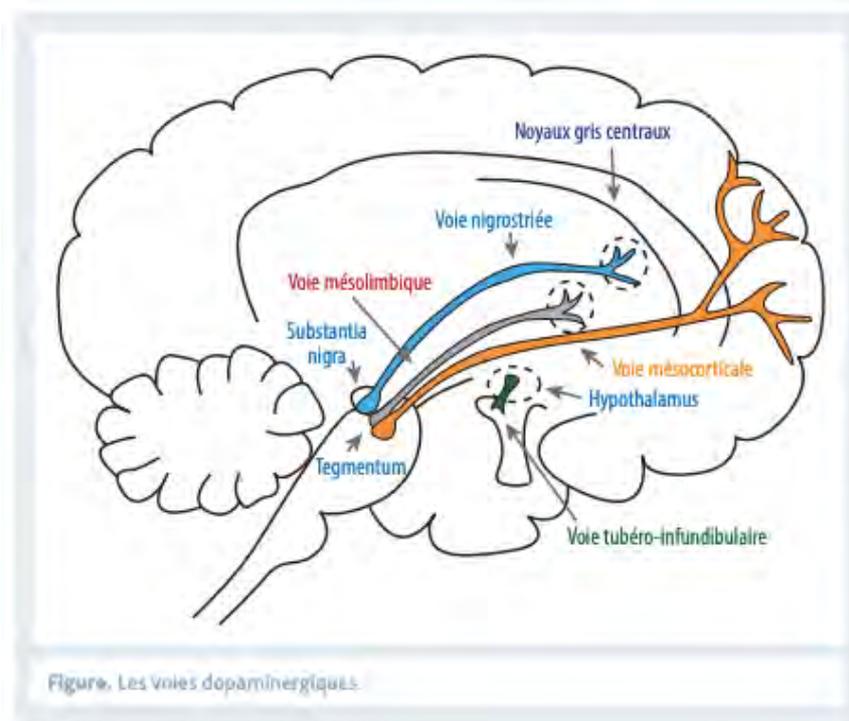


Figure 5 : Schématisation des voies dopaminergiques au niveau cérébral (24)

La dopamine se fixe sur les récepteurs dopaminergiques de la famille D1 (récepteurs D1 et D5) ou de la famille D2 (récepteurs D2, D3, D4)

Les récepteurs D2 sont physiologiquement retrouvés en pré et post-synaptique. Des études se sont intéressées à la densité de récepteurs D2 présents au niveau postsynaptique et ont permis d'identifier que, chez certains patients, il existait une augmentation du nombre de récepteurs D2 et donc une hyperdopaminergie postsynaptique. Celle-ci a été initialement observée au niveau des ganglions de la base. Les désordres dopaminergiques ont donc été mis en évidence au niveau du striatum et seraient également présents dans de nombreuses autres zones du cerveau dont les aires composant le système limbique (25).

Le fait que cette particularité ne soit pas retrouvée chez tous les patients et ne suffise pas à soigner la schizophrénie témoigne d'une réelle variabilité du mécanisme pathologique et de ses différentes expressions cliniques.

Ainsi, l'hypothèse principale dopaminergique n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule la diversité des aspects de la pathologie. D'autres pistes ont été étudiées et il a été démontré que plusieurs autres neurotransmetteurs impactent, sûrement dans une moindre mesure, la physiopathologie de la schizophrénie. (26) Il s'agit principalement de la sérotonine et du glutamate.

1.6.2.2. La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur agissant sur la gestion des humeurs. Elle serait impliquée dans le mécanisme pathologique de la schizophrénie. En comparant les synapses des voies sérotoninergiques chez des patients schizophrènes versus des sujets sains, on retrouve une densité diminuée de récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} en post-synaptique chez les patients malades, au niveau du cortex frontal. A l'inverse, au niveau du cortex préfrontal et temporal il existe une surexpression des récepteurs 5-HT_{1A}. Il y aurait donc un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal parallèlement à un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical. (27) Cependant ces données restent à confirmer, notamment via des techniques d'imagerie médicale. Les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques interagissant entre eux, il est difficile de déterminer si ces perturbations sérotoninergiques sont influencées par les modifications de l'activité des voies dopaminergiques ou non.

De plus, l'observation d'effets hallucinogènes lors de la prise de substances agonistes des récepteurs sérotoninergiques telles que la psilocybine ou le *lyseric acid diethylamide* (LSD) renforcent l'hypothèse d'un dysfonctionnement de ce système chez des patients schizophrènes (28).

1.6.2.3. Le glutamate

Toujours sous la forme d'une hypothèse, le glutamate jouerait lui aussi un rôle dans la schizophrénie. Le glutamate, ligand endogène des récepteurs NMDA, est un neurotransmetteur excitateur du système nerveux. Un hypofonctionnement des transmissions glutamatergiques associé à une hypersensibilité compensatrice des récepteurs NMDA sembleraient être retrouvés chez les patients schizophrènes, selon des études post-mortem qui comparaient dans ce cas aussi la densité des récepteurs présents au niveau synaptique (29).

L'administration chez un sujet sain de molécules antagonistes des récepteurs NMDA au glutamate, telles que la kétamine ou la phéncyclidine, provoque d'importantes modifications comportementales, similaires à certains symptômes de la schizophrénie. Certains aspects de la pathologie pourraient donc être liés à des déséquilibres dans la régulation du système glutamatergique (28).

1.6.2.4. L'acétylcholine

L'acétylcholine, via ses récepteurs nicotiques et muscariniques, jouerait également un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie. En effet, chez des patients schizophrènes, les récepteurs nicotiques alpha-7 sont présents en densité moindre dans certaines régions de l'hippocampe, au sein du noyau réticulé thalamique, du cortex singulaire et du cortex frontal et préfrontal. Il a été observé que la consommation de nicotine par ces patients permettait une amélioration de certains troubles cognitifs, notamment les troubles de l'attention. Ces observations laissent penser que la faible expression de ces récepteurs nicotiques serait corrélée aux troubles cognitifs des patients schizophrènes.

Lors d'examens post-mortem, une diminution de l'expression des récepteurs muscariniques M1 et M4 au niveau du cortex frontal et au niveau de l'hippocampe a été observée dans les cerveaux de patients atteints de schizophrénie. Des tests ont

été réalisés chez des sujets sains : lors de l'administration de scopolamine, un antagoniste non spécifique des récepteurs muscariniques, ils pouvaient présenter certains symptômes psychotiques. Ainsi la réduction de densité d'expression de ces récepteurs pourrait être liée à la sévérité des symptômes positifs (28).

1.6.2.5. Autres neurotransmetteurs : Noradrénaline et GABA

Des recherches ont été réalisées sur d'autres neurotransmetteurs, la noradrénaline et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les transmissions noradrénergiques sont étroitement liées aux transmissions dopaminergiques et il existerait dans le cas de la schizophrénie une hypoactivité de ces voies noradrénergiques, visiblement associée à des symptômes plutôt négatifs. A l'inverse une hyperactivité noradrénergique, engendrée par exemple par le stress, pourrait favoriser l'apparition de symptômes positifs.

Les transmissions GABA-ergiques semblent quant à elles être diminuées. En effet, des études post-mortem réalisées sur des patients schizophrènes retrouvent une diminution de la synthèse préfrontale de GABA (28). Le GABA est, à l'inverse du glutamate, un neurotransmetteur inhibiteur. Une diminution de l'activité GABA-ergique entraînerait de ce fait une diminution de l'inhibition des autres transmissions, notamment dopaminergiques (27).

II. Prise en charge actuelle de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie chronique qui ne guérit pas mais pour laquelle il est possible de soulager certains symptômes. Pour cela, une prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient est nécessaire. Cette prise en charge repose sur trois piliers : le traitement médicamenteux, la psychothérapie et la réinsertion sociale du patient.

Dès que le diagnostic de schizophrénie est posé, un traitement par antipsychotique doit être introduit ainsi qu'une psychothérapie en vue d'une réhabilitation psychosociale. Dans la plupart des cas, le traitement par antipsychotique doit être poursuivi à vie. En effet dans le cadre de la schizophrénie on parle de « rémission » et non de « guérison » et même un patient stabilisé peut redevenir symptomatique, d'où l'importance de continuer le traitement sur le long cours. Le patient devra bénéficier toute sa vie d'un suivi régulier afin de prévenir d'éventuelles rechutes ou décompensations.

Le traitement par antipsychotique n'est pas toujours évident : il existe de nombreux effets indésirables, certains patients sont résistants au traitement et d'autres font preuve d'une mauvaise observance ce qui diminue l'efficacité des médicaments.

La figure suivante détaille la marche à suivre afin de prendre en charge un patient atteint de schizophrénie.

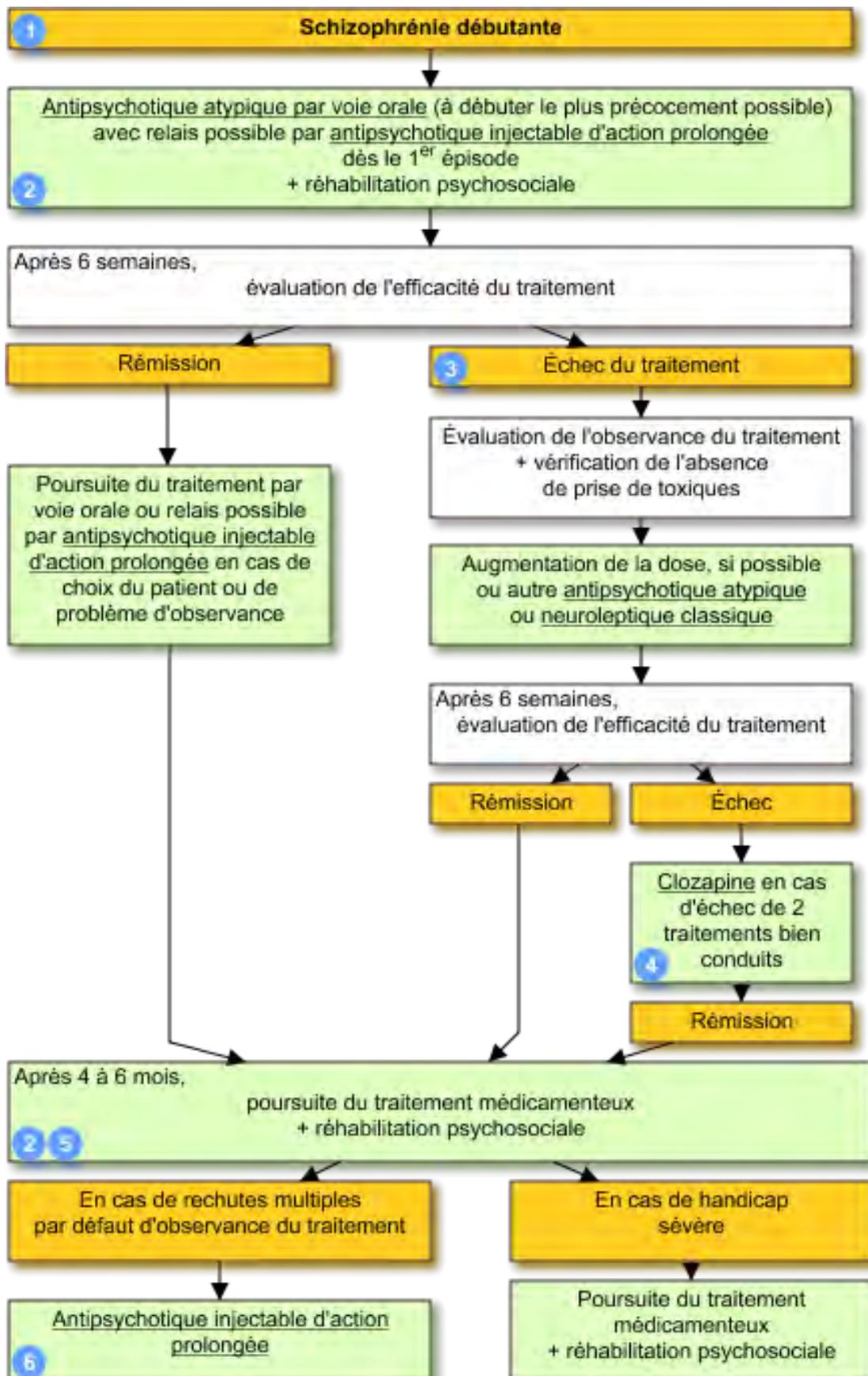


Figure 6 : Recommandations pour la prise en charge de la schizophrénie, selon le Vidal (30)

II.1. Prise en charge pluridisciplinaire

Plusieurs professionnels vont rentrer en jeu pour prendre soin du patient schizophrène : psychiatres, psychologues, infirmiers, assistants sociaux... Même si le traitement médicamenteux est important il ne sera pas toujours suffisant pour améliorer le niveau de vie des patients.

Le patient schizophrène est complexe : de sa pathologie découle une inadaptation sociale mais également une difficulté à reconnaître ses troubles ce qui fait qu'il sera encore plus difficile de le soigner correctement. Il est important d'accompagner le patient afin de l'aider à suivre le traitement.

Dans de nombreux cas, le patient devra être hospitalisé. Cette hospitalisation peut se faire avec le consentement du patient, il s'agit d'une hospitalisation libre. Si le patient refuse l'hospitalisation ou qu'il n'est pas en état de donner son consentement, les soignants et l'entourage peuvent avoir recours à l'hospitalisation sous contrainte dans l'intérêt du patient (31). Celle-ci peut se faire via différents recours (32) :

- ASPDTU = Admission en Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers en Urgence : si les troubles mentaux du patient rendent impossible son consentement à une hospitalisation libre mais que son état nécessite des soins immédiats, une tierce personne proche du patient peut réaliser une demande manuscrite d'hospitalisation qui devra être complétée par deux certificats médicaux de deux médecins différents, dont un n'exerçant pas dans l'établissement d'accueil, afin d'être valable

- PI = Péril Imminent : si les troubles mentaux du patient rendent impossible son consentement, qu'il n'est pas possible de trouver un tiers capable de réaliser une demande et qu'il existe un risque immédiat d'atteinte à l'intégrité du patient, un médecin n'exerçant pas dans l'établissement d'accueil peut réaliser un certificat médical permettant une hospitalisation en urgence

- ASPDRE = Admission en Soins Psychiatriques à la Demande du Représentant de l'État : si l'état du patient nécessite des soins immédiats et que ses troubles compromettent la santé des tiers ou portent atteinte de façon grave à l'ordre

public, le patient peut être admis en hospitalisation en urgence sur la base d'un certificat médical et d'un arrêté préfectoral

Durant l'hospitalisation, le patient sera vu régulièrement par différents professionnels : psychiatres, infirmiers, aides-soignants mais également psychologues, assistants sociaux... Des activités seront proposées dans un but thérapeutique : groupes de paroles, ateliers chant, ateliers peinture, théâtre... Ces activités permettent notamment au patient de développer des liens sociaux avec d'autres patients ou avec les soignants.

Au-delà de l'hospitalisation complète, certains patients sont suivis en hospitalisation de jour.

Quoiqu'il adienne, la prise en charge de la schizophrénie repose principalement sur un traitement médicamenteux. Celui-ci se fait par des neuroleptiques, également appelés antipsychotiques.

II.2. Classification chimique des neuroleptiques

Les neuroleptiques sont une grande classe thérapeutique. Afin de les classer, on peut les différencier selon la famille chimique à laquelle ils appartiennent. Le tableau suivant regroupe les différentes familles chimiques et leurs molécules principales ainsi que la structure chimique générale.

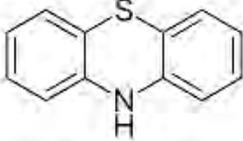
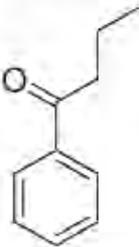
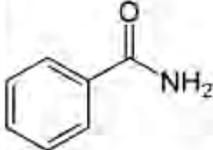
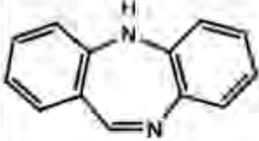
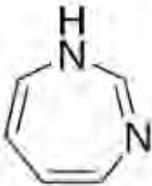
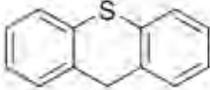
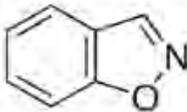
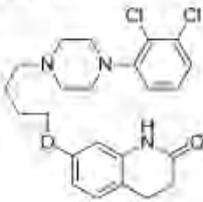
Classification chimique des neuroleptiques			
dérivés des phénothiazines	butyrophénones et dérivés	benzamides substitués	dibenzodiazépines
chlopromazine lévomépromazine cyamémazine pipotiazine 	halopéridol 	amisulpride 	clozapine 
diazépines	thioxanthènes	benzisoaxazoles	autres
olanzapine 	flupentixol zuclopenthixol 	risperidone 	aripiprazole 

Tableau 1 : Classification chimique des neuroleptiques

Cette classification reposant sur la structure chimique est peu utilisée.

II.3. Classification clinique des neuroleptiques

Les neuroleptiques peuvent également être classifiés selon leurs effets cliniques. Trois principaux effets thérapeutiques sont décrits : anti-productifs, anti-déficitaires et/ou sédatifs. Les effets anti-productifs correspondent à un effet anti-hallucinoire, à une action anti-délirante. Ces effets agissent contre les symptômes dits « positifs » de la schizophrénie. Les effets anti-déficitaires appelés aussi désinhibiteurs améliorent l'état émotionnel et cognitif des patients ainsi que leur contact avec la réalité. On parle alors d'une action sur les symptômes « négatifs » de la pathologie. Enfin, l'effet sédatif diminue l'angoisse et l'agitation et apaise le patient.

Différentes molécules sont utilisées pour produire ces effets :

- Effet anti-productif : les principaux neuroleptiques utilisés dans ce but thérapeutique sont la clozapine, l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine ou encore la quétiapine
- Effet anti-déficitaire : l'amisulpride et le sulpiride sont les antipsychotiques les plus représentés ayant cette utilisation (33)
- Effet sédatif : utilisées à faible dose, la lévomépromazine, la cyamémazine et la loxapine présentent des effets sédatifs utilisés dans le traitement de la schizophrénie mais également pour d'autres pathologies telles que l'anxiété ou la dépression

Cette classification est connue des psychiatres qui s'y réfèrent lors du choix du traitement pour un patient.

II.4. Classification pharmacologique des neuroleptiques

Ces précédentes classifications ne sont pas les plus courantes. En effet, la classification la plus utilisée repose sur l'étude du mécanisme d'action des différentes molécules et plus particulièrement sur leur affinité vis à vis des récepteurs D2 dopaminergiques. Avec cette classification, deux classes ont été définies : les antipsychotiques typiques et les antipsychotiques atypiques (34).

II.4.1. Antipsychotiques typiques

Les antipsychotiques typiques ont comme principal mécanisme d'action le fait d'être des antagonistes des récepteurs D2 à la dopamine.

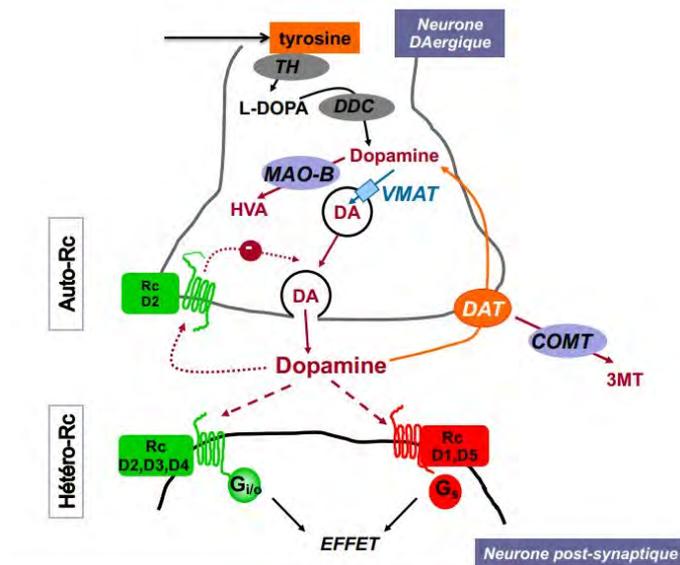


Figure 7 : Schéma d'une synapse dopaminergique (35)

Au niveau du neurone dopaminergique, le précurseur qui est la tyrosine sera d'abord métabolisé en L-DOPA par la Tyrosine hydroxylase (TH). La L-DOPA sera elle-même métabolisée par la DOPA décarboxylase (DDC) en dopamine. Celle-ci peut être dégradée par l'enzyme Monoamine oxydase B (MAO-B) ou bien stockée dans des vésicules d'exocytose via le transporteur Vesicular Monoamine Transporter (VMAT). Le contenu de ces vésicules sera alors libéré en réponse à une dépolarisation de la membrane suite à l'apparition d'un potentiel d'action. Une fois libérée dans la synapse, la dopamine a trois devenir possibles :

- Recapture par le transporteur de la dopamine (DAT),
- Dégradation par la catechol-O-methyltransferase (COMT), enzyme extracellulaire de dégradation de la dopamine (et des catécholamines en général),
- Fixation sur des récepteurs pré ou post-synaptiques à la dopamine.

Les récepteurs à la dopamine sont tous des récepteurs métabotropes à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéine G. Ils peuvent être classés en deux catégories :

- Les récepteurs D1-like sont couplés à une protéine G_s et ont une action de stimulation de l'adénylate cyclase. Il s'agit des récepteurs de la famille D1,

- Les récepteurs D2-like couplés à une protéine Gi qui inhibe l'adénylate cyclase ce qui entraîne une diminution des taux d'AMPc. Il s'agit des récepteurs de la famille D2.

Les antipsychotiques typiques sont caractérisés par une très forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2. L'affinité d'un ligand pour son récepteur est inversement proportionnelle à la constante de dissociation K_i du ligand. Le tableau ci-dessous permet de comparer l'affinité des différents antipsychotiques pour le récepteurs dopaminergique D2.

		Ki (nM)
Antipsychotiques typiques	Haloperidol	0,77
	Chlorpromazine	7
	Cyamemazine	5,8
Antipsychotiques atypiques	Amisulpride	3
	Aripiprazole	3,3
	Clozapine	157
	Olanzapine	3-106
	Quetiapine	245
	Risperidone	3,57

Tableau 2 : Valeurs de K_i en nM des différents antipsychotiques vis-à-vis du récepteur dopaminergique D2 (36,37)

La différence entre les antipsychotiques typiques et atypiques repose sur leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 : les antipsychotiques typiques sont des antagonistes D2 présentant une très forte affinité pour ce récepteur alors que les antipsychotiques atypiques sont des molécules dont l'affinité pour le récepteur D2 est fortement diminuée, mais agissant sur d'autres cibles.

Le système cholinergique peut également être modulé : de nombreux antipsychotiques typiques présentent des effets anticholinergiques en étant antagonistes des différents récepteurs muscariniques. L'acétylcholine présente un effet activateur et joue un rôle dans les mécanismes de la mémoire, de l'attention et du sommeil.

Les récepteurs nicotiniques, quant à eux, ne sont pas des cibles des antipsychotiques bien qu'ils semblent pouvoir intervenir dans la physiopathologie de la schizophrénie.

II.4.1.1. Halopéridol

Le principal antipsychotique typique est l'halopéridol, commercialisé sous le nom Haldol®. C'est une molécule de la famille des butyrophénones. En plus de sa forte activité antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D4, il possède à dose thérapeutique une faible activité antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques (38). En inhibant de façon importante les transmissions dopaminergiques au niveau de la voie mésolimbique, l'halopéridol diminue les symptômes positifs tels que les hallucinations et idées délirantes.

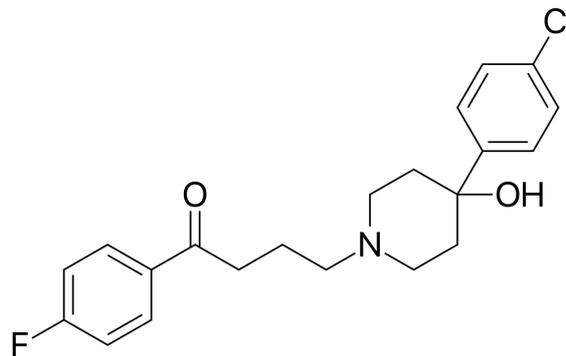


Figure 8 : structure chimique de l'Halopéridol

Cette molécule peut être commercialisée sous forme de comprimés contenant 1 mg ou 5 mg de principe actif, de solution buvable contenant 2 mg/mL de principe actif ou bien sous forme injectable pour la voie intramusculaire, à 5 mg/mL de principe actif. Cette dernière voie d'administration est réservée pour une utilisation en cas d'agitation importante ou de traitement aigu du délire (39).

II.4.1.2. Chlorpromazine

Historiquement, le premier antipsychotique typique est la chlorpromazine, commercialisée sous le nom Largactil®, moins utilisée de nos jours. Elle fut développée dans les années 1950, initialement comme antihistaminique pouvant être utilisée en anesthésie, et devint le premier traitement médicamenteux pour les pathologies psychiatriques.

Elle appartient à la famille des phénothiazines (40). Elle présente une activité anti-dopaminergique modérée en étant antagoniste des récepteurs D2, une légère activité antihistaminique via les récepteurs H1 responsable d'une sédation ainsi qu'une légère activité anticholinergique en se fixant sur les récepteurs muscariniques M1. C'est également un antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-1 (41).

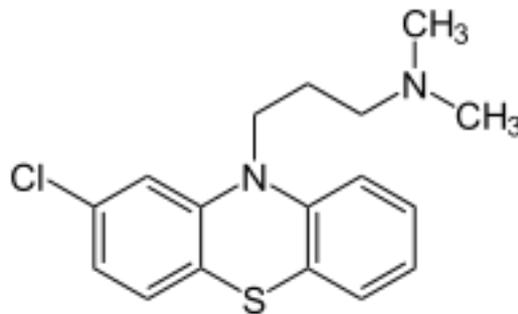


Figure 9 : structure chimique de la chlorpromazine

Ce médicament est présent sur le marché sous forme de comprimés contenant 25 mg ou 100 mg de chlorpromazine, de solution buvable à 4% ou de forme injectable en ampoule pour les voies intramusculaire ou intraveineuse, à 25 mg de chlorpromazine pour 5 mL de solution (42).

II.4.1.3. Cyamémazine

La cyamémazine est un antipsychotique principalement utilisé pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques. De la même façon que la chlorpromazine, elle présente une activité anti-dopaminergique modérée, une activité antihistaminique responsable d'une sédation, une activité anticholinergique et une activité antiadrénergique.

De plus, son action anxiolytique s'expliquerait par une activité antagoniste de la cyamémazine sur les récepteurs 5HT_{2A} à la sérotonine (43).

Elle est commercialisée en France sous le nom de Tercian® et il existe plusieurs médicaments génériques pour cette molécule. C'est une molécule dérivée des phénothiazines.

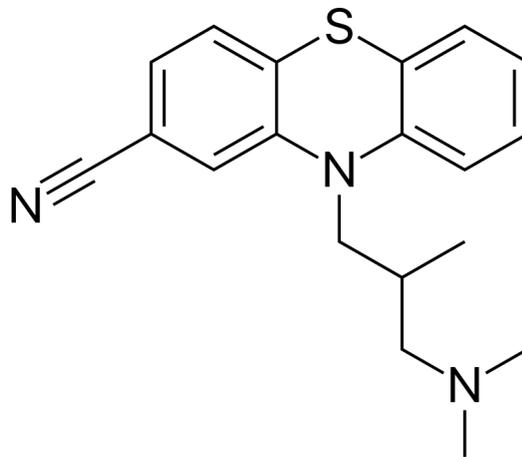


Figure 10 : structure chimique de la cyamémazine

La cyamémazine peut être retrouvée sur le marché sous forme de comprimés de 25 ou 100 mg de principe actif, sous forme buvable à 40 mg/mL de principe actif ou encore sous forme injectable en ampoules pour la voie intramusculaire. Chaque ampoule de 5 mL contient 50 mg de principe actif (44).

II.4.1.4. Lévomépromazine

La lévomépromazine est également un dérivé des phénothiazines.

Elle est commercialisée en France sous le nom de Nozinan®. Elle est, tout comme la cyamémazine, couramment utilisée pour ses propriétés sédatives, davantage que comme antipsychotique (45). En effet, elle présente à peu près le même profil pharmacodynamique.

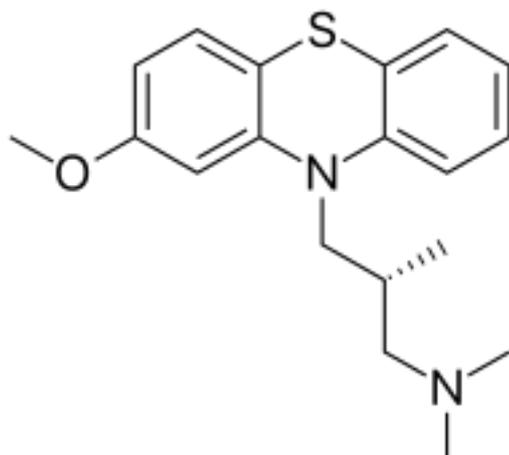


Figure 11 : structure chimique de la lévomépromazine

La lévomépromazine est commercialisée sous forme de comprimés contenant 25 mg ou 100 mg de principe actif, sous forme de solution buvable à 40 mg/mL de principe actif ou sous forme injectable en ampoule à 25 mg/mL de principe actif destinée à la voie intramusculaire (46).

II.4.1.5. Pipotiazine

La pipotiazine est une molécule dérivée des phénothiazines. Ses propriétés pharmacodynamiques sont similaires à celles des autres molécules dérivées des phénothiazines.

Elle est commercialisée en France sous le nom de Piportil® et retrouvée sous forme de comprimés contenant 10 mg de principe actif ou bien en solution buvable à 4% de principe actif (47).

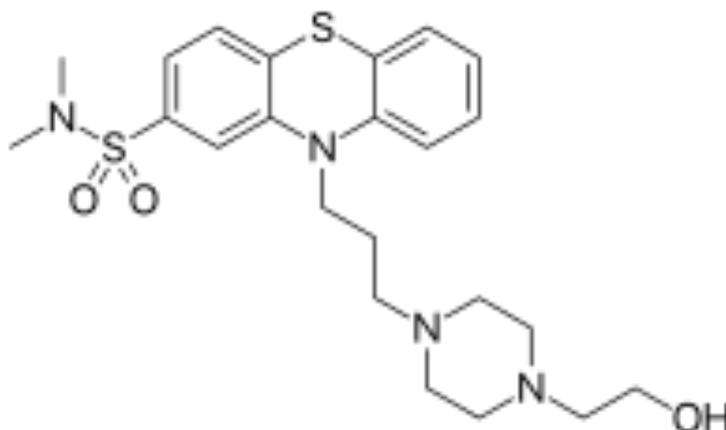


Figure 12 : structure chimique de la pipotiazine

II.4.1.6. Zuclopenthixol

Le zuclopenthixol est une molécule de la classe des thioxanthènes (48). C'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Il possède également des effets atropiniques (49).

Il est commercialisé sous le nom de Clopixol® sous différentes formes :

- Comprimés contenant 10 mg ou 25 mg de zuclopenthixol
- Solution buvable en gouttes à 2% de principe actif

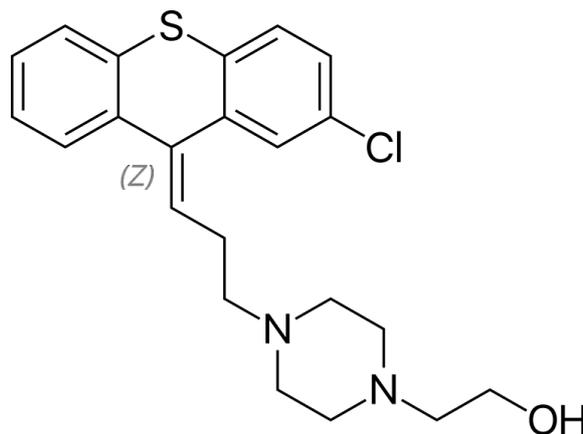


Figure 13 : structure chimique du zuclopenthixol

II.4.1.7. Autres antipsychotiques typiques

D'autres molécules sont classées comme antipsychotiques typiques et utilisées dans le traitement de la schizophrénie : la loxapine (Loxapac®), la pipampérone (Dipiperon®), le dropéridol (Droleptan®), le penfluridol (Semap®), la périciazine (Neuleptil®) ou encore le flupentixol (Fluanxol®). Ces dernières molécules sont moins couramment utilisées.

De manière générale, les antipsychotiques typiques ne sont pas prescrits en première intention dans le traitement de la schizophrénie.

II.4.1.8. Effets indésirables des antipsychotiques typiques

Comme tout médicament, les antipsychotiques typiques présentent des effets indésirables. Ces effets seront causés par leur action sur différents récepteurs.

Premièrement, en agissant sur les autres voies dopaminergiques via les récepteurs D2, les antipsychotiques typiques vont entraîner un syndrome pseudo-parkinsonien.

Ce syndrome pseudo-parkinsonien ou extra-pyramidal est directement expliqué par la pharmacologie des neuroleptiques (50). C'est un ensemble de différents symptômes :

- Akinésie : difficulté à initier des mouvements
- Bradykinésie : lenteur dans l'exécution des mouvements
- Hypertonie : augmentation du tonus musculaire, rigidité
- Tremblements de repos : tremblements des membres lorsque les muscles sont relâchés

Ces symptômes sont également ceux de la maladie de Parkinson, causée par un déficit en dopamine. Ainsi le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 par les neuroleptiques typiques est responsable de ces syndromes extra-pyramidaux.

De plus, au niveau de l'hypophyse, la dopamine exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine via la voie tubéro-infundibulaire. Une inhibition des récepteurs dopaminergiques empêchera donc ce rétrocontrôle et entraînera une augmentation de la sécrétion de prolactine : il s'agit d'une hyperprolactinémie. Cet effet indésirable des neuroleptiques typiques entraîne plusieurs symptômes. Chez la femme, cela se traduit notamment par une aménorrhée, une galactorrhée ou encore une baisse de la libido. Chez l'homme on retrouve ces troubles de la libido mais également des troubles érectiles et, plus rarement, une gynécomastie.

En plus de leur action sur les récepteurs dopaminergiques D2, les antipsychotiques typiques peuvent agir sur les récepteurs histaminergiques H1, sur les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine M1 ou sur les récepteurs adrénergiques alpha-1. Ces liaisons peuvent elles aussi entraîner des effets indésirables.

Par leur action antagoniste sur les récepteurs histaminergiques H1, les neuroleptiques typiques présentent des effets sédatifs qui sont d'ailleurs parfois recherchés. Par

exemple, la lévomépromazine présente cet effet anti-histaminergique H1 et entraîne un effet sédatif connu et recherché.

Par leur action antagoniste sur les récepteurs cholinergiques, les neuroleptiques typiques présentent des effets indésirables atropiniques. Les patients peuvent présenter une sécheresse buccale, des troubles mictionnels, une constipation, une mydriase ou encore une vision floue. Ces effets ne sont pas graves mais très fréquents (34). La plupart des dérivés des phénothiazines présentent des effets indésirables atropiniques.

L'addition de plusieurs médicaments atropiniques entraîne une majoration de ces effets indésirables. Lors de la prescription d'antipsychotiques il faudra y être particulièrement attentif car ces effets peuvent avoir des conséquences graves : rétention urinaire, crise de glaucome aigu à angle fermé, iléus paralytique ou encore des démences importantes. Les personnes âgées seront davantage exposées à ces effets indésirables.

Par antagonisme des récepteurs alpha 1 adrénergiques, les neuroleptiques peuvent également être responsables d'hypotension ou d'hypotension orthostatique. Ces effets peuvent être potentiellement graves car ils entraînent de nombreuses chutes. Encore une fois, les personnes âgées seront les plus vulnérables face à ce genre d'effet.

II.4.2. Antipsychotiques atypiques

La seconde sous-classe pharmacologique des neuroleptiques est apparue plus tardivement, vers la fin des années 1980.

Ces antipsychotiques atypiques ont un mécanisme d'action différent des antipsychotiques typiques (51) : ils conservent une affinité vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques D2 mais se fixent également sur de nombreuses autres cibles de façon plus importante et notamment les récepteurs sérotoninergiques.

Les transmissions sérotoninergiques, qui peuvent être modifiées dans la schizophrénie, seront modulées par certains médicaments. En effet, certaines molécules seront agonistes du récepteur 5HT1A (récepteur pré- et post-synaptique) ou antagonistes des récepteurs 5HT2A et 5HT2C (récepteurs postsynaptiques).

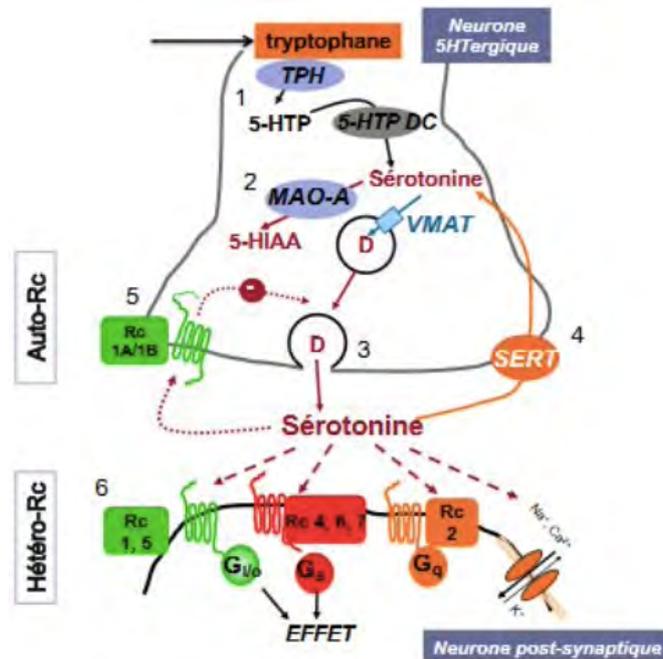


Figure 14 : Schéma d'une synapse sérotoninergique (52)

La sérotonine fait partie des neurotransmetteurs ayant un effet activateur sur le système nerveux. Elle joue notamment un rôle dans les émotions, l'humeur, l'éveil, le sommeil et l'alimentation.

Au niveau du système nerveux central, les différents récepteurs vont agir sur différents effets physiologiques :

- Les récepteurs 5HT1A, situés dans le noyau du Raphé et dans l'hippocampe, participent à la régulation du sommeil, de la prise alimentaire et de l'anxiété
- Les récepteurs 5HT1B retrouvés dans la substance noire, les globus pallidus et les noyaux gris centraux, peuvent jouer un rôle dans les changements de comportement
- Les récepteurs 5HT1E dans le cortex et l'hippocampe participent au système de la mémoire
- Les récepteurs 5HT2A situés au niveau du cortex cérébral interviennent dans l'excitation cellulaire

- Les récepteurs 5HT2C sont retrouvés dans l'hippocampe et la substance noire et interviennent dans le mécanisme de l'anxiété
- Les récepteurs 5HT6 jouent un rôle dans la cognition et l'apprentissage
- Les récepteurs 5HT7 jouent un rôle dans les mécanismes de l'humeur, de la mémoire et du sommeil.

Ces fonctions sont directement impliquées dans la symptomatologie de la schizophrénie. De plus, par le biais de certains récepteurs notamment 5HT1A et 5HT2A, la sérotonine peut moduler les transmissions dopaminergiques (28).

De nombreux antipsychotiques atypiques seront antagonistes du récepteurs 5HT2A, ceci étant corrélé à un moindre risque d'apparition d'effets extrapyramidaux. D'autres, en étant agonistes partiel du récepteur 5HT1A, permettront une augmentation des transmissions dopaminergiques dans le cortex préfrontal et une stimulation des fonctions cognitives.

Les récepteurs adrénérgiques seront eux aussi des potentielles cibles de ces antipsychotiques atypiques. Ces médicaments pourront également agir comme antagonistes des récepteurs alpha-1 et alpha-2 à l'adrénaline. L'adrénaline est un neurotransmetteur à l'effet activateur : elle intervient dans la vigilance et l'attention. Via les récepteurs alpha-2, elle stimule les fonctions cognitives.

En comparaison aux antipsychotiques typiques, la plus faible action sur les récepteurs D2 des antipsychotiques atypiques permet une meilleure prise en charge des symptômes négatifs. La diversité des cibles sur lesquelles ils agissent permet une moindre résistance au traitement (53).

Différentes molécules ont ainsi été développées.

II.4.2.1. Amisulpride

L'amisulpride est une molécule de la famille des benzamides substitués. Elle présente une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et principalement D3. Bien que ce soit un antipsychotique atypique, il ne présente qu'une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, adrénérgiques, histaminergiques ou cholinergiques. A de faibles doses, l'amisulpride se fixe préférentiellement aux récepteurs D2 et D3 présynaptiques alors qu'à plus forte dose la fixation se fait principalement au niveau

des récepteurs postsynaptiques. Ainsi à faible dose l'amisulpride a un effet sur les symptômes négatifs tandis qu'à plus forte dose il sera utilisé pour traiter les symptômes positifs (54).

L'amisulpride est commercialisé en France sous le nom de Solian®. Cette molécule est présente sur le marché sous forme de comprimés à 100 mg, 200 mg ou 400 mg de principe actif mais également en solution buvable à 100 mg/mL d'amisulpride ou en solution injectable pour voie intramusculaire en ampoules de 4 mL contenant chacune 200 mg d'amisulpride.

Ce médicament est exclusivement indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

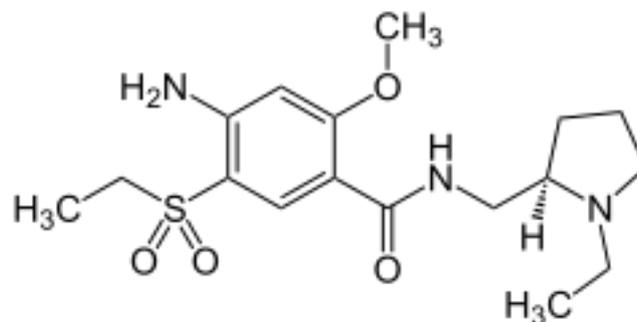


Figure 15 : structure chimique de l'amisulpride

II.4.2.2. Aripiprazole

L'aripiprazole est une molécule n'appartenant à aucune famille chimique bien définie. C'est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D₂ pré et postsynaptique (51) ainsi que des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A} mais également un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ (55). Il peut aussi se lier avec une affinité moindre aux récepteurs adrénergiques alpha-1 et histaminergiques H₁.

L'aripiprazole serait également responsable d'une inhibition de la libération de glutamate dans le cortex préfrontal (28).

Il est commercialisé en France sous le nom d'Abilify®. Il existe sur le marché sous plusieurs formes : en comprimés à avaler ou comprimés orodispersibles contenant 5 mg, 10 mg ou 15 mg de principe actif, en solution buvable contenant 1 mg/mL de principe actif et solution injectable à 7,5 mg/mL de principe actif.

L'aripiprazole est indiqué dans le traitement de la schizophrénie mais également dans le traitement des épisodes maniaques chez des patients bipolaires.

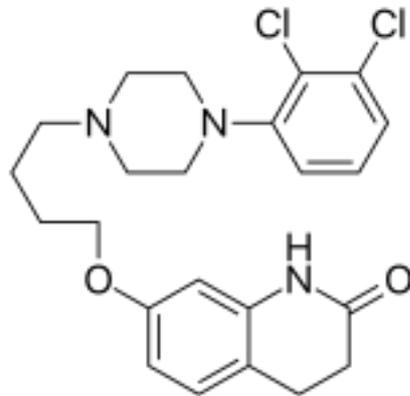


Figure 16 : structure chimique de l'aripiprazole

II.4.2.3. Clozapine

La clozapine appartient à la famille chimique des dibenzodiazépines. Elle présente une faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et une affinité plus forte pour les récepteurs D4, bien qu'elle se fixe sur l'ensemble des récepteurs à la dopamine. C'est un antagoniste des récepteurs muscariniques M1, M2, M3 et M5 et un agoniste des récepteurs M4 (28).

Elle agit préférentiellement sur les neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique, ce qui permet un effet important sur les symptômes positifs (56).

Historiquement, il s'agit du premier antipsychotique atypique développé. Aujourd'hui elle est indiquée dans la schizophrénie résistante comme traitement de dernière intention. Ceci s'explique par le fait que la clozapine peut entraîner comme effet secondaire grave une agranulocytose. Tout patient traité par clozapine doit donc faire l'objet d'une surveillance rapprochée de la numération de la formule sanguine (NFS). Ce suivi particulier justifie les restrictions de prescriptions de la clozapine.

Elle est commercialisée en France sous le nom de Leponex®. Cette molécule n'est retrouvée sur le marché que sous forme de comprimés contenant 25 mg ou 100 mg de clozapine.

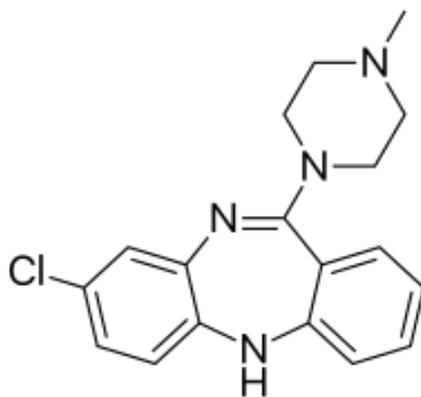


Figure 17 : structure chimique de la clozapine

II.4.2.4. Olanzapine

L'olanzapine appartient à la famille des diazépines. Cette molécule est antagoniste de nombreux récepteurs : elle inhibe l'activité des récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3, D4 et D5, des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C et 5HT6, des récepteurs histaminergiques H1 et H2, des récepteurs adrénergiques alpha-2 et des récepteurs muscariniques (28,57).

Elle est commercialisée en France sous le nom de Zyprexa®. Elle n'est retrouvée que sous forme de comprimés, à avaler ou orodispersibles, à différentes posologies : 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg de principe actif. L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie ou des épisodes maniaques chez des patients souffrant de troubles bipolaires.

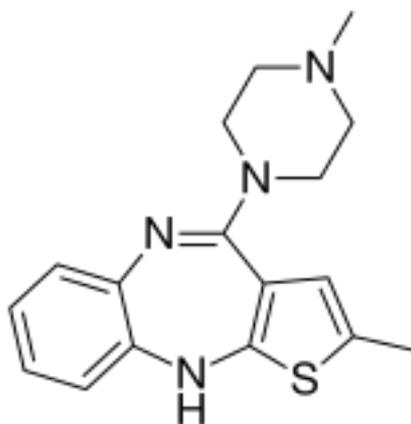


Figure 18 : structure chimique de l'olanzapine

II.4.2.5. Quétiapine

La quétiapine est une molécule n'appartenant à aucune famille chimique bien définie. Elle présente une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 que pour les récepteurs dopaminergiques D2. C'est un antagoniste de plusieurs autres récepteurs : D3, D4, 5HT7, alpha-1, alpha-2 et H1. C'est également un agoniste partiel des récepteurs 5HT1A (28).

Elle a une affinité négligeable pour les récepteurs muscariniques ce qui lui permet d'entraîner peu d'effets indésirables anticholinergiques.

Elle est commercialisée en France sous le nom de Xeroquel®. Elle est présente sous le marché sous forme de comprimés à libération prolongée existant en 3 dosages : 50 mg, 300 mg ou 400 mg. Elle est indiquée dans le traitement de la schizophrénie mais également dans d'autres pathologies psychiatriques telles que les troubles bipolaires ou la dépression dans certains cas particuliers.

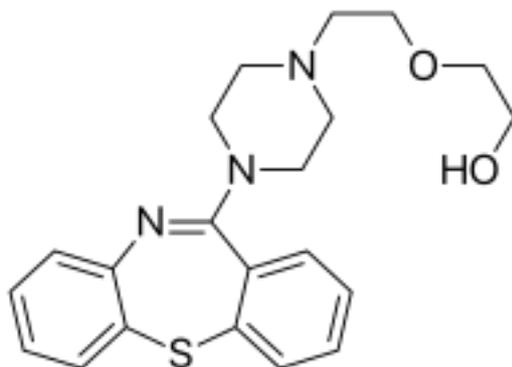


Figure 19 : structure chimique de la quétiapine

II.4.2.6. Rispéridone

La rispéridone est une molécule de la famille des benzisoxazoles. C'est une molécule présentant une activité antagoniste sur de nombreux récepteurs : les récepteurs dopaminergiques D2, D3 et D4, les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT6 et 5HT7, les récepteurs adrénergiques alpha-1A, alpha-1B, alpha-2A et alpha-2C et enfin les récepteurs histaminergiques H1. (28,58).

En France, elle est commercialisée sous le nom de Risperdal®. Elle est présente sur le marché sous différentes formes galéniques : en comprimés contenant 1 mg, 2 mg ou 4 mg de principe actif ou en solution buvable contenant 1 mg/mL de principe actif.

La rispéridone est indiquée dans le traitement de la schizophrénie mais également dans le traitement d'autres pathologies psychiatriques. Elle peut notamment être utilisée à faible dose dans le traitement de certaines dépressions (59).

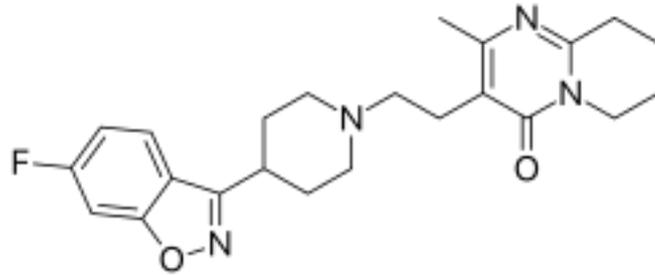


Figure 20 : structure chimique de la rispéridone

D'autres molécules classées comme antipsychotiques atypiques existent mais ne sont pas commercialisées en France. Certaines sont encore en cours de développement.

II.4.2.7. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques

Tout comme les antipsychotiques typiques, les antipsychotiques atypiques vont présenter des effets indésirables « de classe ».

La plus faible affinité des antipsychotiques atypiques pour les récepteurs dopaminergiques D2 permet une diminution des effets indésirables extra-pyramidaux. Les effets indésirables liés à l'action sur les récepteurs histaminergiques, muscariniques et adrénergiques peuvent être retrouvés avec les antipsychotiques atypiques, dans une moindre mesure.

Des effets indésirables d'ordre métabolique sont recensés lors de traitement par neuroleptiques atypiques : hyperglycémie, hyperlipidémie et gain de poids. Les médicaments décrits comme entraînant des prises de poids sont principalement la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine. Les mécanismes d'apparition de ces troubles métaboliques ne sont pas tous bien élucidés. La prise de poids pourrait en partie s'expliquer par une augmentation de l'appétit et une diminution de l'activité physique causée par exemple par les effets sédatifs ou la diminution des accès

maniaques chez les patients. Ces effets fréquents invitent à surveiller régulièrement le poids et l'IMC du patient et à bien veiller au respect des règles hygiéno-diététiques.

La clozapine présente deux effets indésirables qui lui sont propres (60). Le premier, très grave, est une agranulocytose. Cet effet se présente chez 1% des patients traités par clozapine, principalement en début de traitement. Ainsi il faut surveiller la NFS (numération de la formule sanguine) de ces patients régulièrement. Un bilan sanguin est réalisé chaque mois et le pharmacien ne peut délivrer le médicament sans avoir la preuve que les granulocytes sont à un taux correct. Le second, moins grave, est une hypersialorrhée. Ceci s'expliquerait par l'action agoniste de la clozapine sur le récepteur muscarinique M4 (61) qui causerait une augmentation du volume salivaire. Dans certains cas, les médecins peuvent prescrire de l'Atropine 1% en collyre qui est alors administrée en voie sublinguale.

II.4.3. Effets indésirables communs aux antipsychotiques typiques et atypiques

Certains effets indésirables peuvent être retrouvés chez tous les antipsychotiques, typiques ou atypiques.

La plupart des neuroleptiques sont responsables d'un abaissement du seuil épiléptogène. Cet effet étant cumulatif, les associations de neuroleptiques entre eux ou avec d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène seront à réaliser avec précaution. Le risque serait le déclenchement de crises d'épilepsie chez les patients.

L'allongement de l'intervalle QT est également un effet cumulatif causé par de nombreux médicaments dont les neuroleptiques. Cette modification du segment QT peut être responsable de torsades de pointe pouvant, dans de rares cas, aller jusqu'à entraîner une mort subite par fibrillation ventriculaire. L'halopéridol et la chlorpromazine présentent un risque majeur d'allongement de cet intervalle QT (62). D'autres antipsychotiques présentent un risque plus modéré voire faible. Ces risques sont évalués en fonction des observations réalisées chez les patients traités par antipsychotiques ayant présenté des torsades de pointe. Finalement, tous les

antipsychotiques pouvant entraîner cet effet, il est recommandé de réaliser un ECG avant l'instauration du traitement et d'effectuer une surveillance régulière de la fonction cardiaque.

Les neuroleptiques présentent de surcroît un effet indésirable « peu fréquent » ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) mais « grave » : le syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Ce syndrome se traduit notamment par une hyperthermie, une diaphorèse, une rigidité musculaire, des tremblements et une altération de la conscience (63). Bien que plusieurs hypothèses aient été formulées quant à l'apparition de ce syndrome, son étiologie exacte n'est toujours pas connue. Il peut apparaître chez tout patient traité par un antipsychotique, peu de temps après l'initiation du traitement. Cet effet est dit « grave » car 10 à 20% des patients présentant un SMN décèdent. Aucun traitement n'a encore été identifié à ce jour, si ce n'est un traitement symptomatique : il s'agit du Dantrolène, un myorelaxant. La survenue de ce syndrome justifie l'arrêt immédiat du traitement par neuroleptique et le transfert du patient en service de réanimation. C'est une urgence vitale.

II.5. Alternatives thérapeutiques

II.5.1. Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

La plupart des neuroleptiques sont pris par voie orale quotidiennement. Néanmoins, la schizophrénie est un trouble dont le patient n'a pas forcément toujours bien conscience, ce qui complique la prise en charge et diminue l'observance. En effet le patient peut avoir l'impression de ne pas être malade et ses délires peuvent le pousser à refuser le traitement médicamenteux.

Pour y remédier, certaines molécules ont été développées sous forme injectable avec une longue durée d'action. On parle de neuroleptique d'action prolongée. Ces médicaments seront administrés moins régulièrement : de façon hebdomadaire, mensuelle ou encore trimestrielle (64).

Ces molécules peuvent être des antipsychotiques typiques ou atypiques.

Afin d'obtenir ces NAP qui sont des formes à libération prolongée, les molécules de base vont être mises par exemple sous forme d'ester. Elles seront ensuite libérées dans l'organisme de façon progressive, permettant une exposition au médicament plus longue (65).

Parmi les antipsychotiques typiques, ceux existant sous une forme à libération prolongée sont les suivants :

- La pipotiazine : la forme estérifiée de la molécule, l'ester palmitique de pipotiazine est commercialisé sous forme de NAP sous le nom Piportil L4®, en ampoules injectables pour la voie intramusculaire, pour laquelle il existe deux posologies : 25 mg/mL ou 100 mg/4 mL. La posologie peut varier de 25 mg à 200 mg toutes les deux à quatre semaines.
- Le zuclophenthixol : le Clopixol Action Prolongée® est composé d'un ester, le décanoate du zuclophenthixol, commercialisé sous forme injectable pour la voie intramusculaire contenant 200 mg de principe actif pour 1 mL de solution. La dose administrée au patient peut varier de 200 mg à 400 mg toutes les deux à quatre semaines.
- Le flupentixol : le Fluanxol LP® commercialisé sous forme d'ampoules de 1 mL contient 100 mg de décanoate de flupentixol. C'est une solution injectable destinée à la voie intramusculaire. La posologie varie en fonction du patient et de l'indication et l'administration se fait toutes les deux à trois semaines.
- La fluphénazine : aujourd'hui retiré du marché, le Modécate® était un médicament qui n'existait que sous forme de NAP et qui contenait du décanoate de fluphénazine. Il était commercialisé sous deux formes : ampoule de 1 mL contenant 25 mg de principe actif ou flacon de 5 mL contenant 125 mg de principe actif. Ce médicament a été retiré du marché en 2019 pour cause d'arrêt d'approvisionnement en principe actif.

Certains antipsychotiques atypiques existent également sous forme de NAP :

- La rispéridone : le Risperdal Consta® contient une suspension à base de poudre de rispéridone ce qui permet une libération du principe actif sur plusieurs semaines. Ce médicament se présente sous forme de seringue préremplie contenant 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de rispéridone. L'administration se fait toutes les deux semaines.

- La palipéridone : il s'agit du métabolite actif de la rispéridone. La forme ester palmitate de palipéridone permet une libération prolongée du principe actif. Elle est commercialisée sous deux noms : Xeplion® pour des injections mensuelles de 25 mg à 150 mg de principe actif ou Trevicta® pour des injections trimestrielles de 175 mg à 525 mg de principe actif.
- L'aripiprazole : l'Abilify Maintena® contient de l'aripiprazole sous forme de poudre qui sera mis en suspension dans une solution aqueuse, permettant ainsi une libération prolongée du principe actif. Deux formes sont commercialisées contenant respectivement 300 mg ou 400 mg de principe actif. L'administration se fait tous les mois.
- L'olanzapine : Zypadhera® est un médicament contenant du pamoate monohydraté d'olanzapine. Il s'agit d'une poudre et d'un solvant permettant la reconstitution d'une solution injectable. Plusieurs dosages existent : 210 mg, 300 mg ou 405 mg. Selon le dosage et la réponse au traitement du patient, l'administration se fera toutes les deux ou quatre semaines.

Ces formes injectables à longue durée d'action permettent de traiter le patient schizophrène en s'affranchissant du risque de non-observance du traitement.

Ils seront donc proposés aux patients pour qui les difficultés d'observance compromettent l'efficacité du traitement. La molécule aura d'abord été testée par voie orale et la dose efficace déterminée avant de passer à la forme injectable à libération prolongée.

II.5.2. Électroconvulsivothérapie (ECT)

Dans certains cas de schizophrénie résistante aux différents traitements, les psychiatres peuvent proposer au patient un traitement par électroconvulsivothérapie. Cette technique consiste à appliquer au niveau du cuir chevelu du patient un courant électrique d'intensité variable. Ce courant déclenche une crise épileptique qui peut permettre de soigner certains troubles psychiatriques. Le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu à ce jour. L'intervention est toujours réalisée sous anesthésie générale. L'ECT semble avoir un effet positif sur la réponse clinique chez des patients

résistants aux traitements classiques. Cependant aucune étude ne permet de déterminer si l'utilisation d'ECT seule permet de traiter correctement le patient (66). L'efficacité de l'ECT a surtout été démontrée sur les symptômes hallucinatoires, excitatoires et catatoniques (67).

II.5.3. Lobotomie

La lobotomie est une opération du cerveau qui consiste à retirer une partie de la substance blanche d'un lobe cérébral, le plus souvent au niveau du lobe frontal. Cette technique fut développée avant l'apparition des premiers neuroleptiques, entre la fin de la deuxième guerre mondiale et le début des années 60 (68).

Une étude a été menée en 1962 sur les patients ayant été traités par lobotomie entre les années 1948 et 1952. 133 patients ont pu être interrogés. Parmi eux, 61% étaient désormais capable de vivre et travailler en communauté. Les 39% restants n'ont pas pu vivre hors de l'hôpital.

Si la lobotomie semble faire preuve d'une certaine efficacité, il ne faut cependant pas faire abstraction de ses effets indésirables. Parmi les patients de l'étude, 12 % souffraient d'épilepsie en 1962, après avoir subi une lobotomie. De plus, une modification marquée de la personnalité a été retrouvée chez 91% de ces patients (69). Ces effets indésirables graves avaient donc un retentissement non négligeable sur la vie du patient.

La lobotomie restera une technique très controversée. Plusieurs cas de patients présentant de lourdes séquelles ont été répertoriés. C'est le cas notamment de la sœur de l'ancien président des Etats-Unis John F. Kennedy, Rosemary Kennedy, qui devint lourdement handicapée à la suite d'une lobotomie réalisée alors qu'elle n'avait que 23 ans (70).

Ainsi lorsque les premiers traitements médicamenteux sont apparus, la lobotomie a rapidement été délaissée.

De nos jours, cette technique n'est pas interdite en France mais elle n'est plus du tout utilisée. Elle ne pourrait cependant l'être que dans des cas très précis et en ayant recueilli le consentement éclairé du patient (71).

II.6. Limites des traitements actuels

Les neuroleptiques sont la seule classe de médicaments indiqués dans le traitement de la schizophrénie et sont donc couramment utilisés. Ils présentent cependant de nombreux effets indésirables (72).

Ces nombreux effets indésirables ne facilitent pas l'observance du traitement, déjà rendue difficile par la pathologie en elle-même.

Tout ceci justifie donc l'intérêt de développer de nouvelles molécules qui soient plus sélectives de certains récepteurs afin de présenter moins d'effets indésirables tout en ayant une action à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

III. La cariprazine

La cariprazine est une molécule découverte au début des années 2000 par des chercheurs du laboratoire hongrois Gedeon Richter. Elle sera synthétisée pour la première fois en décembre 2002 (73). Il s'agit d'un antipsychotique atypique.

Selon la nomenclature de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée, son nom complet est : 3-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophényl)-pipérazin-1-yl]éthyl]cyclohexyl]-1,1-diméthylurée. Sa formule brute est $C_{21}H_{32}Cl_2N_4O$.

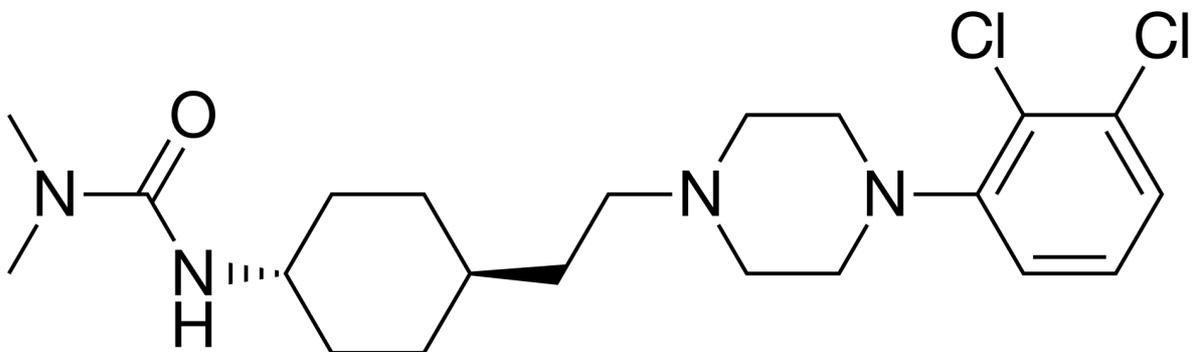


Figure 21 : Formule semi-développée de la cariprazine

III.1. Pharmacologie

Afin d'étudier les propriétés pharmacologiques de cette molécule d'intérêt, plusieurs aspects peuvent être considérés :

- La pharmacométrie qui consiste à évaluer les paramètres d'affinité du médicament vis-à-vis de différentes cibles pharmacologiques classiquement associées à l'efficacité des antipsychotiques,
- La pharmacodynamie, qui correspond à l'étude de l'action du médicament sur l'organisme,
- La pharmacocinétique, qui correspond à l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament.

Ces paramètres sont étudiés lors d'études pré-cliniques *in vitro*, puis *in vivo* chez l'animal, principalement les rats ou souris.

III.1.1. Pharmacométrie

La cariprazine (CAR) est un antipsychotique atypique. Elle aura donc une affinité non seulement pour les récepteurs dopaminergiques D2 mais également pour d'autres récepteurs de neurotransmetteurs. Elle a une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2C et pour les récepteurs adrénergiques alpha-1. Elle ne présente pas d'activité quantifiable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (74).

La cariprazine possède deux métabolites actifs, la desméthyl-cariprazine (DCAR) et la didesméthyl-cariprazine (DDCAR), qui ont un profil de liaison aux récepteurs et une activité comparables à ceux de la cariprazine elle-même (75).

L'affinité d'un inhibiteur pour un récepteur est évaluée grâce à une constante de dissociation K_i . Selon l'équation de Cheng et Prusoff, sachant que K_M est l'activité du couple ligand-récepteur, $[E]$ la concentration en ligand et CI_{50} la concentration qui inhibe 50% de la liaison spécifique :

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[E]}{K_M}}$$

K_i varie dans le sens inverse de l'affinité. Afin de simplifier l'étude de l'affinité, on utilise le pK_i en sachant que :

$$pK_i = -\log(K_i)$$

Ainsi, pK_i est un nombre qui varie dans le même sens que l'affinité. Plus le pK_i d'un inhibiteur est élevé, plus son affinité pour le récepteur est grande.

Sur le diagramme ci-dessous, la valeur du pK_i de chaque molécule reflète donc son affinité pour les différents ligands. La cariprazine et ses métabolites actifs présentent donc tous sensiblement le même profil d'affinité pour les différents récepteurs, avec

une affinité plus importante pour les récepteurs dopaminergiques D3, puis D2 et 5HT2B.

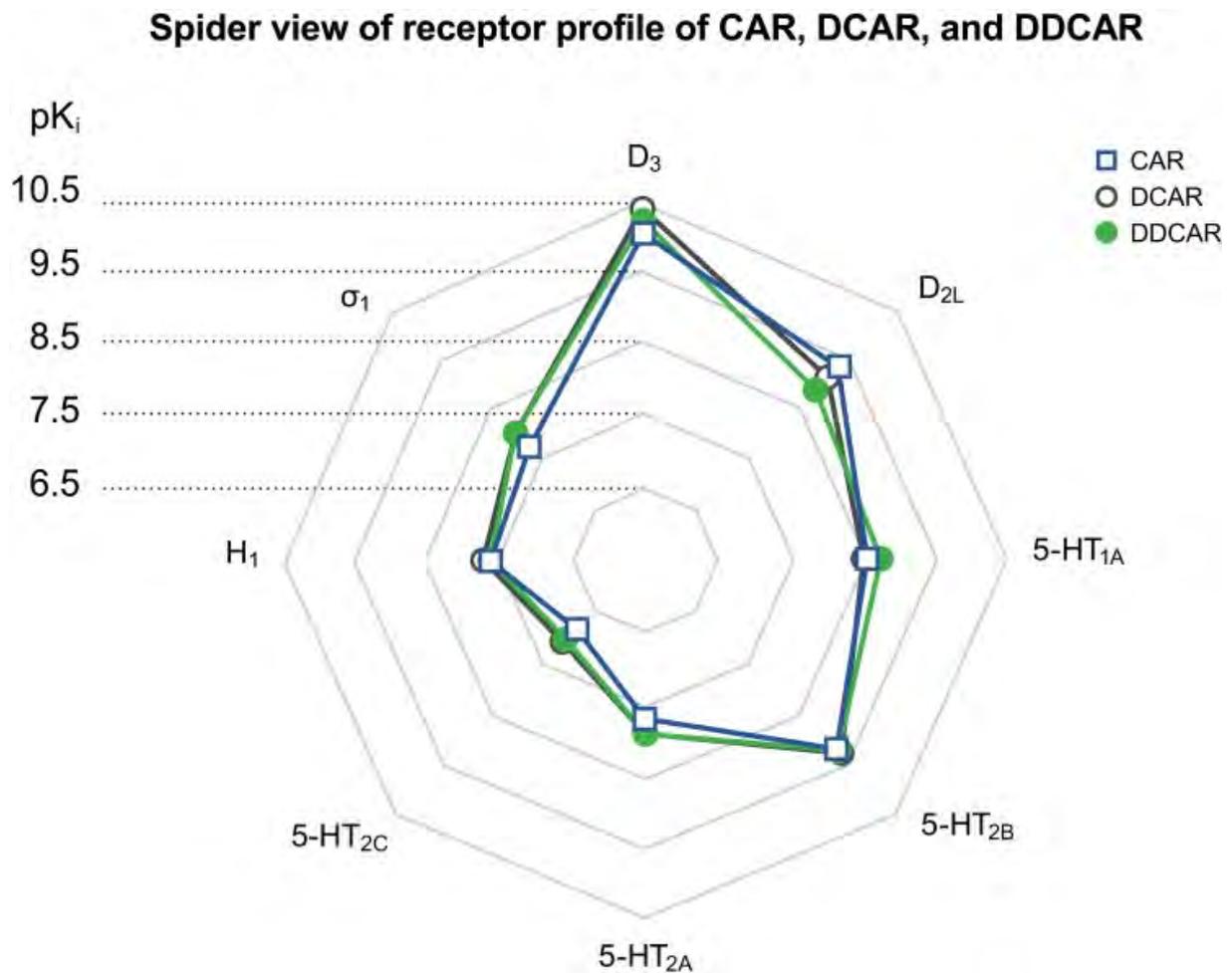


Figure 22 : Détermination de l'affinité de la cariprazine et de ses métabolites actifs pour les différents récepteurs (75)

La cariprazine agit comme agoniste partiel des récepteurs D2 et D3 de la dopamine et des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Elle présente également une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2B ainsi que sur les récepteurs histaminergiques H1.

Receptor	Binding Profile	Affinity Category
Dopamine type 3	Partial agonist	High
Dopamine type 2L	Partial agonist	High
Serotonin type 2B	Antagonist	High
Dopamine type 2S	Partial agonist	High
Serotonin type 1A	Partial agonist	High
Serotonin type 2A	Antagonist	Moderate
Histamine type 1	Antagonist	Moderate
Serotonin type 7	Antagonist	Low
Serotonin type 2C	Antagonist	Low
Alpha type 1A	Antagonist	Low
Muscarinic	Antagonist	No appreciable affinity

Tableau 3 : profil de liaison de la cariprazine aux différents récepteurs (76)

III.1.2. Pharmacocinétique

Lors des études pré-cliniques, le profil pharmacocinétique de la molécule a été étudié afin de connaître son devenir dans l'organisme après son administration. La pharmacocinétique repose sur quatre étapes clés : absorption, distribution, métabolisme et élimination. La connaissance de ces paramètres participe au choix de la voie d'administration du médicament, de la forme galénique et du schéma d'administration (dose, fréquence...).

III.1.2.1. Absorption

La biodisponibilité absolue de la cariprazine n'est pas connue. Elle est suffisamment importante par voie orale pour favoriser cette voie d'administration ; en effet chez les rats elle est de 52% avec une dose de 1 mg/kg. La prise de repas n'influencera pas l'absorption. Le graphique ci-dessous montre l'évolution de la concentration de cariprazine et de ses deux métabolites actifs dans le sang après administration par voie orale chez des souris. Les concentrations maximales sont atteintes deux heures après administration.

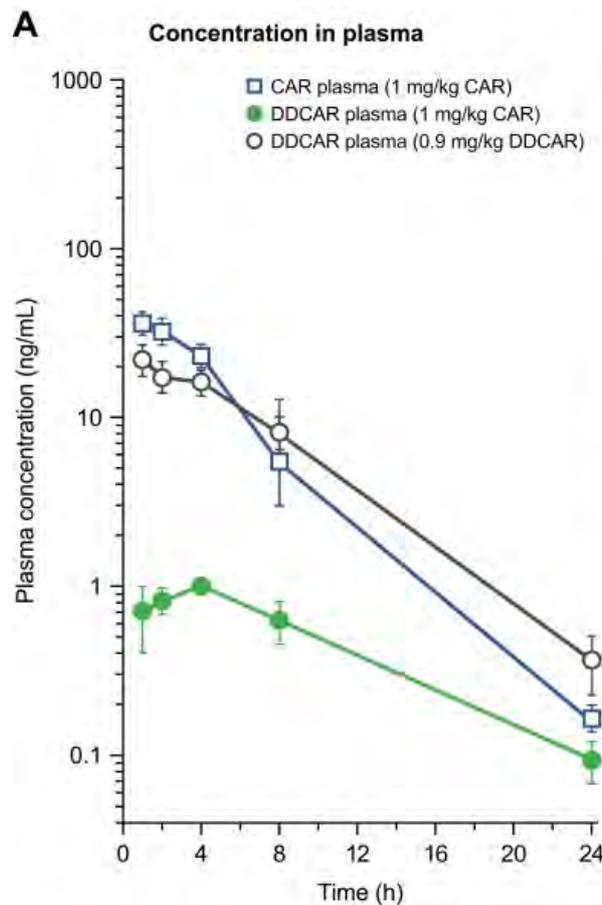


Figure 23 : Variation de la concentration plasmatique de cariprazine et des métabolites actifs dans le compartiment plasmatique en fonction du temps (75)

III.1.2.2. Distribution

Après avoir été absorbée dans le compartiment plasmatique, la cariprazine et ses deux métabolites actifs vont pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à leurs propriétés lipophiles. Le graphique ci-dessous montre l'évolution de la cariprazine et de ses deux métabolites actifs dans le compartiment cérébral après administration par voie orale chez des souris.

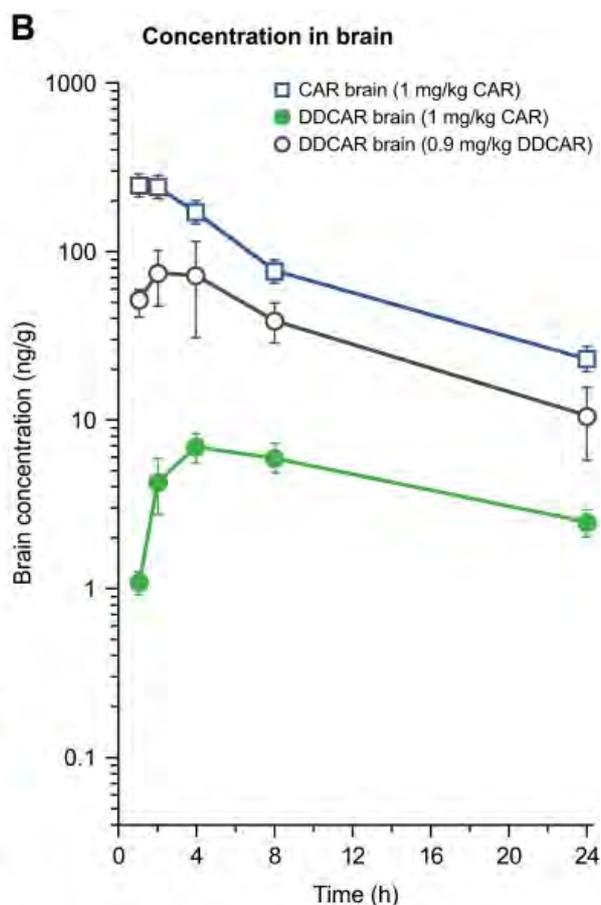


Figure 24 : Variation de la concentration de cariprazine et des métabolites actifs dans le compartiment cérébral en fonction du temps (75)

Le volume de distribution chez le rat est 6,5 L/kg, ce qui correspond à une distribution importante du produit dans l'organisme.

III.1.2.3. Métabolisme

Après administration dans l'organisme, la cariprazine va être métabolisée au niveau hépatique. Premièrement, la cariprazine subira une déméthylation par le CYP3A4 principalement, et dans une moindre mesure par le CYP2D6, ce qui donnera le métabolite actif desméthyl-cariprazine (DCAR). Parallèlement, par une réaction d'hydroxylation, la cariprazine sera métabolisée en hydroxy-cariprazine (HCAR).

Deuxièmement, le métabolite DCAR subira une nouvelle déméthylation par le CYP3A4 principalement, et dans une moindre mesure par le CYP2D6, afin de donner le métabolite actif didesméthyl-cariprazine (DDCAR) mais également l'hydroxy-desméthyl-cariprazine (HDCAR). Ce second métabolite actif DDCAR sera à son tour métabolisé par le CYP3A4 en hydroxy-didesméthyl-cariprazine (HDDCAR) (74).

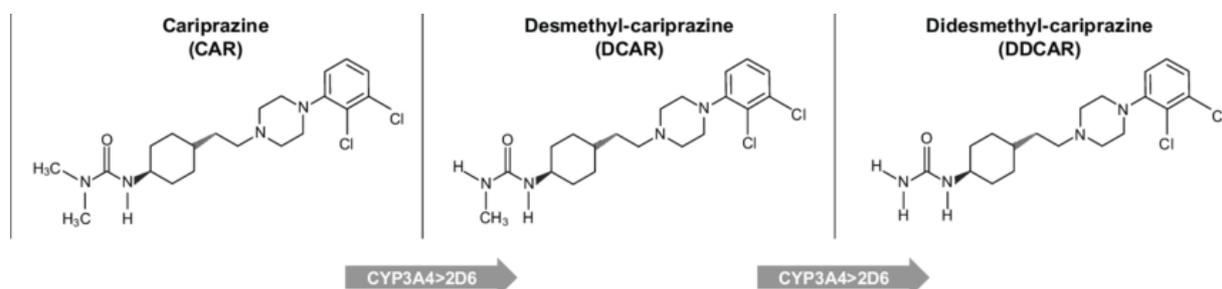


Figure 25 : Métabolisation de la cariprazine en deux métabolites actifs DCAR et DDCAR(75)

Les métabolites HCAR, HDCAR et HDDCAR subiront des réactions de sulfoconjugaison et glucuroconjugaison, avant d'être éliminés.

III.1.2.4. Élimination

L'élimination de la cariprazine et de ses métabolites se fait principalement par métabolisme hépatique. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination de la cariprazine varie de 1 à 3 jours. Celle du métabolite DCAR varie entre 1 et 2 jours et celle du métabolite DDCAR est bien plus longue, pouvant être de 2 à 3 semaines (77). A partir de cette valeur de demi-vie, on peut estimer le temps au-delà duquel les molécules actives ne seront plus présentes dans l'organisme. En effet on estime qu'une substance est complètement éliminée de l'organisme après sept demi-vies. En considérant que la demi-vie du DDCAR, qui est la plus longue, est de 21 jours :

$$7 \times 21 = 147$$

Ainsi on estime qu'il n'y aura plus de substance active dans l'organisme 147 jours après l'administration de cariprazine, soit environ 5 mois.

III.2. Étude du mécanisme d'action chez l'animal

Lors des études pré-cliniques, en plus de la pharmacodynamie et des paramètres pharmacocinétiques, on cherche à déterminer la sécurité et éventuellement l'efficacité du médicament. Le candidat médicament est donc administré à des animaux, notamment des rats ou des souris, afin d'étudier plus précisément ses mécanismes d'action.

III.2.1. Etudes mécanistiques

Des études *in vivo* ont été réalisées chez la souris afin d'étudier les changements structurels et fonctionnels au niveau cérébral.

Tout d'abord, le traitement chronique par cariprazine entraînerait une suppression de l'activité spontanée des neurones dopaminergiques au niveau de la voie mésolimbique, voie responsable des symptômes positifs de la schizophrénie.

Il a également été suggéré que le traitement par cariprazine aurait un impact sur la densité de récepteurs dopaminergiques dans certaines zones du cerveau :

- Le nombre de récepteurs D2 semble être augmenté au niveau du cortex préfrontal médian, du noyau accumbens, du striatum et de l'hippocampe
- Le nombre de récepteurs D4 augmenterait également au niveau du noyau accumbens et du striatum
- Le nombre de récepteurs D3 serait quant à lui augmenté, la cariprazine présentant un fort taux d'occupation de ces récepteurs (78)

Les effets sur les taux de récepteurs D2 et D4 sont similaires à ceux retrouvés avec la plupart des antipsychotiques atypiques, tels que l'aripiprazole (79). En revanche, concernant les récepteurs D3, de tels résultats n'ont jamais pu être retrouvés avec d'autres antipsychotiques, qu'il s'agisse de la clozapine, l'aripiprazole, l'olanzapine ou encore la rispéridone (80). La cariprazine serait donc la seule molécule présentant un taux d'occupation des récepteurs D3 signifiant à des doses entraînant un effet antipsychotique chez les rats (81).

Cette forte occupation des récepteurs D3 a également été retrouvée chez le singe grâce aux techniques de Tomographie par Emission de Positrons (82).

Les récepteurs D3 joueraient un rôle dans l'humeur et la cognition. Via son affinité pour ces récepteurs, la cariprazine pourrait ainsi permettre de traiter davantage les troubles cognitifs et déficits affectifs.

D'autres récepteurs sont aussi impactés : chez les rats traités chroniquement par la cariprazine, les taux de récepteurs sérotoninergiques 5HT1A et de récepteurs glutamatergiques AMPA sont augmentés alors que les taux de récepteurs glutamatergiques NMDA sont diminués. Ces variations peuvent également intervenir dans les effets bénéfiques sur les symptômes négatifs.

III.2.2. Effet sur les symptômes positifs

Par son action sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D4 similaires à celle d'autres antipsychotiques de la même classe, la cariprazine présenterait des effets bénéfiques sur les symptômes positifs. En effet, la cariprazine a démontré une efficacité supérieure à celle d'un placebo dans le traitement de ces symptômes (83).

Afin de démontrer ces effets bénéfiques, différents tests ont été réalisés sur des souris. Ces tests consistent en la création d'un modèle comportemental de la schizophrénie permettant d'étudier par la suite l'action antipsychotique du potentiel médicament.

- Escalade induite par apomorphine

Un de ces tests consiste à étudier l'escalade induite par apomorphine chez la souris (84). L'apomorphine est un puissant agoniste alpha-2 adrénergique et dopaminergique présentant une action stimulante chez les souris (85). Lors du test, les souris sont traitées par un antipsychotique (rispéridone, aripiprazole, olanzapine ou cariprazine) censé contrer l'effet de l'apomorphine. Les souris sont placées dans des tubes cylindriques et leurs tentatives d'escalade sont étudiées. De l'apomorphine est ensuite injectée à chaque souris. Ces dernières sont à nouveau placées dans leur tube cylindrique. Les souris seront alors plus agitées et chercheront davantage à escalader le tube.

Il a été démontré que les molécules administrées permettaient d'inhiber le comportement agité des souris. Les molécules présentant ce type d'effet sont donc

considérées comme des antipsychotiques en agissant sur les symptômes positifs de la schizophrénie.

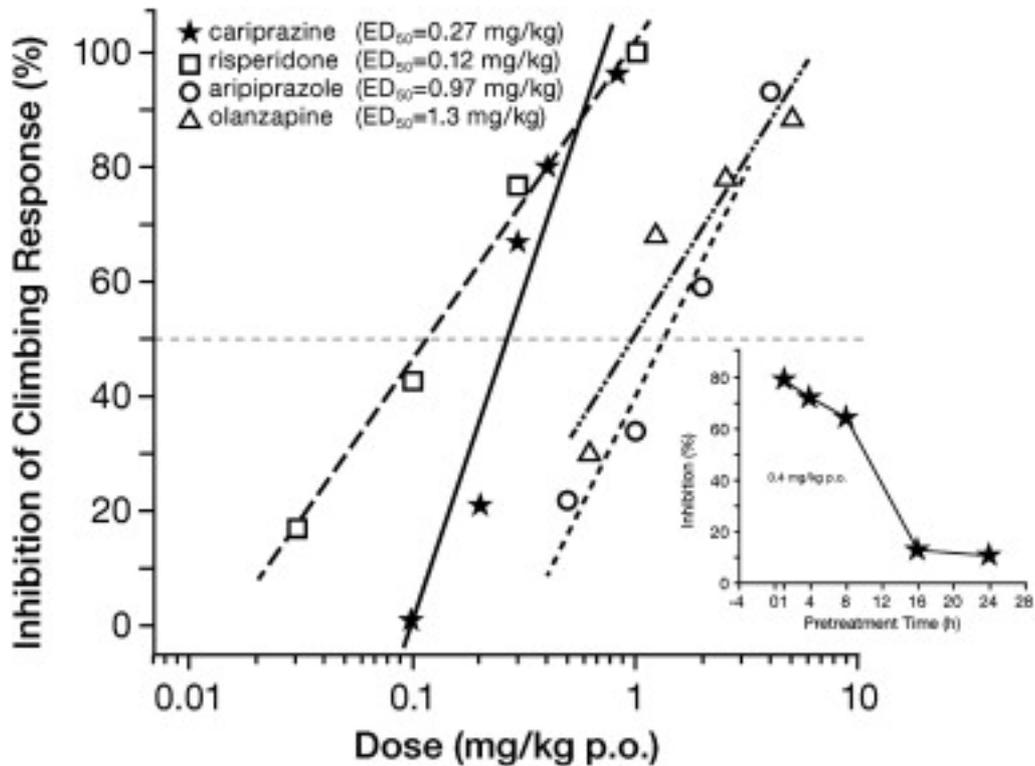


Figure 26 : Inhibition du comportement d'escalade induit par l'apomorphine chez des souris traitées par antipsychotiques (84)

III.2.3. Effets sur les symptômes négatifs

Pour déterminer l'effet de la cariprazine sur les symptômes négatifs tels que les difficultés d'interactions sociales, plusieurs tests ont été réalisés sur des rongeurs.

- Test du comportement de rassemblement

Un premier test réalisé sur des rats consiste à étudier le comportement de rassemblement des rats. De manière naturelle, les rats se tolèrent suffisamment pour se blottir les uns contre les autres.

Dans ce test, plusieurs groupes de rats sont étudiés : un groupe témoin, un groupe traité par un agoniste des récepteurs dopaminergiques et un groupe traité par cet

agoniste puis par de la cariprazine. Ces rats seront placés à plusieurs dans des cages et les temps qu'ils passeront à se blottir les uns contre les autres sera mesuré (81). Le traitement par agoniste dopaminergique perturbe ce type de comportement de rassemblement. Ainsi, les rats s'éloignent davantage les uns des autres. Ces mêmes rats traités par cariprazine retrouvent un comportement de rassemblement similaire à celui des rats du groupe témoin.

Ceci permet d'évaluer l'impact bénéfique de la cariprazine sur les difficultés d'interactions sociales rencontrées chez les patients atteints de schizophrénie.

- Paradigme d'interaction sociale

Ce deuxième test est également réalisé sur plusieurs groupes de souris :

- Un groupe témoin,
- Un groupe phéncyclidine (PCP), un agoniste des récepteurs NMDA induisant des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie,
- Plusieurs groupes ayant reçu la PCP et différentes doses de cariprazine ou la rispéridone (antipsychotique atypique de référence : contrôle positif).

Les rats ont été placés deux par deux dans une boîte dont le sol est séparé en 9 carrés de taille équivalente par des lignes au sol. Un objet inconnu est également placé à l'intérieur.

Leurs interactions sociales ont été évaluées selon certains critères :

- Le fait de suivre l'autre rat
- Le fait de renifler l'autre rat
- Le fait d'éviter l'autre rat
- L'exploration de l'objet
- Le nombre de fois que les lignes sont traversées

Les résultats du test sont présentés dans les graphiques ci-dessous :

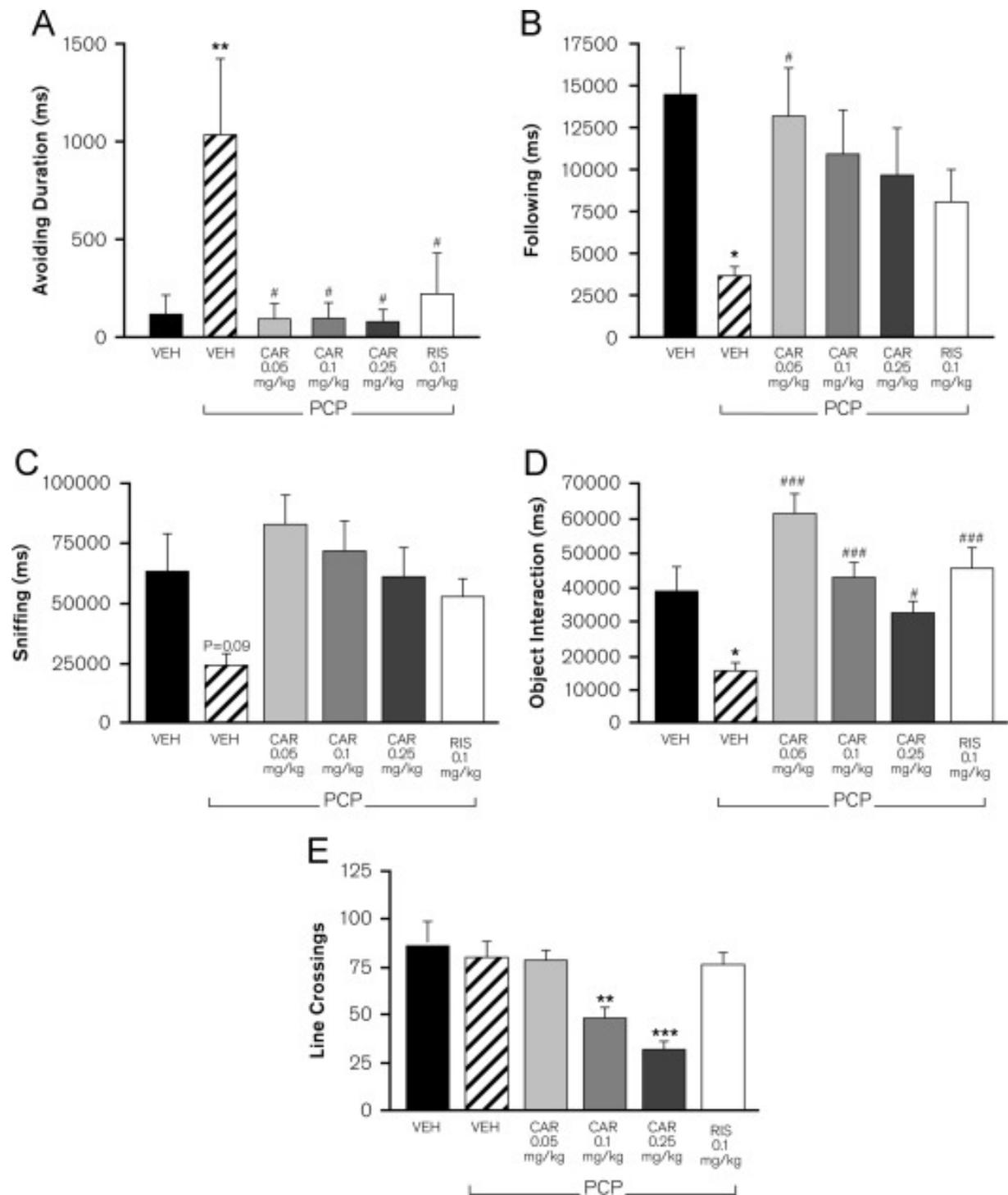


Figure 27 : effet de la cariprazine sur les interactions sociales chez le rat (80)

Les résultats de cette étude montrent que les rats traités par PCP interagissent peu avec l'autre rat, ce qui rappelle un symptôme de la schizophrénie. Le fait de traiter ces rats avec de la cariprazine leur permet de retrouver un niveau d'interaction sociale similaire à celui des rats du groupe témoin. Ainsi la cariprazine semble avoir également un effet sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

III.2.4. Effet sur les troubles cognitifs

- Test de reconnaissance d'objet

Afin d'évaluer l'effet de la cariprazine sur les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie, les souris ont été soumises au test de reconnaissance d'objet ou « Novel Object Recognition » (NOR) test. Ce test est basé sur le fait que les souris, en temps normal, ont tendance à aller explorer un nouvel objet plutôt qu'un objet qu'elles connaissent déjà. Ce test s'est déroulé en trois phases :

- Phase d'habituation : les souris ont été placées dans un espace vide qu'elles peuvent explorer
- Phase d'entraînement : le lendemain, les souris ont été placées dans ce même endroit dans lequel se trouvent alors deux objets identiques
- Phase de test : le jour suivant, les souris ont été à nouveau placées dans ce même endroit dans lequel se trouvent cette fois-ci un des objets de la veille et un nouvel objet

Ce test est réalisé sur les mêmes groupes de rongeurs que le test du paradigme d'interaction sociale.

Selon le temps passé à explorer les deux objets, le connu et l'inconnu, on peut évaluer l'effet de la cariprazine sur la mémoire des souris. Le jour du test, une souris dont la mémoire est intacte doit passer plus de temps à explorer l'objet nouveau (comparé à celui auquel elle a été en contact lors de la phase d'entraînement). De manière intéressante, les souris du groupe traité par la cariprazine présentaient un temps d'exploration des objets similaires aux souris du groupe témoin et supérieur aux souris du groupe modèle de la schizophrénie, c'est-à-dire ayant reçu la PCP.

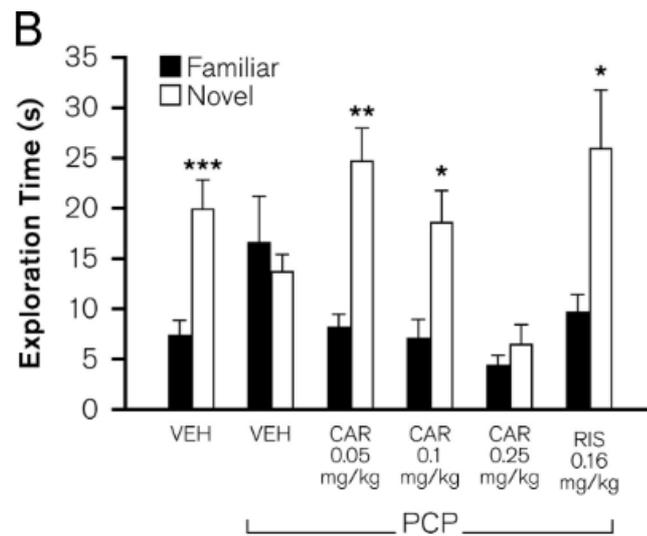


Figure 28 : Temps d'exploration d'un objet familier puis d'un objet inconnu par les différents groupes de souris (80)

- Labyrinthe de Morris

Un autre test a également été réalisé afin de démontrer l'action de la cariprazine dans les troubles cognitifs : Water Maze Test ou Labyrinthe de Morris. Dans ce test, les rongeurs sont placés dans une piscine dans laquelle se trouve une plateforme immergée. Les rongeurs devront nager jusqu'à la plateforme mais leur point de départ changera à chaque répétition du test, permettant ainsi d'évaluer leur mémoire et leur capacité à se repérer dans l'espace (86). De la scopolamine est injectée aux rongeurs : il s'agit d'un anticholinergique pouvant causer des hallucinations, une amnésie ou une perte de conscience. Elle est utilisée ici pour entraîner une amnésie.

Différents groupes de rongeurs effectuent le test :

- Un groupe témoin
- Un groupe traité par scopolamine
- Un groupe traité par scopolamine puis cariprazine

Les rongeurs traités par cariprazine réalisaient significativement moins d'erreurs que les rongeurs traités uniquement par scopolamine (84,87).

Ces tests ont permis de démontrer que la cariprazine a un effet bénéfique sur les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie (80,87).

III.3. Essais cliniques

Une fois que la molécule a fait preuve de son efficacité et de son innocuité chez les animaux, elle peut être testée chez l'humain lors d'essais cliniques. Ces essais se déroulent en trois phases :

- Phase I : la molécule est testée sur un petit groupe de volontaires sains afin d'évaluer sa toxicité.
- Phase II : la molécule est testée sur des patients atteints de la pathologie concernée. Cette phase sert à déterminer la tolérance et l'efficacité du candidat médicament. Une dose minimale efficace sera ainsi fixée.
- Phase III : la molécule est testée sur un plus grand nombre de patients, en comparaison avec d'autres traitements ou un placebo afin de conclure quant à son intérêt thérapeutique.
- Phase IV : après sa commercialisation, le médicament continue d'être surveillé grâce à la pharmacovigilance.

Lors des essais de phase 1, l'innocuité de la molécule a dû être démontrée, cependant ces études n'ont pas été rendues publiques.

Ensuite, les essais de phase 2 et 3 permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la molécule. Plusieurs de ces essais vont être présentés en suivant.

III.3.1. Essais cliniques de phase 2

Des essais de phase 2 ont été réalisés sur un petit nombre de patients schizophrènes afin de déterminer l'efficacité au long terme mais également la tolérance du médicament.

De fin mai 2009 à fin août 2010, un essai de phase 2 est réalisé par les laboratoires Gedeon Richter et Forest Laboratories (88). Cet essai rassemblait 93 participants à qui on a administré des doses de 1,5 mg de cariprazine une à trois fois par jour selon la réponse au traitement.

Dans un premier temps, il fallait déterminer l'efficacité du médicament. Pour chaque patient, le score PANSS est mesuré et permet d'attribuer une note pouvant aller de 30

à 210. Entre le début de l'essai et la 48^{ème} semaine, il a été diminué d'en moyenne 38,5 points pour l'ensemble des patients. Cette diminution du score traduit une diminution de la sévérité des symptômes et donc une potentielle efficacité du médicament.

Arm/Group Title	Cariprazine
▼ Arm/Group Description: Participants received cariprazine 1.5 mg capsule once, twice or three times a day depending on their response and tolerability	
Overall Number of Participants Analyzed	92
Mean (Standard Error)	
Unit of Measure: Units on a scale	
	-38.5 (1.5)

Tableau 4 : évolution du score PANSS après traitement par cariprazine (88)

Un autre score a été également mesuré pour déterminer l'efficacité d'un antipsychotique : le Clinical Global Impressions-Severity score (CGI-S). Ce score évalue la sévérité d'une pathologie et peut varier de 1 à 7 selon les critères suivants :

- 1 : normal, pas malade du tout
- 2 : à la limite d'être malade
- 3 : légèrement malade
- 4 : modérément malade
- 5 : manifestement malade
- 6 : gravement malade
- 7 : parmi les patients les plus malades

Lors de cet essai, les patients schizophrènes traités par la cariprazine voyaient leur score CGI-S diminué d'en moyenne 2 points.

Dans un second temps, les effets indésirables du médicament ont été étudiés. Parmi les 93 patients, 12 ont présenté des effets indésirables graves.

		Affected / at Risk (%)
Total		12/93 (12.90%)
Gastrointestinal disorders		
	Haemorrhoidal haemorrhage † †	1/93 (1.08%)
Infections and infestations		
	Filariasis † †	1/93 (1.08%)
	Orchitis † †	1/93 (1.08%)
Injury, poisoning and procedural complications		
	Alcohol poisoning † †	1/93 (1.08%)
	Intentional overdose † †	1/93 (1.08%)
Psychiatric disorders		
	Schizophrenia † †	4/93 (4.30%)
	Psychotic disorder † †	2/93 (2.15%)
	Agitation † †	1/93 (1.08%)
	Completed suicide † †	1/93 (1.08%)
Renal and urinary disorders		
	Adjustment disorder † †	1/93 (1.08%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Asthma † †	1/93 (1.08%)
	Chronic obstructive pulmonary disease † †	1/93 (1.08%)
Social circumstances		
	Social stay hospitalisation † †	1/93 (1.08%)

Tableau 5 : effets indésirables graves retrouvés lors du traitement par cariprazine (88)

Dans cette étude, 62 patients ont présenté des effets indésirables non graves. Les plus retrouvés furent l'akathisie et l'insomnie.

		Affected / at Risk (%)
Total		62/93 (66.67%)
Gastrointestinal disorders		
	Constipation † †	5/93 (5.38%)
	Diarrhoea † †	5/93 (5.38%)
	Dyspepsia † †	5/93 (5.38%)
General disorders		
	Fatigue † †	5/93 (5.38%)
Infections and infestations		
	Nasopharyngitis † †	8/93 (8.60%)
Investigations		
	Weight increased † †	11/93 (11.83%)
Nervous system disorders		
	Akathisia † †	13/93 (13.98%)
	Headache † †	8/93 (8.60%)
	Dizziness † †	7/93 (7.53%)
	Tremor † †	7/93 (7.53%)
	Extrapyramidal disorder † †	6/93 (6.45%)
	Sedation † †	5/93 (5.38%)
	Somnolence † †	5/93 (5.38%)
Psychiatric disorders		
	Insomnia † †	13/93 (13.98%)
	Agitation † †	7/93 (7.53%)
	Anxiety † †	7/93 (7.53%)
	Psychotic disorder † †	5/93 (5.38%)

Tableau 6 : effets indésirables non graves retrouvés lors du traitement par cariprazine (88)

III.3.2. Essais cliniques de phase 3

Des essais de phase 3 ont comparé l'efficacité de la cariprazine par rapport à un placebo ou à d'autres médicaments déjà commercialisés.

III.3.2.1. Cariprazine versus Placebo et Risperidone : efficacité et sécurité

Entre juin 2008 et fin août 2009, un essai de phase 2 et 3 combinées comparait l'efficacité et la sécurité de la cariprazine face à un placebo et à la rispéridone (89). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle qui comprend 732 patients répartis en cinq groupes :

- 151 patients traités par placebo
- 145 patients traités par 1,5 mg de cariprazine
- 147 patients traités par 3,0 mg de cariprazine
- 148 patients traités par 4,5 mg de cariprazine
- 141 patients traités par 4,0 mg de rispéridone

Les patients recevaient le traitement une fois par jour pendant 6 semaines.

L'efficacité était évaluée par le score PANSS. Il était davantage diminué chez les patients traités par cariprazine ou rispéridone que chez ceux ayant reçu le placebo.

Arm/Group Title	Placebo	Cariprazine 1.5 mg	Cariprazine 3.0 mg	Cariprazine 4.5 mg	Risperidone 4.0 mg
▼ Arm/Group Description:	Participants received placebo orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 1.5 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 3.0 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 4.5 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received risperidone 4.0 mg orally once a day for 6 weeks.
Overall Number of Participants Analyzed	148	140	140	145	138
Mean (Standard Error)					
Unit of Measure: Units on a scale					
Baseline	97.3 (0.8)	97.1 (0.8)	97.2 (0.7)	96.7 (0.8)	98.1 (0.8)
Change at Week 6	-9.5 (1.6)	-17.3 (1.7)	-18.7 (1.8)	-20.2 (1.6)	-25.3 (1.7)

Tableau 7 : comparaison de l'évolution du score PANSS chez les patients traités par placebo, cariprazine ou rispéridone (89)

Le score CGI-S était également mesuré en début et en fin d'essai afin d'étudier son évolution.

Arm/Group Title	Placebo	Cariprazine 1.5 mg	Cariprazine 3.0 mg	Cariprazine 4.5 mg	Risperidone 4.0 mg
▼ Arm/Group Description:	Participants received placebo orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 1.5 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 3.0 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received cariprazine 4.5 mg orally once a day for 6 weeks.	Participants received risperidone 4.0 mg orally once a day for 6 weeks.
Overall Number of Participants Analyzed	148	140	140	145	138
Least Squares Mean (Standard Error)					
Unit of Measure: Units on a scale					
Baseline	4.9 (0.1)	4.7 (0.1)	4.9 (0.1)	4.8 (0.1)	4.8 (0.1)
Change at Week 6	-0.6 (0.1)	-0.9 (0.1)	-1.1 (0.1)	-1.2 (0.1)	-1.4 (0.1)

Tableau 8 : comparaison de l'évolution du score CGI-S chez les patients traités par placebo, cariprazine ou rispéridone (89)

III.3.2.2. Cariprazine versus Placebo et Aripiprazole : efficacité et sécurité

De 2010 à 2011, un essai de phase 3 comparait l'efficacité de la cariprazine en comparaison à l'aripiprazole (90). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle. L'efficacité était évaluée grâce au score PANSS.

Les 617 patients étaient séparés en quatre groupes :

- 153 patients traités par placebo
- 155 patients traités par 3 mg de cariprazine
- 157 patients traités par 6 mg de cariprazine
- 152 patients traités par 10 mg d'aripiprazole

Qu'il s'agisse de l'efficacité ou de la tolérance, les résultats de la cariprazine et de l'aripiprazole sont sensiblement similaires. Les deux médicaments présentent une efficacité supérieure à celle du placebo.

Arm/Group Title	Placebo	Cariprazine 3.0 mg	Cariprazine 6.0mg	Aripiprazole 10.0 mg
▼ Arm/Group Description:	Oral administration. Once per day.			
Overall Number of Participants Analyzed	149	151	154	150
Least Squares Mean (Standard Error)				
Unit of Measure: Units on a Scale				
	-14.3 (1.5)	-20.2 (1.5)	-23.0 (1.5)	-21.2 (1.4)

Tableau 9 : comparaison de l'évolution du score PANSS chez les patients traités par placebo, cariprazine ou aripiprazole (90)

Arm/Group Title	Placebo	Cariprazine 3.0 mg	Cariprazine 6.0mg	Aripiprazole 10.0 mg
▼ Arm/Group Description:	Oral administration. Once per day.			
Overall Number of Participants Analyzed	149	151	154	150
Least Squares Mean (Standard Error)				
Unit of Measure: Units on a Scale				
	-1.0 (0.1)	-1.4 (0.1)	-1.5 (0.1)	-1.4 (0.1)

Tableau 10 : comparaison de l'évolution du score CGI-S chez les patients traités par placebo, cariprazine ou aripiprazole (90)

III.3.2.3. Cariprazine versus placebo : prévention du risque de rechute

De 2011 à 2014, un essai clinique a comparé l'efficacité de la cariprazine sur la prévention du risque de rechute face à un placebo (91). Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle comprenant 765 participants. Durant les 26 premières semaines, tous les patients recevaient des doses de cariprazine. Plusieurs périodes se succèdent à la fin desquelles il ne reste que 200 patients. De la semaine 26 à la semaine 72, 101 de ces 200 patients ont été traités par la cariprazine alors que les 99 restants ont reçu un placebo.

47 des 99 patients ayant reçu le placebo ont rechuté au bout de 92 jours en moyenne alors que seulement 25 des 101 patients traités par cariprazine ont rechuté au bout de 224 jours en moyenne. Le risque de rechute est donc diminué lors d'un traitement par la cariprazine par rapport à un traitement par placebo.

Arm/Group Title	Placebo	Cariprazine
▼ Arm/Group Description:	Participants received placebo orally once a day for 26 to 72 weeks. Placebo: Placebo was supplied in capsules.	Participants received 3, 6, or 9 mg cariprazine orally once a day for 26 to 72 weeks. Cariprazine: Cariprazine was supplied in capsules.
Overall Number of Participants Analyzed	99	101
Measure Type: Number Number (95% Confidence Interval)		
Unit of Measure: Days		
	92 (44 to 151)	224 ^[†] (99 to NA)

Tableau 11 : nombre de rechutes après traitement par cariprazine ou placebo (91)

III.3.2.4. Cariprazine versus Risperidone : symptômes négatifs

Un essai clinique incluant 461 patients s'intéressait plus précisément à la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie en comparant la cariprazine à la rispéridone.

Le score PANSS-Factor Score for Negative Symptoms (PANSS-FSNS) permet d'évaluer précisément ces symptômes. Il a donc été mesuré chez les deux groupes de patients en début et en fin d'essai afin d'étudier son évolution.

	CAR 3–6 mg/day (n = 227)	RIS 3–6 mg/day (n = 229)	LSMD (95% CI)
LSM change from BL [BL]			
PANSS-FSNS ^a	-8.90 [27.7]	-7.44 [27.5]	-1.46 (-2.39 to -0.53)*
PSP total score ^b	+14.30 [48.8]	+9.66 [48.1]	+4.63 (2.71–6.56)**
PANSS total score	-16.90 [NR]	-14.80 [NR]	-2.10 (-4.34 to 0.13)
PANSS positive score	-1.40 [8.7]	-1.41 [8.6]	+0.01 (-0.52 to 0.54)
CGI-S score	-0.95 [NR]	-0.74 [NR]	-0.21 (-0.36 to -0.06)*
CGI-I score	2.53	2.89	-0.37 (-0.55 to -0.19)**

Tableau 12 : efficacité de la cariprazine face à la rispéridone chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants (78)

La cariprazine a ainsi démontré une efficacité supérieure à la rispéridone dans la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Ces différents essais cliniques permettent de conclure quant à l'efficacité de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie, notamment chez des patients présentant principalement des symptômes négatifs. La cariprazine permet également de diminuer le risque de rechute.

IV. Évolution de la prise en charge de la schizophrénie avec la cariprazine

La cariprazine obtient l'approbation de la US Food and Drug Administration (FDA) le 17 septembre 2015. Elle sera commercialisée pour la première fois aux Etats-Unis sous le nom de Vraylar® le 5 mars 2016. Au même moment, l'European Medical Agency (EMA) autorise la mise sur le marché de la cariprazine en Europe, sous le nom de Reagila®. Depuis, la cariprazine est commercialisée dans 48 pays. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est le laboratoire Gedeon Richter, en Hongrie. En France, c'est le laboratoire Bouchara-Recordati qui distribue ce médicament. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue le 13 juillet 2017 par procédure centralisée pour l'indication suivante : traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Le médicament Reagila® est disponible sous forme de gélule en quatre dosages différents : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ou 6 mg de cariprazine. La dose initiale recommandée est 1,5 mg de cariprazine par jour. Elle pourra être augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale de 6 mg par jour. La dose se prend en une seule prise, au même moment de la journée.

IV.1. Effets indésirables de la cariprazine

Lors des essais cliniques de phase II et III, plusieurs effets indésirables ont été mis en évidence. Après la commercialisation du médicament la phase VI a débuté. Celle-ci a permis de suivre l'utilisation du médicament à long terme dans des conditions réelles de prise. Tout patient ou professionnel de santé pourra déclarer les effets indésirables auxquels il est confronté. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) se chargeront de rassembler ces déclarations et d'alerter sur d'éventuels effets qui n'auraient pas été mis en évidence lors des essais cliniques de phase II et III. Le

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament sera alors mis à jour régulièrement afin d'être le plus complet possible.

La cariprazine étant un antipsychotique atypique, elle présente les mêmes effets indésirables de classe. Les effets indésirables des médicaments sont ici classés selon le Système Organe Classe défini par le Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées (MedDRA) qui est un dictionnaire de terminologie médicale internationale.

IV.1.1. Affections du système nerveux

Selon le RCP de Reagila® (74), les effets indésirables les plus courants sont des affections du système nerveux de type akathisie (6 à 23%) et syndrome pseudo-parkinsonien. L'akathisie est définie comme un besoin impérieux d'être en mouvement. Ces effets sont directement expliqués par l'action du médicament sur les récepteurs dopaminergiques D2. Ils sont considérés « très fréquents », c'est-à-dire qu'ils apparaissent chez au moins 1 patient sur 10.

D'autres effets indésirables d'ordre nerveux seront retrouvés de manière moins fréquente. Toujours à cause de l'action sur les récepteurs dopaminergiques D2, la cariprazine peut entraîner des dystonies, des syndromes extra-pyramidaux et des mouvements anormaux ou des dyskinésies. En cas de dyskinésies, l'arrêt du traitement peut être envisagé.

Par son action sur les récepteurs histaminergiques H1, la cariprazine peut causer une sédation. Selon Micromedex, une base de données américaine sur les médicaments, des insomnies et des états de somnolence sont également retrouvés lors de traitement par cariprazine (92).

Enfin, comme tous les autres antipsychotiques, la cariprazine est responsable d'un abaissement du seuil épiléptogène pouvant entraîner des crises d'épilepsie et des convulsions.

Un effet indésirable grave commun à tous les antipsychotiques peut également se produire lors du traitement par cariprazine bien que la fréquence soit indéterminée : il

s'agit du syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Les principaux symptômes de ce syndrome sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK), une altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétatives. Ce syndrome représente une urgence vitale. Si un patient présente des signes évoquant ce syndrome, le traitement par cariprazine doit immédiatement être arrêté.

Tous ces troubles du système nerveux sont retrouvés de manière équivalente lors du traitement par d'autres antipsychotiques.

IV.1.2. Troubles du métabolisme et de la nutrition

Comme les autres antipsychotiques atypiques, la cariprazine peut entraîner des troubles d'ordre métabolique tels qu'une dyslipidémie, une augmentation de l'appétit (2 à 5%), une prise de poids, ou encore une élévation de la glycémie pouvant mener à un diabète de type 2.

A l'inverse, une perte de l'appétit a aussi été observée de façon fréquente chez certains patients.

Les patients présentant des facteurs de risque de développer un diabète doivent faire l'objet d'une surveillance de la glycémie pendant le traitement par cariprazine.

Ces effets indésirables métaboliques sont peu retrouvés avec la cariprazine en comparaison avec les autres antipsychotiques (93).

IV.1.3. Affections gastro-intestinales

Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus courants sont des nausées (5 à 13% d'incidence), des vomissements (1 à 10% d'incidence) et de la constipation (2 à 7% d'incidence). Ces effets indésirables sont communs à la plupart des antipsychotiques. La constipation est due aux effets cholinergiques causés par la fixation du médicament sur les récepteurs muscariniques.

Au niveau gastrique, des reflux gastro-œsophagiens et des dysphagies sont également retrouvés avec la cariprazine.

IV.1.4. Affections psychiatriques

Des troubles du sommeil et de l'anxiété sont fréquemment retrouvés. Une agitation pourra être présente chez 2 à 8% des patients, selon Micromedex.

D'autres troubles ont également été déclarés : comportement suicidaire, délire, dépression, baisse ou augmentation de la libido, dysfonction érectile. Beaucoup de ces troubles peuvent être liés à la pathologie de base, ils sont alors difficiles à identifier. Une surveillance accrue du patient doit être mise en place chez les patients à risque. De manière générale, les patients traités par antipsychotiques doivent faire l'objet d'un suivi psychiatrique et d'une psychothérapie.

La plupart des antipsychotiques typiques ou atypiques sont responsables de ces effets indésirables d'ordre psychiatrique. Cela s'explique directement par leur action sur différents récepteurs du système nerveux central.

IV.1.5. Affections cardio-vasculaires

Au niveau vasculaire, une hypertension sera fréquemment retrouvée, chez plus d'un patient sur 100, tandis qu'une hypotension pourra être déclarée peu fréquemment chez plus d'un patient sur 1000. Une hypotension orthostatique peut également être retrouvée. Ces effets sont liés à l'action antagoniste des antipsychotiques sur les récepteurs adrénergiques alpha-1.

Avec la plupart des antipsychotiques, un allongement de l'intervalle QT peut être retrouvé.

Des études cliniques comparant la cariprazine à un placebo n'ont retrouvé aucune augmentation significative de cet intervalle QT. Cependant, lors d'autres études cliniques, quelques cas non graves d'allongement de l'intervalle QT ont été répertoriés. La cariprazine devra donc être administrée avec précaution chez les patients présentant des risques cardiaques ou chez des patients traités par d'autres médicaments ayant une action sur l'allongement de l'intervalle QT.

Quelques cas de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été déclarés lors de traitement par cariprazine. Cependant, il n'a

pas été possible d'identifier le rôle de la cariprazine étant donné la présence de nombreux autres facteurs de risque.

IV.1.6. Affections hépato-biliaires

Des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie peuvent être retrouvées lors du traitement par cariprazine. Ces perturbations du bilan hépatique sont communes à la plupart des antipsychotiques, typiques ou atypiques.

Aucun ajustement de posologie ne sera nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation de cariprazine ne sera en revanche pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En effet la sécurité du médicament n'a pas été évaluée chez ces patients.

IV.1.7. Affections du rein et des voies urinaires

De façon peu fréquente, la cariprazine peut entraîner une dysurie qui correspond à des difficultés mictionnelles ou une pollakiurie, définie par un besoin fréquent d'uriner mais avec un faible volume d'urine. Ces effets indésirables sont retrouvés avec plusieurs antipsychotiques, notamment la rispéridone.

Aucun ajustement de posologie ne sera nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation de cariprazine ne sera en revanche pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. En effet la sécurité du médicament n'a pas été évaluée chez ces patients.

IV.1.8. Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été identifiés lors du traitement par cariprazine.

- Affections hématologiques et du système lymphatique : une anémie, une éosinophilie ou encore une neutropénie ont été retrouvées lors des essais cliniques, avec la cariprazine comme avec d'autres antipsychotiques.
- Affections du système immunitaire : comme pour la plupart des médicaments, une hypersensibilité a été mise en évidence chez certains patients. Dans ces cas-là, le traitement par cariprazine sera contre-indiqué.

- Affections endocriniennes : la cariprazine peut entraîner des troubles hormonaux tels qu'une diminution de la TSH ou une hypothyroïdie. Les taux sanguins de TSH et d'hormones thyroïdiennes peuvent faire l'objet d'une surveillance lors du traitement par cariprazine.
- Affections oculaires : une vision trouble est fréquemment retrouvée lors du traitement par cariprazine. Cet effet est lié à l'activité cholinergique de la plupart des antipsychotiques, il est donc couramment retrouvé.
De façon moins fréquente (plus d'un patient sur 1000 mais moins d'un patient sur 100), la cariprazine peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire, des troubles de l'accommodation, une baisse de l'acuité visuelle ou une irritation oculaire. Enfin sont retrouvées de manière rare (plus d'un patient sur 10000 mais moins d'un patient sur 1000) une cataracte ou une photophobie. Lors d'essais pré-cliniques sur des chiens, une opacité du cristallin a en effet pu être mise en évidence. Cependant aucun lien de causalité n'a pu être établi entre ces effets et le traitement par cariprazine. Par précaution, les patients présentant des troubles oculaires lors du traitement par cariprazine doivent subir un examen ophtalmologique et leur traitement doit être réévalué.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : une augmentation du taux de CPK allant jusqu'à une rhabdomyolyse peut être retrouvée lors du traitement par cariprazine.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : des vertiges ont été retrouvés chez 3 à 7% des patients traités par cariprazine.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : un hoquet peut apparaître chez les patients traités par cariprazine.
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : les patients traités par cariprazine peuvent présenter de façon peu fréquente un rash ou un prurit.
- Troubles généraux : 3 à 10% des patients traités par cariprazine ont été sujets à de la fatigue.

Les principaux effets indésirables de la cariprazine sont ceux retrouvés avec la plupart des antipsychotiques. Les troubles du sommeil et le gain de poids semblent être moins importants qu'avec la plupart des autres neuroleptiques. Lors des essais cliniques, aucun patient n'a présenté d'hyperprolactinémie (76).

L'akathisie quant à elle est plus fréquemment retrouvée avec la cariprazine que lors d'un traitement par aripiprazole par exemple (82). Cette akathisie serait dose-dépendante (94).

De manière générale, la cariprazine est considérée comme bien tolérée.

IV.2. Précautions d'emploi et tolérance de la cariprazine

La cariprazine n'ayant pas été testée lors des essais cliniques sur des populations pédiatriques ou sur des patients âgés de plus de 65 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Peu de données sont disponibles quant à l'utilisation chez la femme enceinte, aucune n'ayant été incluse dans les essais cliniques de phase II ou III. Chez le rat, l'utilisation de cariprazine durant la grossesse a pu causer des malformations congénitales. Chez les lapins, aucune malformation n'a été retrouvée.

Il a été démontré que la cariprazine peut traverser la barrière placentaire et qu'elle sera retrouvée dans l'organisme du fœtus exposé (95).

Lors d'un traitement par cariprazine durant le troisième trimestre de grossesse, le nouveau-né pourrait souffrir d'un syndrome de sevrage à la naissance. Ce risque est le même avec tout autre antipsychotique. De manière générale, l'utilisation de cariprazine est à éviter pendant la grossesse.

La cariprazine et ses métabolites actifs DCAR et DDCAR sont excrétés dans le lait maternel.

Le métabolisme de la cariprazine et de ses métabolites DCAR et DDCAR est dépendant des cytochromes, principalement le CYP3A4. Les concentrations plasmatiques de cariprazine seront augmentées lors de la prise d'inhibiteurs du CYP3A4 et diminuées en cas de prise d'inducteurs de ce même cytochrome.

Lors du traitement par cariprazine, l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est donc contre-indiquée. La consommation de jus de pamplemousse, qui est un inhibiteur du CYP3A4, est à éviter autant que possible.

Le CYP2D6 intervient aussi dans le métabolisme de la cariprazine mais dans une moindre mesure. Son inhibition ou son induction n'auront que peu d'effet sur la pharmacocinétique de la cariprazine, les médicaments ayant l'une ou l'autre de ces actions ne sont donc pas contre-indiqués.

La cariprazine est un inhibiteur de la Pgp. Le traitement par des médicaments substrats de la Pgp à marge thérapeutique étroite tels que la digoxine nécessitera une surveillance particulière. Cependant aucune conséquence clinique n'a été identifiée jusqu'à présent.

Comme avec tout autre médicament ayant une action sur le système nerveux central, le patient doit faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de la prise d'alcool.

IV.3. La cariprazine en France

La cariprazine obtient l'AMM dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte le 13 juillet 2017, par procédure centralisée. Afin d'envisager un éventuel remboursement du médicament par la Sécurité Sociale, il a dû être présenté à la Haute Autorité de Santé (HAS). La commission de transparence (CT) de la HAS a examiné le médicament Reagila® en septembre 2018 avant de publier un avis le 6 février 2019. Dans son avis, la HAS a évalué le niveau de Service Médical Rendu (SMR) du médicament et son niveau d'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR d'un médicament permet de fixer le taux de remboursement du médicament selon son niveau :

- SMR important : remboursement à hauteur de 65%
- SMR modéré : remboursement à hauteur de 30%
- SMR faible : remboursement à hauteur de 15%
- SMR insuffisant : pas de remboursement

Les médicaments considérés comme irremplaçables ou traitant des pathologies graves et invalidantes sont remboursés à 100%.

L'ASMR d'un médicament est utilisé quant à lui pour fixer le prix du médicament. Il existe différents niveaux d'ASMR :

- ASMR I : amélioration majeure
- ASMR II : amélioration importante
- ASMR III : amélioration modérée
- ASMR IV : amélioration mineure
- ASMR V : amélioration inexistante, absence de progrès thérapeutique

Dans l'avis qu'elle a rendu et compte-tenu des différents essais cliniques et études comparatives réalisés, la CT de la HAS a estimé que Reagila® présent un SMR modéré. Le médicament a donc été pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 30%.

En revanche, il a été considéré que ce nouveau médicament n'apportait aucune amélioration dans le traitement de la schizophrénie, lui attribuant le niveau d'ASMR V. Ainsi le prix fixé par le Comité économique des produits de santé est peu élevé. Ce prix devrait être fixé en accord avec le laboratoire exploitant le médicament.

Cet avis est justifié par plusieurs lacunes. Aucune étude comparative de la cariprazine versus comparateur actif n'a été réalisée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. De plus, dans l'étude comparant la cariprazine à la rispéridone dans le traitement des symptômes négatifs, plusieurs paramètres n'étaient pas optimisés, ne permettant pas de conclure quant à la supériorité de la cariprazine.

Depuis 2019, le médicament Reagila® n'a toujours pas été commercialisé en France. Il est probable que le laboratoire et le Comité économique des produits de santé n'arrivent pas à trouver un accord sur le prix.

Conclusion

La cariprazine est un nouvel antipsychotique atypique désormais présent sur le marché dans plusieurs pays et ayant d'ores et déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France sous le nom de Reagila®. Que ce soit lors d'essais pré-cliniques sur des animaux ou lors d'essais cliniques incluant de nombreux patients, cette nouvelle molécule a su démontrer son efficacité dans le traitement de la schizophrénie, tant sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs qui sont habituellement plus difficiles à traiter. En termes d'effets indésirables, la cariprazine peut entraîner des troubles et des affections similaires à ceux retrouvés lors d'un traitement par d'autres antipsychotiques atypiques.

Bien que le médicament Reagila® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu selon la HAS, il permet tout de même d'élargir le panel des possibilités thérapeutiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Sa découverte et sa commercialisation n'auront pas entraîné une révolution dans le monde de la psychiatrie mais permettent tout de même d'apporter une nouvelle alternative thérapeutique. La schizophrénie étant une pathologie chronique ayant un impact important sur la vie quotidienne et pour laquelle trop de patients sont encore en échec de traitement, il est indispensable de continuer à développer de nouveaux moyens pour pouvoir les soigner et les accompagner au mieux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bottéro A. Un siglo de esquizofrenia. *Inf Psychiatr.* 2010;86(5):391-403.
2. Morel BA. La démence précoce : Kraepelin et ses précurseurs. 2018;8.
3. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
4. Carpentier P. Défense dans le délire de la persécution. Faculté de Médecine de Paris; 1896.
5. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 oct 2014;172(8):677-80.
6. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 1 oct 2013;150(1):3-10.
7. Franck N. Clinique de la schizophrénie. *EMC - Psychiatr.* janv 2013;10(1):1-16.
8. Klimidis S, Stuart GW, Minas IH, Copolov DL, Singh BS. Positive and negative symptoms in the psychoses: Re-analysis of published SAPS and SANS global ratings. *Schizophr Res.* 1 mars 1993;9(1):11-8.
9. Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mars 1997;42(2):139-51.
10. Schizophrénie : Symptômes, causes, tests et traitements [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/schizophrenie/>
11. Westcott C, Waghorn G, McLean D, Statham D, Mowry B. Interest in Employment Among People with Schizophrenia. *Am J Psychiatr Rehabil.* 3 avr 2015;18(2):187-207.
12. Données médico-économiques | La schizophrénie | Portail français Schizophrénie [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.collectif-schizophrenies.com/les-schizophrenies/donnees-medico-economiques>
13. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells.* août 2020;9(8):1837.
14. Besteher B, Brambilla P, Nenadić I. Twin studies of brain structure and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 févr 2020;109:103-13.
15. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev.* 1 mars 2000;31(2):106-12.
16. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Psychiatry Rep.* avr 2008;10(2):148-57.
17. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature.* nov 2010;468(7321):203-12.

18. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. nov 2018;64(7):690-704.
19. Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 oct 2008;166(8):606-11.
20. Gourion D, Gourevitch R, Le Provost JB, Olié JP, Léo H, Krebs MO. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 avr 2004;30(2):109-18.
21. Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: A mini review. *Neuropathology*. 2007;27(6):604-8.
22. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1 avr 1999;122(4):593-624.
23. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: A unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. mars 2020;7(3):272-81.
24. Franck N, Thomas P. Les antipsychotiques dans la schizophrénie. *MISE AU POINT*. :4.
25. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray R. The role of genes, stress and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2017;81(1):9-20.
26. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. janv 2019;64(1):5-17.
27. Bonnet-Brilhaut F, Thibaud F. Hypothèses biologiques de la schizophrénie. 2001;5.
28. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. *Neuropsychopharmacologie*. 2019. (Elsevier Masson).
29. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. févr 2015;29(2):97-115.
30. Recommandations Schizophrénie [Internet]. VIDAL. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/schizophrénie-1620.html>
31. Laurence C. Programme de soins psychiatriques sans consentement. 2021;104.
32. Soins pour troubles psychiatriques [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F761>
33. Dollfus S. Le traitement des formes déficitaires de schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 déc 2007;33:11-5.
34. *Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>

35. Guiard B. Cours sur les Neuroleptiques, Neuropsychiatrie. Faculté de Pharmacie de Toulouse; 2020.
36. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 1 juin 2010;25:S12-21.
37. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol*. oct 2018;16(8):1210-23.
38. Ban TA. Haloperidol and the Butyrophenones. *Psychosomatics*. 1 sept 1973;14(5):286-97.
39. Résumé des caractéristiques du produit - HALDOL 1 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490049&typedoc=R>
40. Adams CE, Awad GA, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cité 20 juill 2022];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000284.pub3/full>
41. Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, Mason T, Siliko N, Wolfe J. Classics in Chemical Neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 16 janv 2019;10(1):79-88.
42. Résumé des caractéristiques du produit - LARGACTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62816804&typedoc=R>
43. Potential role of cortical 5-HT_{2A} receptors in the anxiolytic action of cyamemazine in benzodiazepine withdrawal - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178112000200?via%3Dihub>
44. Résumé des caractéristiques du produit - TERCIAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60271248&typedoc=R>
45. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 oct 2010;2010(10):CD007779.
46. Résumé des caractéristiques du produit - NOZINAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68270422&typedoc=R>
47. Résumé des caractéristiques du produit - PIPORTIL 4 POUR CENT, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69610283&typedoc=R>

48. Bryan EJ, Purcell MA, Kumar A. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 nov 2017;2017(11):CD005474.
49. Résumé des caractéristiques du produit - CLOPIXOL 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61323662&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques>
50. Casey DE. The Relationship of Pharmacology to Side Effects. *J Clin Psychiatry.* :8.
51. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. *CNS Drugs.* 1 mai 2006;20(5):389-409.
52. Guiard B. Cours sur les Antidépresseurs, Neuropsychiatrie. Faculté de Pharmacie de Toulouse; 2020.
53. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SHL. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol.* janv 1999;47(1):13-22.
54. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride. *CNS Drugs.* 1 nov 2004;18(13):933-56.
55. McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs.* 1 nov 2002;16(11):779-86.
56. Wagstaff AJ, Perry CM. Clozapine. *CNS Drugs.* 1 avr 2003;17(4):273-80.
57. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. *Drugs.* 1 févr 1997;53(2):281-98.
58. Grant S, Fitton A. Risperidone. *Drugs.* 1 août 1994;48(2):253-73.
59. Goto M, Yoshimura R, Kakihara S, Shinkai K, Yamada Y, Kaji K, et al. Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 juin 2006;30(4):701-7.
60. Nezn NL. Pharmacogénétique de la clozapine et intérêt de l'association avec la fluvoxamine. :154.
61. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 1994;269(3):R1-2.
62. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-106/surveillance-de-l-intervalle-qt-chez-le-patient-psychiatrique>

63. van Rensburg R, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 15 févr 2019;49(1):84-91.
64. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 avr 2019;29(4):457-70.
65. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res.* 1 juin 2013;36(6):651-9.
66. Sinclair DJM, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JSW, Adams CE. Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 18 juin 2019;45(4):730-2.
67. Lévy-Rueff M, Jurgens A, Lõo H, Olié JP, Amado I. Place de l'électroconvulsivothérapie de maintenance dans le traitement des schizophrénies résistantes. *L'Encéphale.* 1 oct 2008;34(5):526-33.
68. Terrier LM, Lévêque M, Amelot A. Brain Lobotomy: A Historical and Moral Dilemma with No Alternative? *World Neurosurg.* 1 déc 2019;132:211-8.
69. Miller A. The Lobotomy Patient—A Decade Later. *Can Med Assoc J.* 15 avr 1967;96(15):1095-103.
70. Terrier LM, Lévêque M, Barbara JG, Amelot A. La lobotomie frontale : histoire de l'une des techniques chirurgicales les plus controversées. *Lett Neurosci [Internet].* 2018 [cité 17 août 2022]; Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-03090589>
71. Article 41 - Mutilation [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-41-mutilation>
72. Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2017;38(5):328-36.
73. Cariprazine [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gedeonrichter.com/en/areas-of-expertise/original-research/cariprazine>
74. EMA. Reagila [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reagila>
75. Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, Kurkó D, Gyertyán I, Ságghy K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Devel Ther.* 16 sept 2019;13:3229-48.
76. Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. *Ment Health Clin.* 1 sept 2017;7(5):221-9.

77. Periclou A, Phillips L, Ghahramani P, Kapás M, Carrothers T, Khariton T. Population Pharmacokinetics of Cariprazine and its Major Metabolites. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(1):53.
78. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs.* 1 juin 2017;31(6):513-25.
79. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, Tarazi FI. Long-term effects of aripiprazole exposure on monoaminergic and glutamatergic receptor subtypes: comparison with cariprazine. *CNS Spectr.* déc 2017;22(6):484-94.
80. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 janv 2016;26(1):3-14.
81. Kehr J, Wang FH, Ichinose F, Yoshitake S, Farkas B, Kiss B, et al. Preferential Effects of Cariprazine on Counteracting the Disruption of Social Interaction and Decrease in Extracellular Dopamine Levels Induced by the Dopamine D3 Receptor Agonist, PD-128907 in Rats: Implications for the Treatment of Negative and Depressive Symptoms of Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 12 janv 2022;12:801641.
82. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:319-28.
83. Laszlovszky I, Barabácssy Á, Németh G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Adv Ther.* 2021;38(7):3652-73.
84. Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, Laszy J, Szabó G, Szabados T, et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int.* 1 nov 2011;59(6):925-35.
85. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol.* oct 2011;164(4):1162-94.
86. Laszy J, Laszlovszky I, Gyertyán I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1 mai 2005;179(3):567-75.
87. Zlatanova HI, Georgieva-Kotetarova MT, Vilmosh NB, Kandilarov IK. Evaluation of the Effect of Cariprazine on Memory and Cognition in Experimental Rodent Models. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2022;19(22):14748.
88. A Study of Cariprazine in Patients With Chronic Stable Schizophrenia - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00839852>

89. Safety and Efficacy of Cariprazine (RGH-188) in the Acute Exacerbation of Schizophrenia - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00694707>

90. Forest Laboratories. A Double-Blind, Placebo and Active-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 oct [cité 5 janv 2023]. Report No.: study/NCT01104766. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01104766>

91. Forest Laboratories. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Cariprazine (RGH-188) in the Prevention of Relapse in Patients With Schizophrenia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 juin [cité 5 janv 2023]. Report No.: results/NCT01412060. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01412060>

92. Drug Result Page - Quick Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/CA97C4/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F2605/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=cariprazine&UserSearchTerm=cariprazine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#

93. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 31 déc 2016;12:1837-42.

94. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 sept 2019;29(9):971-85.

95. Genaro-Mattos TC, Anderson A, Allen LB, Tallman KA, Porter NA, Korade Z, et al. Maternal cariprazine exposure inhibits embryonic and postnatal brain cholesterol biosynthesis. *Mol Psychiatry*. nov 2020;25(11):2685-94.

Titre et résumé en anglais :

Cariprazine: new atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia

Schizophrenia is a complex pathology affecting almost 1% of the mondial population. It can be a real handicap for the patients. Drug treatment is necessary for every patient. There are many of them, divided into two classes: typical and atypical antipsychotics. However, each of them has limitations and adverse effects. It seems essential to identify new therapeutic strategies and new drugs.

A new atypical antipsychotic, cariprazine, could soon be marketed in France. It has already obtained marketing authorization and will be indicated in the treatment of schizophrenia. Acting both on the various symptoms and on the relapse prevention, it would offer new options in the medical care of schizophrenic patients.

RESUME en français

Pathologie complexe concernant presque 1% de la population mondiale, la schizophrénie peut représenter un réel handicap pour les patients atteints. Chez tous ces malades, un traitement médicamenteux est nécessaire. Il en existe de nombreux, répartis en deux classes : antipsychotiques typiques et atypiques. Cependant, tous présentent des limites et des effets indésirables. Il semble essentiel d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouveaux médicaments.

Un nouvel antipsychotique atypique, la cariprazine, pourrait prochainement être commercialisé en France. Elle a d'ores et déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché et sera indiquée dans le traitement de la schizophrénie. Agissant aussi bien sur les différents symptômes que sur la prévention du risque de rechute, elle offrirait de nouvelles options dans la prise en charge des patients schizophrènes.

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

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : psychiatrie, schizophrénie, antipsychotiques, neuroleptiques, cariprazine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Pr Bruno GUIARD