HAL
open science

Effets indésirables des antipsychotiques : cas particuliers du syndrome métabolique

Laure Pissot

To cite this version:

Laure Pissot. Effets indésirables des antipsychotiques : cas particuliers du syndrome métabolique. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062093

HAL Id: dumas-01062093

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062093

Submitted on 9 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014 N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mars 2014

par

PISSOT Laure

Né(e) le 31 Juillet 1987 à Rouen

Effets indésirables des antipsychotiques : cas particuliers du syndrome métabolique

Président du jury :	Monsieur le professeur Jean COSTENTIN
Directeur de thèse :	Monsieur le docteur Gaël FOULDRIN
Membres du jury :	Monsieur le docteur Olivier GUILLIN
	Madame Isabelle DUBUC
	Monsieur Benoît DUVAL

UNIVERSITÉ DE ROUEN

UNIVERSITE de ROUEN
Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mr Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(mise en dispo)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mme Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr François **TRON** *(surnombre)*	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues **VIVIER**	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
Mr Paul **MULDER**	Sciences du médicament
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane **EL MEOUCHE**	Microbiologie
Mme Juliette **GAUTIER**	Pharmacie galénique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV**	Physiologie (ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le professeur Costentin,

Qui me fais l'honneur de présider cette thèse,

Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect pour la qualité de son travail, sa disponibilité et son enseignement de qualité.

A Monsieur le docteur Gaël Fouldrin,

Qui a accepté de m'encadrer et de diriger cette thèse,

Pour tout le temps consacré et la qualité de votre travail,

Veuillez accepter mes remerciements et recevez l'expression de ma reconnaissance dans ce travail.

A Monsieur le docteur Olivier Guillin,

Que je remercie d'avoir accepté de juger cette thèse, soyez assuré de mon profond respect.

A Madame Dubuc,

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur Duval,

Que je remercie de sa confiance, d'avoir accepté de juger ce travail,

Qu'il soit assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A ma mère,

Qui a toujours été présente, qui m'a toujours soutenue durant toutes ces années,

Que ce travail soit le témoin de mon amour pour elle.

A mon grand frère Alexandre,

Qui m'a donné le goût des longues études, qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde affection.

A ma famille,

Qu'ils soient assurés de ma sincère affection.

A ma grand-mère et mon père,

Qui je l'espère auraient été fiers de moi.

A Morgan,

Qui m'a longuement soutenue, qui m'a donné la motivation nécessaire afin de terminer ce long travail, qui a grandement participé à sa réalisation et sans qui ce projet ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui.

Je le remercie tendrement.

A Mr Venandy,

Pour son aide indispensable.

A Clémence et Marine,

Pour tous nos moments passés ensembles qui restent inoubliables, soyez assurées de ma sincère amitié.

Merci à Marine qui m'a accordé sa confiance et qui me permet d'évoluer professionnellement.

A Alexis,

Pour tous nos moments d'évasion, et pour avoir toujours été présent pour moi.

A mes amis,

Merci pour nos bonheurs partagés.

Table des matières

Liste des tableaux 1

Liste des abréviations 5

Introduction 7

Partie 1 : la schizophrénie 8

I. Le concept de la schizophrénie 8

A- Notions d'épidémiologie 8

B- Aspects cliniques 8

1. Définition 8

2. Les symptômes positifs 9

3. Les symptômes négatifs 10

C- Circuits cérébraux et dimensions sémiologiques dans la schizophrénie 11

II. La dopamine 12

A. Les neurones dopaminergiques 12

1. Synthèse de la dopamine 12

2. Recapture et /ou inactivation de la dopamine 13

3. Schéma récapitulatif de la synthèse et la dégradation de la dopamine 14

4. Les récepteurs dopaminergiques 14

B. Les circuits dopaminergiques et leurs implications dans la schizophrénie 15

1. Les voies dopaminergiques cruciales 15

2. Hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie 17

Partie 2 : Les antipsychotiques, de la première à la deuxième génération. 21

I. Généralités 21

A. Historique 21

B. Effets thérapeutiques et indications des antipsychotiques 22

1. Effets thérapeutiques 22

2. Indications 25

C. Classification 27

1. Classification selon l'effet clinique de la molécule 27

2. Classification chimique 33
D. Pharmacocinétique 33
1. Absorption 34
2. Distribution 35
3. Métabolisme et élimination 36
II. Antipsychotiques de 1ère génération 37
A. Définition 37
B. Classification chimique 38
1. Les phénothiazines 38
2. Les butyrophénones et dérivés apparentés 39
3. Les thioxanthènes et dibenzoxazépines 41
4. Les benzamides substitués 42
C. Mécanisme d'action 44
1. Sur les différentes voies dopaminergiques 44
2. Sur les systèmes non dopaminergiques 44
D. Effets indésirables 48
1. Effets indésirables psychiques 48
2. Effets indésirables neurologiques : effets extrapyramidaux 48
3. Effets neurovégétatifs 54
4. Effets neuroendocriniens 56
5. Syndrome malin des neuroleptiques 60
6. Effets dermatologiques 61
7. Effets oculaires 61
8. Effets hépatiques 61
9. Effets cardiaques 62
10. Effets hématologiques 62
E. Contre-indications et précautions d'emploi 63
F. Les limites des antipsychotiques de première génération 64
III. Antipsychotiques de 2e génération 64

A. Définition 64
B. Classification chimique 65
1. Les dibenzodiazépines et dérivés 65
2. Les benzisoxazoles 66
3. Les dérivés de la quinolinone 67
C. Mécanisme d'action 67
1. Présentation 67
2. Interaction sérotonine –dopamine 68
3. Action au niveau des voies dopaminergiques méso limbiques 70
4. Action au niveau des voies dopaminergiques méso corticales 71
5. Action au niveau des voies dopaminergiques nigrostriées 72
6. Interaction sérotonine-glutamate 74
7. Action au niveau des voies dopaminergiques tubéro infundibulaires 75
8. Dissociation rapide des récepteurs D2 75
9. Notion d'agoniste partiel 76
D. Description des antipsychotiques de 2ème génération 76
1. Antipsychotiques de 2ème génération 77
2. Assimilés aux antipsychotiques de 2ème génération de par leur profil d'effets secondaires .. 84
3. Affinités des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux 86
E. Principaux effets indésirables des antipsychotiques de 2e génération 87
IV. Neuroleptiques d'action prolongée (NAP) 90
V. Conclusion 93
Partie 3 : le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques de seconde génération 94
I- Introduction 94
II- Le syndrome métabolique 94
A. Historique 94
B. Critères diagnostiques 96
1- Définition actuelle 96
2- Facteurs à prendre en compte 99

C. Prévalence du syndrome métabolique en France 99

1. Population générale 99

2. Susceptibilité des patients schizophrènes au syndrome métabolique 102

III. Troubles métaboliques induits par les antipsychotiques de 2e génération 103

A. Prise de poids 104

B. Diabète 105

1. Potentiel diabétogène des différentes molécules 105

2. Cas particuliers d'acido-cétose 106

C. Dyslipidémies 107

D. Tableau récapitulatif des probabilités approximatives d'induction de troubles métaboliques avec les antipsychotiques de 2e génération 108

IV. Mécanismes des troubles métaboliques 109

A. Mécanisme de la prise de poids 109

1. Implication des neurotransmetteurs 109

2. Implication des régulateurs hormonaux 111

B. Métabolisme des troubles glucidiques 117

C. Rôle de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) 119

1. Rôle de l'AMPK 119

2. Modifications observées sous traitement antipsychotique atypique 125

Partie 4 : Prise en charge du syndrome métabolique 128

I. Attitude pratique 128

A. Bilan pré thérapeutique 128

B. Pendant le traitement 129

C. Réévaluation selon l'évolution métabolique 132

D. Tableaux récapitulatifs des recommandations pour le suivi métabolique des patients traités par antipsychotiques atypiques 133

1. Recommandations françaises 133

2. Recommandations américaines 134

3. Choix des recommandations à suivre 135

II. Gestion et traitements des effets indésirables 135

A. Introduction 135

B. La prise de poids 136

C. Le diabète 137

1. Prévention et conduite à tenir 137

2. La metformine 138

D. Les dyslipidémies 141

1. Conduite à tenir 141

2. Traitement 141

III. Synthèse de la prise en charge du syndrome métabolique 143

IV. Projet : implication du pharmacien d'officine dans le suivi des patients sous antipsychotiques atypiques 144

A. Accès au site 144

B. Données du patient 146

C. Suivi des patients 148

D. Synthèse et commentaires 151

E. Coordonnées des médecins et du pharmacien en charge du patient 153

F. Conclusion du projet 155

Conclusion 156

Bibliographie 157

Résumé 169

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les effets des antipsychotiques

Tableau 2 : Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux

Tableau 3 : Les butyrophénones et dérivés apparentés : dénominations et noms commerciaux

Tableau 4 : Les thioxanthènes et les dibenzoxazépines : dénominations et noms commercaiux

Tableau 5 : Les benzamides : dénominations et noms commerciaux

Tableau 6 : Les correcteurs anticholinergiques

Tableau 7 : Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux

Tableau 8 : Les benzisoxazoles : dénominations et noms commerciaux

Tableau 9 : Tableau des affinités des antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux

Tableau 10 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques

Tableau 11 : Les neuroleptiques d'action prolongée

Tableau 12 : Correspondances entre les doses d'olanzapine per os et les doses de pamoate d'olanzapine

Tableau 13 : Définition du syndrome métabolique selon le NCEP-AT III

Tableau 14 : Syndrome métabolique : limites de tour de taille selon l'IDF

Tableau 15 : Syndrome métabolique : les critères associés selon l'IDF

Tableau 16 : Les seuils de surcharge pondérale en fonction de l'IMC selon l'OMS

Tableau 17 : Tableau récapitulatif de la prise de poids lors d'un traitement par antipsychotique de 2e génération selon les molécules utilisées

Tableau 18 : Probabilités approximatives d'induction de troubles métaboliques avec les antipsychotiques de 2e génération

Tableau 19 : Affinité pour le récepteur H1 corrélée avec l'effet orexigène

Tableau 20 : Recommandations françaises de périodicité des contrôles métaboliques par L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Tableau 21 : Recommandations américaines de périodicité des contrôles métaboliques (lors de la conférence de consensus sur les antipsychotiques, l'obésité et le diabète de 2004)

Tableau 22 : Tableau récapitulatif de la prise en charge du syndrome métabolique

Liste des figures

Figure 1 : Synthèse et dégradation de la dopamine

Figure 2 : Les voies dopaminergiques cérébrales

Figure 3 : Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol

Figure 4: Classification clinique des antipsychotiques de 1ère génération selon un axe vertical en quatre groupes selon Deniker et Ginestet

Figure 5: Etoiles de Liège selon Bobon

Figure 6 : Structure commune à l'ensemble des antipsychotiques

Figure 7 : Structure chimique des phénothiazines

Figure 8 : Structure chimique des butyrophénones

Figure 9 : Structure chimique des diphénylbutylpipéridines

Figure 10 : Structure chimique des thioxanthènes

Figure 11 : Structure chimique des dibenzoxazépines

Figure 12 : Structure chimique des benzamides

Figure 13 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1

Figure 14 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs histaminergiques H1

Figure 15 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs adrénergiques α1

Figure 16 : Action de la tétrabénazine sur le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT

Figure 17 : Les hormones thyroïdiennes

Figure 18 : Structures chimiques des dibenzodiazépines

Figure 19 : Structures chimiques des benzisoxazoles

Figure 20 : Structure chimique de l'aripiprazole

Figure 21 : Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine

Figure 22 : Le blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 au niveau mésolimbique induit des effets antiproductifs

Figure 23 : L'antagonisme 5-HT2A des antipsychotiques de seconde génération favorise la libération de dopamine au niveau mésocortical

Figure 24 : La sérotonine exerce, via la stimulation de récepteurs 5HT2A, des effets inhibiteurs de la transmission dopaminergique nigrostriatale

Figure 25 : Le blocage des récepteurs 5-HT2A favorise la libération de dopamine au niveau nigrostrié

Figure 26 : Réceptogramme de la clozapine

Figure 27 : Réceptogramme de la rispéridone

Figure 28 : Réceptogramme de l'olanzapine

Figure 29 : Réceptogramme de l'amisulpride

Figure 30 : Réceptogramme de la loxapine

Figure 31 : Réceptogramme de l'aripiprazole

Figure 32 : Réceptogramme de la quétiapine

Figure 33 : Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC selon l'enquête Obépi en 2012

Figure 34: Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique

Figure 35 : Mécanisme d'activation de la glycolyse par l'AMPK dans le muscle cardiaque

Figure 36 : Régulation de l'activité de l'AMPK hypothalamique par les signaux hormonaux et nutritionnels

Figure 37 : Les cibles de l'AMPK

Figure 38 : Mécanisme d'action de la metformine

Liste des abréviations

- α1 : récepteur α1 adrénergique
- α-MSH: -melanocyte stimulating hormone
- ACC : Acétyl Coenzyme A Carboxylase
- AD : Aldéhyde Déshydrogénase
- ADH : hormone antidiurétique
- ADP : Adénosine Diphosphate
- AgRP: agouti-related protein
- AMP : Adénosine Monophosphate
- AMPK : protéine kinase activée par l'AMP
- APA: Americain Psychiatric Association
- ARNm: Acide Ribonucléique messager
- ATP : Adénosine Triphosphate
- BPRS: Brief psychiatric rating scale (retardation factor)
- COMT: Catéchol-O-méthyl Transférase
- CPK: Créatines phosphokinases
- D2: récepteur dopaminergique D2
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical manual of mental disorders
- eEF2 : translation elongation factor 2
- FAS : fatty acid synthase
- FSH: hormone folliculo-stimulante
- GHsR: Growth Hormone secretagogue Receptor
- GnRH: Gonadotropin-Releasing hormone
- GPAT : glycerol-3-phosphate acyltransferase
- GS : glycogen synthase and creatine kinase
- H1: récepteur histaminergique H1
- HDL : High Density Lipoprotein
- HSL : hormone-sensitive lipase

- HVA: Acide Homovanillique

- IDF : International Diabetes Federation

- IMC: Indice de Masse Corporel

- INSR: insulin receptor

- LDL : Low Density Lipoprotein

- LEPR: leptin receptor

- LH: hormone lutéinisante

- M1: récepteur muscarinique M1

- M3: Récepteur muscarinique M3

- MAO: Monoamine oxydase

- MCD : malonyl-CoA decarboxylase

- MC4R: melanocortin 4 receptor

- mTOR : mammalian target

- NCEP-AT III : National Cholestérol Education Program-Adults treatment

- NFS : Numération Formule Sanguine

- PANSS: Positive and negative syndrome scale (negative symptom subscale ; negative factor)

- PFK-1: 6-phosphofructo-1-kinase

- PFK-2: 6-phophofruto-2-kinase

- POMC: Proopiomelanocortine

- PYY : peptide yy3-36

- SANS: Scale for assessment of negative symptoms

- T3: Tri-iodothyronine

- T4: Thyroxine

- TG: Triglycérides

- TRH: hormone thyréotrope

- TSH: Thyréostimuline

- VMAT: Vesicular Monoamine Transporters

- Y1R et Y2R : sous types de récepteurs, du neuropeptide Y : Y1 et Y2

Introduction

La découverte des antipsychotiques de deuxième génération et leur utilisation à partir des années 80, a assuré une meilleure tolérance du traitement par rapport à ceux de première génération notamment sur le plan neurologique ; mais aussi d'avoir prise sur des symptômes psychotiques qui étaient jusqu'alors réfractaire aux autres molécules.

Cependant, les antipsychotiques de deuxième génération n'ont pas que des avantages puisqu'ils ont des répercutions métaboliques importantes : prise de poids, modification du profil lipidique, diabète, élévation de la pression artérielle. Ces changements métaboliques regroupés sous le terme de « syndrome métabolique » augmentent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire de leurs utilisateurs.

A l'heure actuelle, la prise en charge de ce syndrome engendré par les antipsychotiques est insuffisante, un réel travail en collaboration entre les professionnels de santé est à réaliser.

Cette thèse a pour but de réaliser un constat de la situation métabolique des patients et d'élaborer une prise en charge régulière afin de limiter les risques cardiovasculaires.

Cette thèse comporte 4 parties :

- La première partie correspond à des généralités sur la schizophrénie, et constitue un rappel de cette pathologie.
- La deuxième partie est un rappel sur les antipsychotiques de première et de deuxième génération : la classification, les actions cérébrales et les effets secondaires.
- La troisième partie est un état des lieux sur le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques de deuxième génération, ainsi qu'une explication des modifications métaboliques.
- Enfin, la quatrième partie regroupe des recommandations pour la prescription et un projet de suivi de ces patients par le pharmacien en collaboration avec les médecins.

Partie 1 : la schizophrénie

I. Le concept de la schizophrénie

A- Notions d'épidémiologie

1% de la population générale est affectée par la schizophrénie, cela représente 600 000 personnes en France. La schizophrénie débute le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes, l'âge du premier diagnostic se situe en moyenne entre 15 et 25 ans. [1] [2] [3] [4]

Le taux de mortalité est huit fois supérieur à celui de la population générale. L'espérance de vie peut être diminuée de 20 à 30 ans à cause du risque de suicide plus élevé, mais aussi en raison de la survenue précoce de maladies cardiovasculaires. Les schizophrènes sont susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires du fait de leur mode de vie et des médicaments antipsychotiques qui accroissent le risque d'obésité et de diabète. [2] [3]

B- Aspects cliniques

1. Définition

Par définition, selon le DSM-IV texte revisité, le diagnostic est basé sur un ensemble de signes jugés caractéristiques (critère A) qui doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins si le patient a reçu un traitement), certains signes devant persister au moins 6 mois (critère C). Ces signes et symptômes doivent être associés à des perturbations fonctionnelles sociales ou occupationnelles marquées (critère B). On doit aussi s'assurer que ces perturbations ne sont pas liées à un état dépressif concomitant ni à un traitement médicamenteux ou à des problèmes intercurrents (critère D et E).

Chez les sujets qui relevaient auparavant d'un diagnostic de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic de schizophrénie ne peut être porté qu'en présence d'un délire ou d'hallucinations manifestes qui doivent être présents pendant plus d'un mois (critère F).

Le critère A propose cinq sortes de symptômes dont deux sont suffisants pour que le critère soit validé : quatre symptômes positifs et un symptôme négatif.

[2] [4] [5]

2. Les symptômes positifs

Les symptômes positifs peuvent apparaître brutalement lors d'une décompensation psychotique et être spectaculaires. Ces symptômes répondront le mieux au traitement. [2]

Les symptômes positifs comprennent les critères A1 à A4 :

- A1 : délire, c'est-à-dire distorsions ou exagérations de la pensée inférentielle[1]. Le délire est définit comme des croyances erronées qui impliquent des interprétations fausses des perceptions ou des expériences. Le délire de persécution est le plus souvent rencontré, il peut y avoir d'autres thèmes comme le thème religieux ou somatique.
  [2] [4] [5]

- A2 : hallucinations, c'est-à-dire distorsions ou exagérations des perceptions qui peuvent concerner tous les sens : l'ouïe, l'odorat, le goût, et le toucher ; mais les hallucinations auditives sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques. [2] [4] [5]

[1] Selon G. Politzer (1990), « *le sujet humain possède une capacité remarquable : celle d'élaborer, à partir d'informations primitives sur l'état de son environnement (présent ou hypothétique), d'autres informations sur l'état de son environnement par des activités totalement intériorisées. Ces activités sont qualifiées d'inférentielles et les informations dérivées sont dites inférées. L'activité inférentielle elle-même, d'une part, et l'information inférée, d'autre part, sont communément appelées inférence.* »

- A3 : discours désorganisé, c'est-à-dire distorsions du langage et de la communication recouvrant les concepts de pensée désorganisée, troubles de la pensée formelle[2] et de perte des associations. On relève plusieurs types de désorganisation du discours comme le déraillement ou perte des associations, le coq-à-l'âne, l'incohérence de la salade de mots[3]. Dans la mesure où des désorganisations modérées du discours sont fréquentes, le symptôme n'est retenu que lorsqu'il est sévère et retentit manifestement sur la communication. [2] [4] [5]

- A4 : comportement grossièrement désorganisé et troubles moteurs de type catatonique. La désorganisation grossière du comportement peut prendre des allures variables depuis des comportements de type infantile jusqu'à l'agitation imprévisible. [2] [4] [5]

3. Les symptômes négatifs

a) *Description*

Les symptômes négatifs correspondent à une diminution voire une disparition de certaines fonctions normales.

Le critère A5 regroupe trois symptômes négatifs ou déficitaires :

- Emoussement affectif : appauvrissement de la gamme et de l'intensité de l'expression des émotions. Exemple : visage immobile et aréactif, réduction de la gestuelle et diminution du contact oculaire.
- Alogie : dysfonctionnement de la communication, restriction de la fluidité, de la richesse de la pensée et du discours. Les réponses sont brèves et vides et la fluence[4] verbale est diminuée.
- Avolition : incapacité à initier et à maintenir des activités à but constructif.

---

[2] La pensée formelle se caractérise d'abord, généralement, par une sorte de mise entre parenthèses, ou d'abstraction, de la réalité sensible ou imaginée qui intervient forcément dans toute pensée.
[3] Juxtaposition de phonèmes, de mots quelconques et de néologismes sans rapports ni signification apparents pour l'interlocuteur, sans lien logique ni grammatical. [6]
[4] La fluence verbale est le nombre de mots émis par minute chez un patient parlant spontanément ou décrivant une scène imagée. Ce nombre est d'environ 90 pour un individu normal.

D'autres symptômes négatifs comme l'anhédonie, l'aboulie (diminution du désir, de la motivation ou de la persévérance, réduction de la mise en œuvre d'actes dirigés vers un but), l'asocialité (diminution des interactions et des initiatives sociales) sont classés à part dans une section intitulée « Troubles et caractéristiques associés ».

[2] [4] [5]

b) *Evaluation*

Il est nécessaire d'évaluer ces symptômes négatifs afin de mesurer leur sévérité et la réponse des patients à des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques.

Les échelles les plus utilisées pour l'évaluation des symptômes négatifs sont :

- BPRS *Brief psychiatric rating scale (retardation factor)[échelle brève d'évaluation psychiatrique, facteurs de ralentissement]*
- PANSS *Positive and negative syndrome scale (negative symptom subscale ; negative factor) [échelle des symptômes positifs et négatifs ; sous échelle des symptômes négatifs ; facteurs négatifs]*
- SANS *Scale for assessment of negative symptoms [échelle d'évaluation des symptômes négatifs]*

[2] [4]

Il existe de nombreuses classifications des troubles schizophréniques, certaines catégorielles et d'autres dimensionnelles. Elles ne feront pas l'objet de détails dans ce travail de thèse.

C- Circuits cérébraux et dimensions sémiologiques dans la schizophrénie

Les symptômes positifs de la schizophrénie seraient en rapport avec un dysfonctionnement des circuits mésolimbiques, impliquant notamment le nucleus accumbens. On considère que le nucleus accumbens appartient au circuit de récompense du cerveau. Il n'est donc pas

surprenant que les problèmes associés à la motivation et à la récompense dans la schizophrénie soient également liés à cette région cérébrale. Ces symptômes pouvant se chevaucher avec les symptômes négatifs et favoriser un abus d'alcool, de drogues et une consommation de tabac.

Les symptômes affectifs seraient en rapport avec des dysfonctionnements du cortex préfrontal ventro-médian, tandis que les symptômes agressifs seraient en lien avec un traitement anormal de l'information dans le cortex orbito-frontal et dans l'amygdale.

Les symptômes cognitifs seraient associés à une perturbation du traitement de l'information dans le cortex préfrontal dorso-latéral.

La connaissance des aires cérébrales qui sont associées de manière prédominante à des symptômes spécifiques peut permettre l'individualisation du traitement et son adaptation au tableau clinique particulier présenté par chaque patient schizophrène.

De nombreux neurotransmetteurs peuvent avoir une implication dans les différentes aires cérébrales, comme la sérotonine, le glutamate, l'acide γ-aminobutyrique (GABA) mais la dopamine reste le neurotransmetteur majoritaire.

[2]

II. La dopamine

A. Les neurones dopaminergiques

1. Synthèse de la dopamine

La synthèse de dopamine s'effectue dans le neurone dopaminergique à partir de tyrosine, son précurseur. La tyrosine est un acide aminé importé dans le neurone à partir de l'espace extracellulaire et du courant sanguin par des pompes à tyrosine (4 types de transporteurs). La tyrosine est convertie en dopamine par une première enzyme, la tyrosine hydroxylase, puis par une deuxième enzyme, la dopa décarboxylase. La dopamine est ensuite capturée dans des

vésicules synaptiques par un transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2), où elle est stockée jusqu'à sa mobilisation pour la neurotransmission. [2] [4]

2. Recapture et /ou inactivation de la dopamine

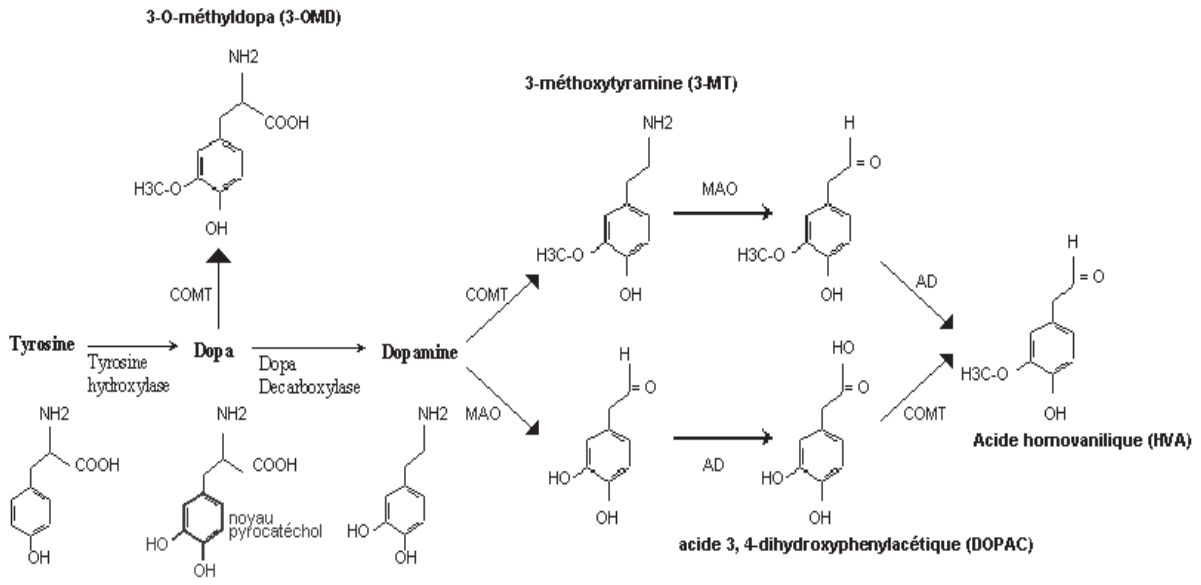
Les neurones dopaminergiques disposent d'un transporteur présynaptique (système de recapture), appelé DAT, spécifique de la dopamine et qui met fin à son action synaptique en la faisant disparaître de la synapse et en la capturant dans les terminaisons nerveuses présynaptiques. La dopamine capturée pourra être de nouveau stockée dans les vésicules synaptiques afin d'être réutilisée ultérieurement pour la neurotransmission. [2]

La densité des DAT est inégale selon les régions cérébrales. Par exemple, il y relativement peu de DAT dans le cortex préfrontal où la dopamine est inactivée par d'autres mécanismes. La dopamine en excès qui échappe au stockage dans des vésicules synaptiques peut être détruite à l'intérieur du neurone par les enzymes monoamine oxydase A ou B (MAO-A, MAO-B), ou à l'extérieur du neurone par l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COMT). La dopamine qui diffuse à distance des synapses peut également être transportée par les transporteurs de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (NET) comme un « faux » substrat, ce qui met aussi fin à son action. [2] [4]

Au final, l'action des enzymes COMT et MAO à laquelle s'ajoute celle d'une aldéhyde déshydrogénase ou AD conduit à la formation d'acide homovanillique (HVA) à partir de la dopamine. [7]

3. Schéma récapitulatif de la synthèse et la dégradation de la dopamine

Figure 1 : Synthèse et dégradation de la dopamine



[7]

4. Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs de la dopamine sont de type métabotropique, couplés à une protéine G. Il existe huit récepteurs distincts, que l'on regroupe en famille D1 (composée des récepteurs D1A, D1B=D5, D1C, D1D) et famille D2 (composée de D2A, D2B, D3, D4), selon qu'ils sont couplés positivement ou négativement à l'adénylate cyclase. Les conséquences d'une liaison de la dopamine à l'un de ses récepteurs, seront différentes selon le type du récepteur. [4]

Les récepteurs D1 sont relativement ubiquistes, sous-corticaux et corticaux ; ils sont très abondants dans le cortex préfrontal ; bien représentés dans le striatum et dans la substance noire ; mais beaucoup moins nombreux dans le système limbique. [4]

Le sous-type D1A, essentiellement striatal et cortical, est de loin le plus abondant. [4]

Le sous-type D1B (=D5) est bien représenté dans le cortex et surtout l'hippocampe. [4]

Les récepteurs D2 sont essentiellement localisés dans le striatum, mais aussi dans la substance noire, l'hypothalamus et l'hypophyse (cellules à prolactine), et faiblement dans le cortex. [4]

Les récepteurs D3 sont principalement limbiques (hippocampe, noyau accumbens, amygdale), les D4 sont essentiellement corticaux et amygdaliens. [4]

Les fonctions des récepteurs dopaminergiques D2 sont les plus connues, car ces récepteurs sont les sites primaires de liaison pour presque tous les agents antipsychotiques, ainsi que pour les agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. [2]

Il existe également un autorécepteur D2 (présynaptique) qui régule la libération de dopamine. Ces récepteurs présynaptiques stimulent la libération de dopamine quand ils ne sont pas occupés par celle-ci ; ou inhibent sa libération quand elle s'accumule dans la synapse et stimule les autorécepteurs. [2]

Ces autorécepteurs sont localisés soit sur les boutons synaptiques ou, à l'autre extrémité du neurone, dans l'aire somatodendritique (au niveau de son soma et de ses dendrites). [2]

B. Les circuits dopaminergiques et leurs implications dans la schizophrénie

1. Les voies dopaminergiques cruciales

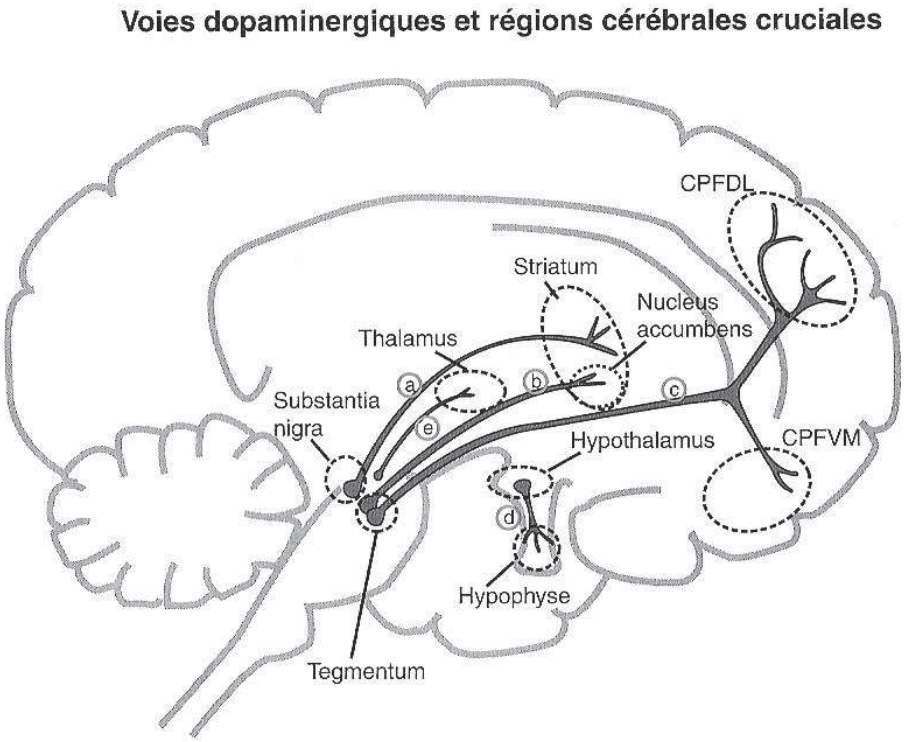
Les voies dopaminergiques cérébrales :

- Voie nigrostriée s'étend de la substantia nigra aux ganglions de la base ou au striatum, elle appartient au système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité.

- Voie mésolimbique envoie ses projections de l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale vers le nucleus accumbens : structure impliquée dans la perception du plaisir, l'euphorie induite par les drogues, le délire et les hallucinations de la psychose.
- Voie mésocorticale liée à la voie mésolimbique. Ses projections sont également issues de l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale, mais sont dirigées vers des zones du cortex préfrontal où elles pourraient jouer un rôle dans la production des symptômes cognitifs (cortex préfrontal dorsolatéral) et affectifs (cortex préfrontal ventromédian) de la schizophrénie. Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie mésocorticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels.
- Voie tubéro-infundibulaire envoie ses projections de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure et contrôle la sécrétion de prolactine.

[2] [8]

Figure 2 : Les voies dopaminergiques cérébrales



2. Hypothèses dopaminergiques de la schizophrénie

A ce jour plusieurs hypothèses ont été soulevées pour tenter d'expliquer la schizophrénie. Il existe une hypothèse génétique, une hypothèse neurodéveloppementale, une hypothèse glutamatergique et enfin une hypothèse dopaminergique. Cette dernière serait la plus probable pour expliquer ce trouble d'après les différentes études et observations, c'est pourquoi elle sera la seule à être développée dans notre exposé. [2]

a) *Voie mésolimbique et hypothèse dopaminergique des symptômes positifs de la schizophrénie*

Les situations ou les substances qui augmentent la transmission dopaminergique aggravent le délire et les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent ces symptômes chez les sujets sains ; tandis que celles qui diminuent les taux de dopamine réduisent ou suppriment ces symptômes. Par exemple, l'amphétamine ou la cocaïne accroissent la concentration synaptique de dopamine et, après des prises répétées peuvent induire une psychose paranoïde; non différenciable des symptômes positifs de la schizophrénie. [2] [8]

Tous les médicaments efficaces sur les symptômes positifs sont des bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D2. [2]

Ces observations ont conduit à l' « hypothèse dopaminergique mésolimbique des symptômes psychotiques positifs » mettant en exergue une hyperactivité spécifique de cette voie. [2]

Cette hyperactivité expliquerait théoriquement l'ensemble des symptômes psychotiques positifs et jouerait également un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie (surtout chez les patients avec un déficit de la maîtrise de l'impulsivité). [2]

b) *Voies dopaminergiques mésocorticales et hypothèse dopaminergique mésocorticale des symptômes cognitifs, négatifs et affectifs de la schizophrénie*

Les symptômes cognitifs de la schizophrénie et certains symptômes négatifs seraient liés à un déficit en dopamine au niveau des aires de projection mésocorticales vers le cortex préfrontal dorsolatéral, tandis que les symptômes affectifs et d'autres symptômes négatifs seraient dus à un déficit en dopamine dans les projections mésocorticales vers le cortex préfrontal ventromédian. [2] [8]

Donc, les symptômes cognitifs, négatifs et affectifs de la schizophrénie seraient expliqués par une hypoactivité dopaminergique des projections mésocorticales vers le cortex préfrontal. [2]

Les antipsychotiques de première génération pourraient aggraver cet hypofonctionnement, qui serait impliqué dans la genèse de symptômes négatifs, de déficits attentionnels et exécutifs qualifiés alors de « secondaires ». [2] [8]

En théorie, l'augmentation de la transmission dopaminergique de la voie mésocorticale devrait améliorer ces symptômes ; cependant, un excès de dopamine existerait déjà dans la voie mésolimbique (la voie mésorticale est en relation avec la voie mésolimbique). Toute augmentation de la transmission dopaminergique au niveau de cette voie devrait alors aggraver les symptômes positifs. Le but de la thérapie serait d'augmenter la transmission dopaminergique dans la voie mésocorticale et de diminuer celle de la voie mésolimbique. Ces deux voies cérébrales étant en relation, comment parvenir à cet objectif ? [2]

c) *Voies dopaminergiques mésolimbiques, récompense et symptômes négatifs*

Certains neurones dopaminergiques mésolimbiques seraient hyperactifs, provoquant des symptômes positifs, tandis que d'autres neurones seraient hypoactifs, entraînant des symptômes négatifs et un dysfonctionnement des mécanismes de récompense. [2]

Les dysfonctionnements de la voie dopaminergique mésolimbique ne seraient pas seulement le site potentiel des symptômes positifs de psychose, mais aussi probablement le site du système de récompense ou du centre de plaisir du cerveau. [2]

Les symptômes d'un patient schizophrène qui n'a plus de motivation ni d'intérêts, qui présente une anhédonie (une absence de plaisir), pourraient être en rapport avec un déficit fonctionnel des voies dopaminergiques mésolimbiques, et pas seulement des voies dopaminergiques mésocorticales. [2]

Cette idée est confortée par l'observation de patients traités par antipsychotiques de première génération, qui peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes négatifs et un état de « neuroleptisation » semblable aux symptômes négatifs de la schizophrénie. Comme le cortex préfrontal n'a pas une densité élevée de récepteurs D2, on peut déduire que cet état résulterait d'un déficit du système dopaminergique mésolimbique qui entraînerait une altération des mécanismes de récompense se traduisant par des comportements cités ci-dessus. [2]

d) *Voie dopaminergique nigrostriée*

Elle envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans la substantia nigra du tronc cérébral vers les ganglions de la base et le striatum. Cette voie fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité.

Un déficit dopaminergique à ce niveau provoque des troubles moteurs, comme la maladie de Parkinson, caractérisés par une rigidité, une akinésie[5] ou une bradykinésie[6] ainsi qu'un tremblement.

Un déficit en dopamine dans les ganglions de la base induit une akathisie[7] et une dystonie[8]. Ces troubles moteurs peuvent être reproduits avec des substances qui bloquent les récepteurs D2.

L'hyperactivité dopaminergique au niveau de la voie nigrostriée provoquerait des mouvements hyperkinétiques, comme la chorée, les dyskinésies et les tics. Le blocage

[5] Absence de mouvements.
[6] Ralentissement moteur.
[7] Impossibilité de rester immobile.
[8] Mouvements de torsion, en particulier de la face et du cou.

chronique des récepteurs D2 au niveau de cette voie serait responsable des mouvements hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques.

On pense que la voie dopaminergique nigrostriée est relativement intacte chez les schizophrènes non traités.

[2]

e) *Voie dopaminergique tubéro-infundibulaire*

A l'état normal, ces neurones dopaminergiques sont actifs et inhibent la libération de prolactine. Si le fonctionnement des neurones tubéro-infundibulaires est interrompu par une lésion ou un médicament, le taux de prolactine augmente, avec pour conséquences une gynécomastie[9], une galactorrhée[10], une aménorrhée[11] et des troubles sexuels.

Ces symptômes peuvent apparaître au cours d'un traitement antipsychotique par blocage des récepteurs D2.

[2]

[9] Développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.
[10] Sécrétion de lait.
[11] Arrêt de l'ovulation et des cycles menstruels.

Partie 2 : Les antipsychotiques, de la première à la deuxième génération.

I. Généralités

A. Historique

L'essor des antipsychotiques à partir des années 50, a permis de s'affranchir de la camisole physique utilisée pour contenir des grands états d'agitation. La condition des malades mentaux a été radicalement modifiée depuis, leurs symptômes étant atténués permettant un dialogue soignant-soigné. [4]

En 1950, le chimiste Paul Charpentier synthétise la chlorpromazine ; elle sera étudiée pharmacologiquement par S.Courvoisier et L.Julou. Puis, les Pr.J.Delay et P.Deniker la caractérise à l'hôpital Saint Anne à Paris. La chlorpromazine était utilisée pour les états d'agitation, et les syndromes délirants, en particulier dans la schizophrénie. Administré en monothérapie ce médicament réduisait l'ensemble des symptômes psychotiques : une atténuation des troubles du comportement, une diminution de l'agressivité et une disparition de la symptomatologie délirante. [4] [9] [8] [10]

En 1952, A.Carlsson établissaitt le rôle neuromédiateur de la dopamine.

De 1952 jusqu'aux années 1970, la classe des antipsychotiques s'est développée avec la mise à disposition de diverses molécules, en particulier l'halopéridol en 1957. En 1957, Delay et Deniker définissaient par cinq critères les neuroleptiques (= antipsychotiques de première génération) (néologismes héléniste signifiant: « qui saisit le nerf ») : création d'un état d'indifférence psychique, réduction des états d'agitation et d'excitation, réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques, production d'effets secondaires extrapyramidaux et neurovégétatifs, et effets sous-corticaux dominants. [4] [8]

En 1962, A.Carlsson découvrait en laboratoire l'effet antagoniste de ces molécules sur les récepteurs dopaminergiques. [4] [8] [11]

La clozapine disponible dès les années 1960, a vu sa diffusion stoppée à la suite d'accidents hématologiques graves à type d'agranulocytose. Cependant, les cliniciens continuaient de l'utiliser dans les formes de schizophrénies ne répondant pas aux médications plus usuelles. J.Kane, dans les années 80, démontra l'intérêt de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques chez des patients non répondeurs, formes « résistantes » de schizophrénies.

[4] [12] [13]

Cette « re »découverte de l'efficacité de la clozapine a certainement participé à redynamiser la recherche privée pour la mise au point de nouvelles molécules : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, ziprazidone, quétiapine (ziprazidone n'étant pas disponible sur le marché français à l'heure actuelle). Les antipsychotiques de 1ère génération (= neuroleptiques) sont progressivement supplantés par les antipsychotiques de 2e génération (=neuroleptiques de 2e génération = antipsychotiques atypiques = antipsychotiques non neuroleptiques c'est-à-dire ne répondant pas aux critères de Delay et Deniker) en raison de leur meilleure tolérance du point de vue neurologique. Les effets secondaires ne sont plus de type extrapyramidaux mais métaboliques augmentant les risques cardiovasculaires. [4]

Il faut savoir qu'il existe de fortes variations interindividuelles dans la réponse aux antipsychotiques. Toutes ces molécules ont en commun d'agir sur les récepteurs dopaminergiques mais les effets neurobiologiques et pharmacodynamiques sont très divers. [4]

B. Effets thérapeutiques et indications des antipsychotiques

1. Effets thérapeutiques

a) *Effet sédatif initial*

L'effet sédatif se définit comme la capacité d'un médicament à réduire la tension nerveuse, l'angoisse ou plus généralement une activité mentale excessive. Cet effet est le plus souvent souhaité face à un état d'agitation délirant, un état d'agressivité. L'effet sédatif est lié au

blocage des récepteurs histaminergiques H1 sans blocage des récepteurs dopaminergiques. Cet effet survient dans l'heure qui suit la prise. [1] [8] [13] [14] [15] [16]

b) *Effet antipsychotique (ou « antiproductif »)*

On observe une diminution des symptômes délirants et hallucinatoires, après un délai de quelques jours à quelques semaines de traitement pour que cet effet soit significatif. C'est l'effet le plus spécifique de ces médicaments. [8] [13] [14] [15] [16]

c) *Effet désinhibiteur (ou « antidéficitaire »)*

Cet effet ne surviendrait, seulement qu'avec certains antipsychotiques, à une posologie plus faible que l'effet précédent. Il représente en fait une efficacité sur un ensemble de symptômes de type déficitaire : indifférence, perte de l'initiative et du contact, pauvreté des expressions, akinésie, c'est-à-dire une amélioration de la passivité et de l'apragmatisme du schizophrène (incapacité à entreprendre des actions). [8] [13] [14] [15] [16]

d) *Action antiémétique*

Cette action résulte du blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de l'area postrema. [14] [15] [16]

e) *Tableau récapitulatif*

Tableau 1 : Les effets des antipsychotiques [14][16]

EFFETS	CONSEQUENCES
Sédatif	Indifférence psychomotrice, avec relative conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles.
Antipsychotique	Diminution des manifestations hallucinatoires et délirantes.
Désinhibiteur	Amélioration de la passivité et de l'apragmatisme du schizophrène, avec reprise des activités et des initiatives. Restauration de la communication mais avec réactivation de l'anxiété et tendances suicidaires avec risque de passage à l'acte.
Extrapyramidaux	Akinésie, hypertonie, tremblements (reproduisant les conséquences de la maladie de Parkinson).
Modification de la thermorégulation	Action au niveau du noyau pré-optique médian de l'hypothalamus. Action pouvant s'inverser lors de l'apparition du « syndrome malin des neuroleptiques » dans lequel la voie de la thermolyse sera bloquée par une action anti-D2 trop importante.
Action GABAergique	Diminution du seuil épileptogène.
Antiémétique	Action au niveau de l'area postrema.

2. Indications

a) *En psychiatrie*

(1) Dans les différentes phases de la schizophrénie

[13] [14] [15] [17] [18]

- Premier épisode psychotique aigu (débuter par de faibles posologies)
- Schizophrénie chronique
- Sujet à haut risque de schizophrénie ou présentant des symptômes prodromaux : l'utilisation d'antipsychotique à faible dose est recommandée même s'il n'y a pas encore d'indication compte tenu des aspects aspécifiques de ces symptômes prodromaux. L'utilisation d'antipsychotiques est appuyée par deux arguments : la précocité du traitement permettrait d'obtenir de meilleurs résultats en terme de retentissement clinique ; tout retard de prise en charge du trouble schizophrénique accentuerait le risque de résistance aux antipsychotiques. Cependant, cette dernière indication ne fait pas l'unanimité.

(2) Dans les troubles bipolaires

[13] [14] [15] [17] [18]

En association à un thymorégulateur, l'olanzapine et la rispéridone ont leur indication dans le traitement de la phase maniaque, l'olanzapine et l'aripiprazole ont montré leur efficacité dans la prévention des rechutes maniaques.

La quétiapine, récemment mise sur le marché en France, de façon curative lors d'épisodes maniaques ou dépressifs, ou en prévention des récidives lorsque le patient à déjà répondu favorablement au traitement lors d'épisode maniaque ou dépressif. [19] [20]

Dans les délires chroniques, la psychose hallucinatoire, l'érotomanie[12], les paraphrénies[13] : les antipsychotiques sont utilisés en monothérapie.

(3) Autres indications

- Dans les épisodes dépressifs caractérisés avec éléments psychotiques : antipsychotiques associés à un antidépresseur.
- Dans les TOC (Troubles obsessionnels compulsifs) sévères : association du halopéridol (Haldol®) et des IRS (inhibiteurs de recapture de la sérotonine) ; les tics dans le cadre de la maladie de Gilles de la Tourette : tiapride (Tiapridal®) et sulpiride (Dogmatil®) sont les plus utilisés. [13] [14] [17] [18]
- Dans les troubles de la personnalité avec agressivité et impulsivité : on privilégie les antipsychotiques sédatifs, type cyamémazine. [14] [17]

b) *En médecine générale*

Dans les insomnies rebelles: antipsychotiques sédatifs à faible dose.

Dans les vomissements et hoquets durables: indication du métoclopramide (Primpéran®) et de la métopimazine (Vogalène®) antagonistes dopaminergiques, qui ne sont pas neuroleptiques car ils passent peu la barrière hémato-encéphalique.

Dans les algies intenses et rebelles : association d'analgésiques classiques avec des antipsychotiques tel que la lévomépromazine et le tiapride.

[14] [15] [17] [18]

[12] Conviction délirante que l'on est aimé par une personne.
[13] Psychose caractérisée par un délire imaginatif chronique, sans affaiblissement des fonctions mentales et intellectuelles. Un sujet souffrant de paraphrénie semble vivre dans deux mondes : le monde réel et celui de son délire, qu'il ne cesse d'enrichir de ses productions imaginaires

C. Classification

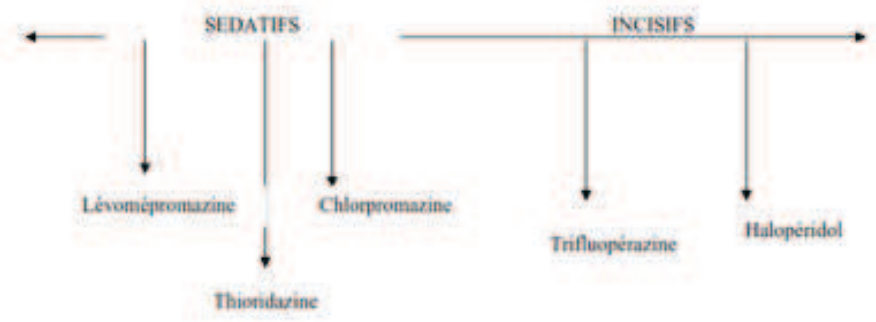
1. Classification selon l'effet clinique de la molécule

a) *Classification d'ensemble*

(1) Classification de Lambert et Revol

En 1960, Lambert et Revol ont opposé les effets sédatifs et incisifs (ou antipsychotiques) de ces médicaments. Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (en particulier l'halopéridol). Le terme « incisif » employé par Lambert signifie littéralement que ces médicaments sont capables de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire. Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres antipsychotiques de 1ère génération en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques. Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir leurs indications préférentielles ; elle fut à l'origine de la traditionnelle association d'un antipsychotique sédatif (lévomépromazine par exemple) à un antipsychotique incisif (halopéridol par exemple) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués.

Figure 3 : Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol



[8] [14] [16] [21]

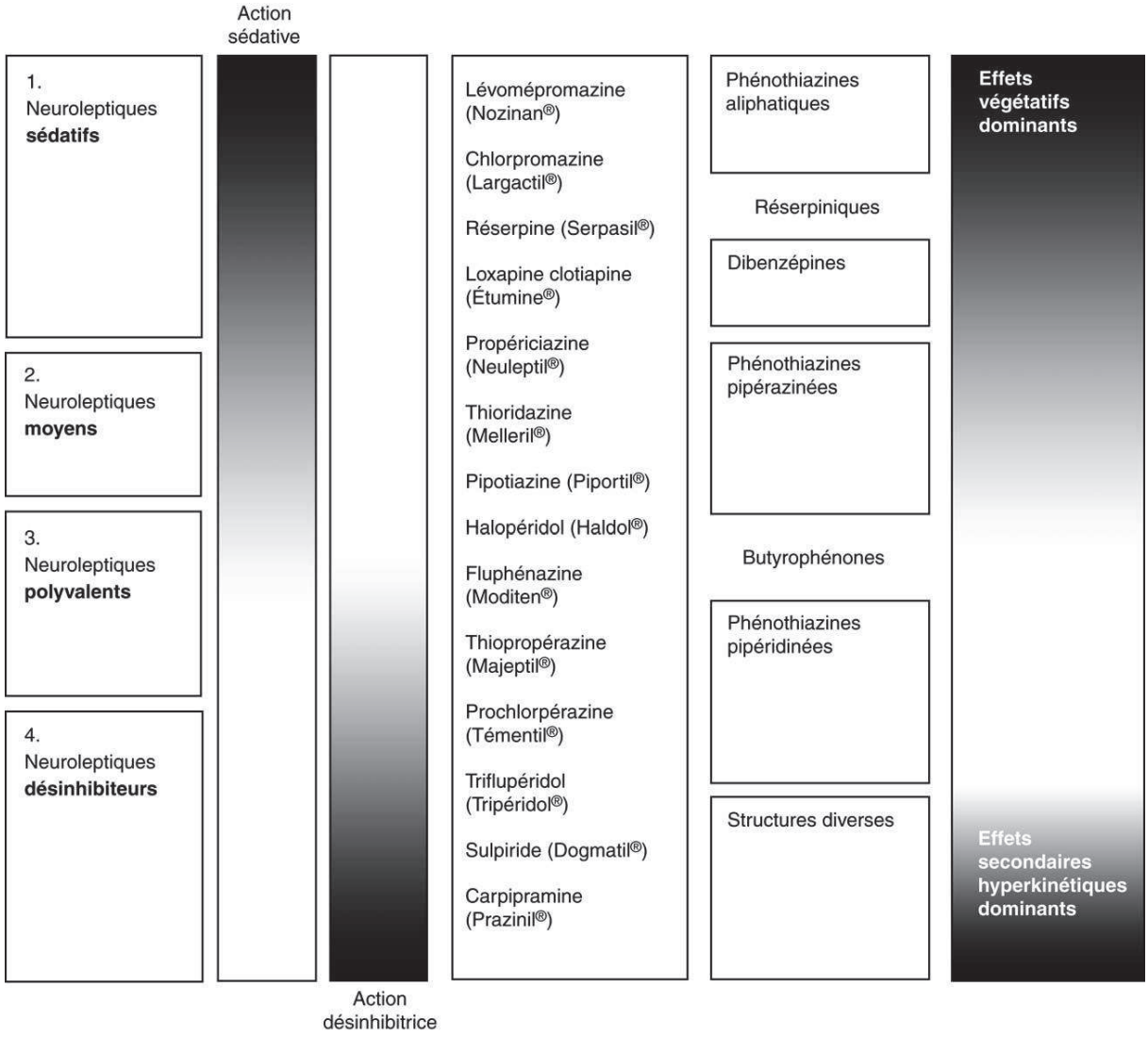
(2) Classification de Deniker et Ginestet

Deniker et Ginestet, en 1971, ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur. Cette classification distingue quatre catégories qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :

- Les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédative, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
- les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

[8] [14] [16]

Figure 4: Classification clinique des antipsychotiques de 1ère génération selon un axe vertical en quatre groupes selon Deniker et Ginestet



[8]

b) *Classifications spécifiques*

Ces classifications permettent de connaitre les actions spécifiques des molécules: le spectre thérapeutique.

(1) Classification de Delay et Deniker

En 1961, Delay et Deniker ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des antipsychotiques: sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire: hyperkinésie). [8] [22]

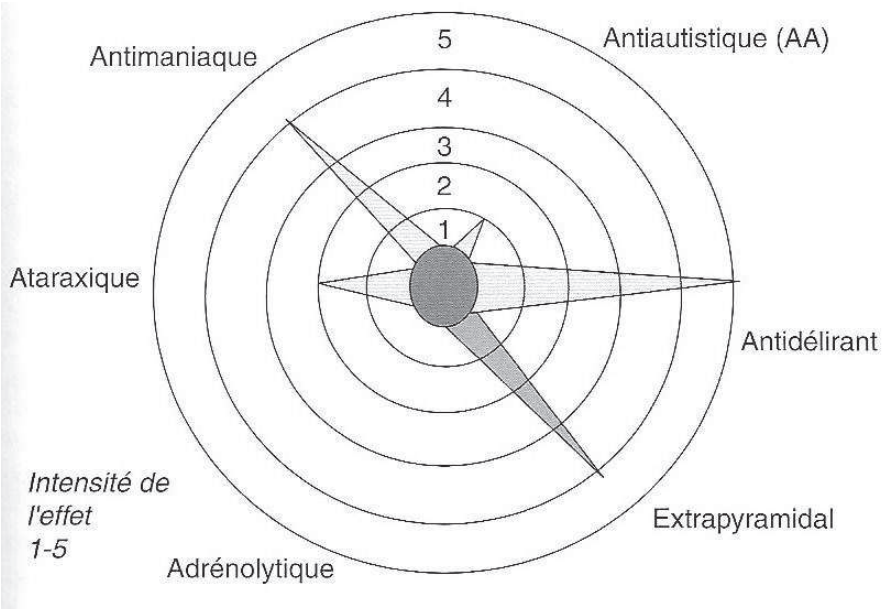
(2) Classification de Bobon

En 1972, Bobon va proposer une représentation de la physionomie des actions antipsychotiques et de leurs effets indésirables sous forme d'une étoile à six branches : l'étoile de Liège. L'action des différents antipsychotiques, à une posologie donnée, est présentée selon leurs effets sur quatre dimensions thérapeutiques : l'effet ataraxique (ou sédatif), l'effet anti maniaque, l'effet anti autistique ou anti déficitaire et l'effet délirant ; et sur deux dimensions à type d'effets indésirables : les effets adrénolytiques et les effets extrapyramidaux.

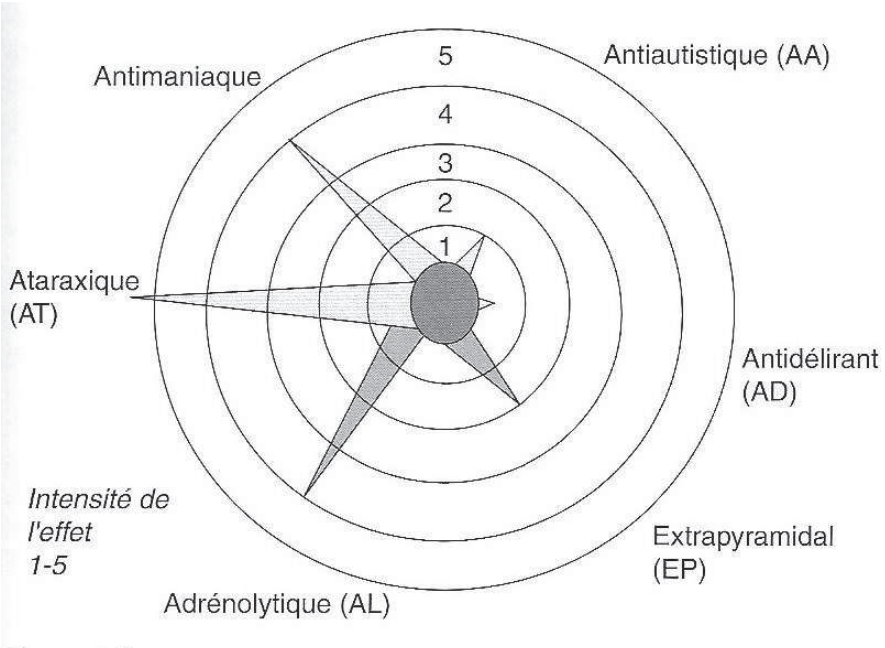
L'étoile de Liège se matérialise sous la forme d'un diagramme, la longueur des six branches correspondant à l'intensité de chaque effet (cotée de 1à 5).

[8] [16] [17] [23]

Figure 5: Etoiles de Liège selon Bobon



Etoile de Liège du Halopéridol



Etoile de Liège de la cyamémazine

Le halopéridol se distingue par un fort effet anti délirant et anti maniaque et des effets ataraxique et anti autistique proportionnellement plus faible, tandis que la cyamémazine a un faible effet anti délirant mais un fort effet ataraxique. [17]

c) *Classification portant sur la bipolarité des antipsychotiques en fonction de la posologie*

L'activité thérapeutique des antipsychotiques peut être modifiée par la dose administrée.

Petit et Colonna en 1978, distinguent donc :

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

[8] [13] [16]

d) *Classification en fonction de la puissance*

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

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

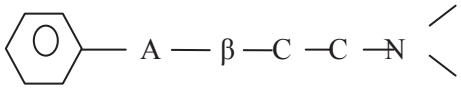
Des équivalences existent pour tous les antipsychotiques de 1ère génération.

[8] [14] [24]

2. Classification chimique

La formule des antipsychotiques ne montre pas de similitude avec la formule de la dopamine. Paul Janssen, en 1970, a mis en relief un dénominateur stuctural commun à l'ensemble des antipsychotiques. Un noyau benzénique, par l'intermédiaire d'un segment diatomique (pouvant être constitué d'atomes de carbone, oxygène, soufre ou azote), est relié à un segment dicarboné, lié lui-même à un atome d'azote comprenant deux substituants. Cette structure primaire n'acquière sa valeur de pharmacophore (structure chimique tridimensionnelle porteuse de la propriété antipsychotique) que pour autant qu'elle s'organise dans l'espace selon une conformation définie. [16]

Figure 6 : Structure commune à l'ensemble des antipsychotiques



D. Pharmacocinétique

Les antipsychotiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant la quantité d'antipsychotique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie. [8]

1. Absorption

a) *Voie intramusculaire*

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

[8] [16] [25]

b) *Voie orale*

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

[8] [16]

Selon les classes d'antipsychotiques la biodisponibilité et le pic plasmatique sont différents.

(1) Antipsychotiques de première génération

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

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

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

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

(2) Antipsychotiques de deuxième génération

- Les dibenzodiazépines et dérivés : subissent un fort effet de premier passage hépatique, de ce fait la biodisponibilité est d'environ 50 à 60% (importante variabilité inter-individuelle).

- Les benzisoxazoles : sont absorbés en 1 à 2h mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82% en raison d'un effet de premier passage hépatique.

[8] [16] [18] [25]

2. Distribution

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très variable selon les molécules mais en général très élevé (90% pour le halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine). [15] [16] [26]

Les antipsychotiques passent la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma. [15] [16]

Les antipsychotiques ont une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus lors d'administrations chroniques et être relargués progressivement. Aussi, leur affinité importante pour les récepteurs D2 leur confère une longue durée d'action. Des métabolites de chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines de patient plusieurs mois après l'arrêt du traitement. [16] [26]

3. Métabolisme et élimination

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

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

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

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

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

[2] [8] [15] [16]

II. Antipsychotiques de 1ère génération

A. Définition

Les antipsychotiques de 1ère génération sont distingués comme suit :

- Les phénothiazines (chef de file : chlorpromazine)
- Les butyrophénones (chef de file : halopéridol)
- Les thioxanthènes (chef de file : flupentixol)
- Les benzamides (chef de file : sulpiride)

[17]

Ils ont été définis par Delay et Deniker selon les cinq critères suivants : [4] [8] [17]

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

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

Le critère 5 correspond à l'action des antipsychotiques sur la formation réticulée mésencéphalique : action antidopaminergique sur les récepteurs du système limbique.

B. Classification chimique

1. Les phénothiazines

Ces molécules ont une structure tricyclique, correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1,4 avec deux cycles benzéniques.

Deux substituants se greffent sur cette structure de base :

- R1 est un reste de faible encombrement : Cl, OCH3, COCH3, CF3, CN…
- R2 est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparée par trois carbones de l'azote intranucléaire.

La chaîne azotée en R2 détermine l'affinité de la molécule pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipothiazine et thioridazine ; risques de troubles du rythme par allongement de l'espace QT avec la thioridazine) ou pipérazinée (fluphénazine). Les phénothiazines aliphatiques sont avant tout sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants (hypotension artérielle), du fait de leur action sur les récepteurs α1-adrénergiques, alors que les dérivés pipérazinés ont des effets incisifs et neurologiques puissants.
[8] [16] [25] [26]

Figure 7 : Structure chimique des phénothiazines

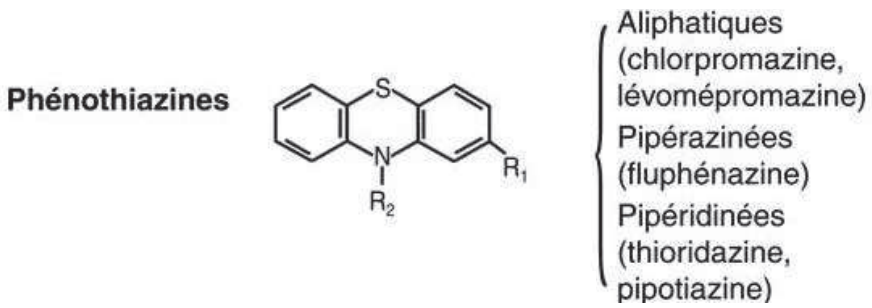


Tableau 2 : Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux

Dénomination commune internationale	Nom commerciaux
Phénothiazines aliphatiques	
Chlorpromazine Lévomépromazine Cyamémazine	Largactil® Nozinan® Tercian®
Phénothiazine pipéridinée	
Propériciazine	Neuleptil®
Phénothiazines pipérazinées	
Fluphénazine Pipotiazine	Moditen® Piportil®

[8] [14] [15] [16] [18] [26]

2. Les butyrophénones et dérivés apparentés

Les butyrophénones sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques. Certaines butyrophénones sont pipéridinées : halopéridol, dropéridol.

Les diphénylbutylpipéridines : pimozide et penfluridol (ce dernier étant un neuroleptique d'action prolongée du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

[8] [26]

Figure 8 : Structure chimique des butyrophénones

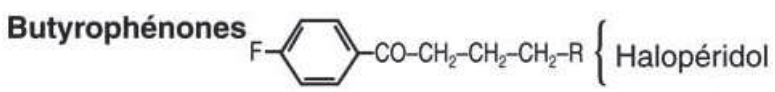


Figure 9 : Structure chimique des diphénylbutylpipéridines

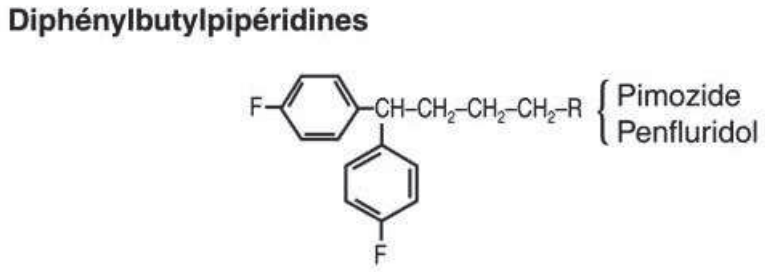


Tableau 3 : Les butyrophénones et dérivés apparentés : dénominations et noms commerciaux

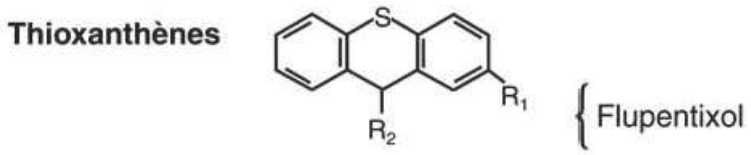
Dénomination commune internationale	Nom commerciaux
Butyrophénones pipéridinées	
Halopéridol Dropéridol Pipampérone (sédatif)	Haldol® Droleptan® Dipipéron®
Dérivés apparentés : les diphénylbutylpipéridines	
Pimozide Penfluridol	Orap® Semap®

[8] [14] [15] [16] [18] [26]

3. Les thioxanthènes et dibenzoxazépines

Les thioxanthènes sont dérivés des phénothiazines. Leur structure est tricyclique mais l'atome d'azote du noyau est remplacé par un atome de carbone. Les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopenthixol. [8] [15] [18] [26]

Figure 10 : Structure chimique des thioxanthènes



D'autres structures proches des phénothiazines ont étés synthétisées : les dibenzoxazépines.

Figure 11 : Structure chimique des dibenzoxazépines

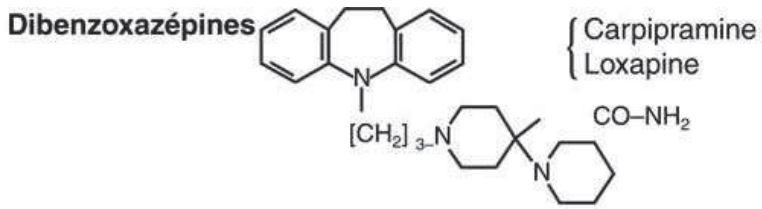


Tableau 4 : Les thioxanthènes et les dibenzoxazépines : dénominations et noms commercaux

Dénomination commune internationale	Nom commerciaux
Thioxanthènes pipéridinées	
Flupentixol Zuclopenthixol	Fluanxol® Clopixol®
Dibenzoxazépines	
Loxapine Carpipramine	Loxapac® Prazinil®

[8] [14] [15] [18] [26]

La loxapine fait partie des antipsychotiques de 1ère génération de part sa structure, mais est considéré, de par ses effets indésirables modérés comme un antipsychotique de 2ème génération.

4. Les benzamides substitués

Les benzamides sont dérivés du métoclopramide et possèdent une structure à part : un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentant en ortho un groupe méthoxy.

Leurs effets sont prévalents sur la voie dopaminergique méso-limbique et dépendent des doses utilisées : ils seraient désinhibiteurs (amisulpride et sulpiride qui a également des effets antiémétisants) à faibles doses et anti productifs (amisulpride et sultopride) ou sédatifs (sultopride et tiapride) à fortes doses. L'amisulpride aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles.

[8] [16] [18]

Tout comme la loxapine, l'amisulpride fait parti des antipsychotiques de 1ère génération de part sa structure mais est considéré de par ses effets indésirables modérés comme un antipsychotique de 2ème génération.

Figure 12 : Structure chimique des benzamides

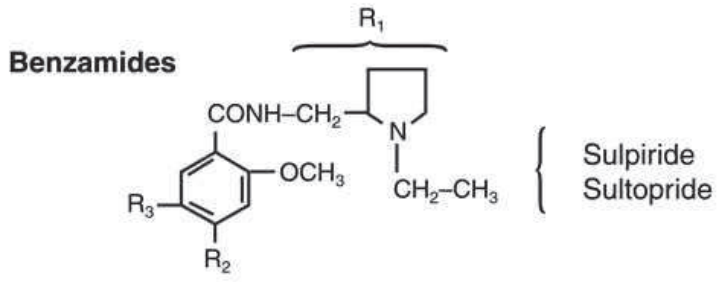


Tableau 5 : Les benzamides : dénominations et noms commerciaux

Dénomination commune internationale	Nom commerciaux
Benzamides substitués	
Sulpiride	Dogmatil®, Synédil®
Sultopride	Barnétil®
Amisulpride	Solian®
Tiapride	Tiapridal®

[8] [14] [15] [16] [18]

C. Mécanisme d'action

1. Sur les différentes voies dopaminergiques

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

- La voie mésolimbique
- La voie mésocorticale
- La voie nigrostriée
- La voie tubéro-infundibulaire

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

[2] [8] [26]

2. Sur les systèmes non dopaminergiques

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

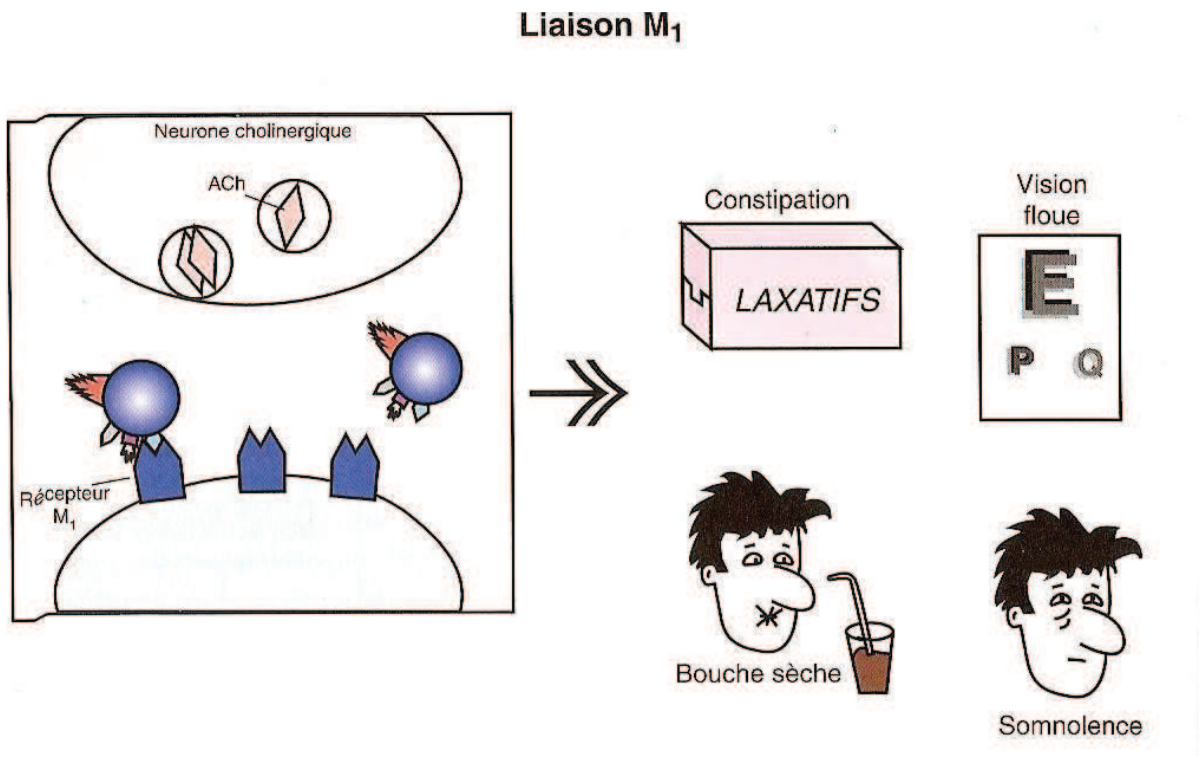
a) *Récepteurs cholinergiques*

La capacité de bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques (M1, M3) s'exerce au niveau périphérique à l'origine d'effets indésirables tels que la bouche sèche, des troubles de l'accommodation, la constipation et une rétention urinaire ; mais aussi au niveau central à l'origine de troubles de l'attention (cause d'une amnésie antérograde) voire une sédation. Les

différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliqueraient les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les antipsychotiques. Ce sont les antipsychotiques de 1ère génération les moins anticholinergiques qui ont le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de syndromes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés anticholinergiques les plus puissantes. [2] [8] [15]

Par ailleurs, les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Cela explique que les phénothiazines, telle que la lévomépromazine utilisée en tant qu'antipsychotique sédatif, n'entraînent pas d'effets extrapyramidaux et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques. [8]

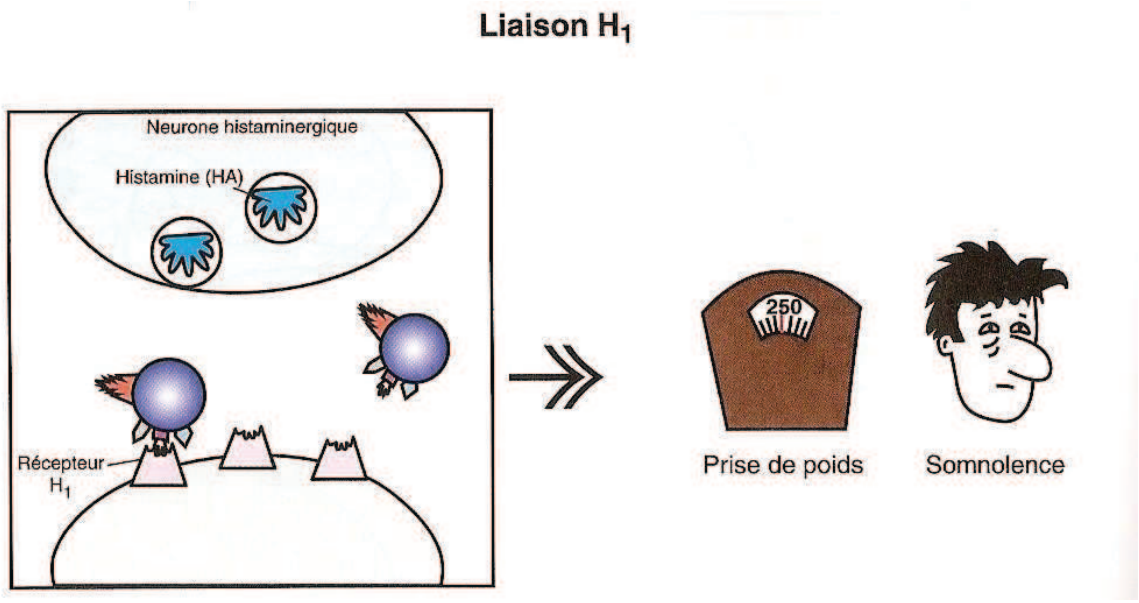
Figure 13 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1 [2]



b) *Récepteurs histaminergiques H1*

Le blocage des récepteurs histaminergiques H1 entraîne une prise de poids par augmentation de l'appétit, une somnolence et une baisse de la vigilance. On recherche ce dernier effet lors d'épisodes psychotiques aigus, qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation. [2] [8] [15]

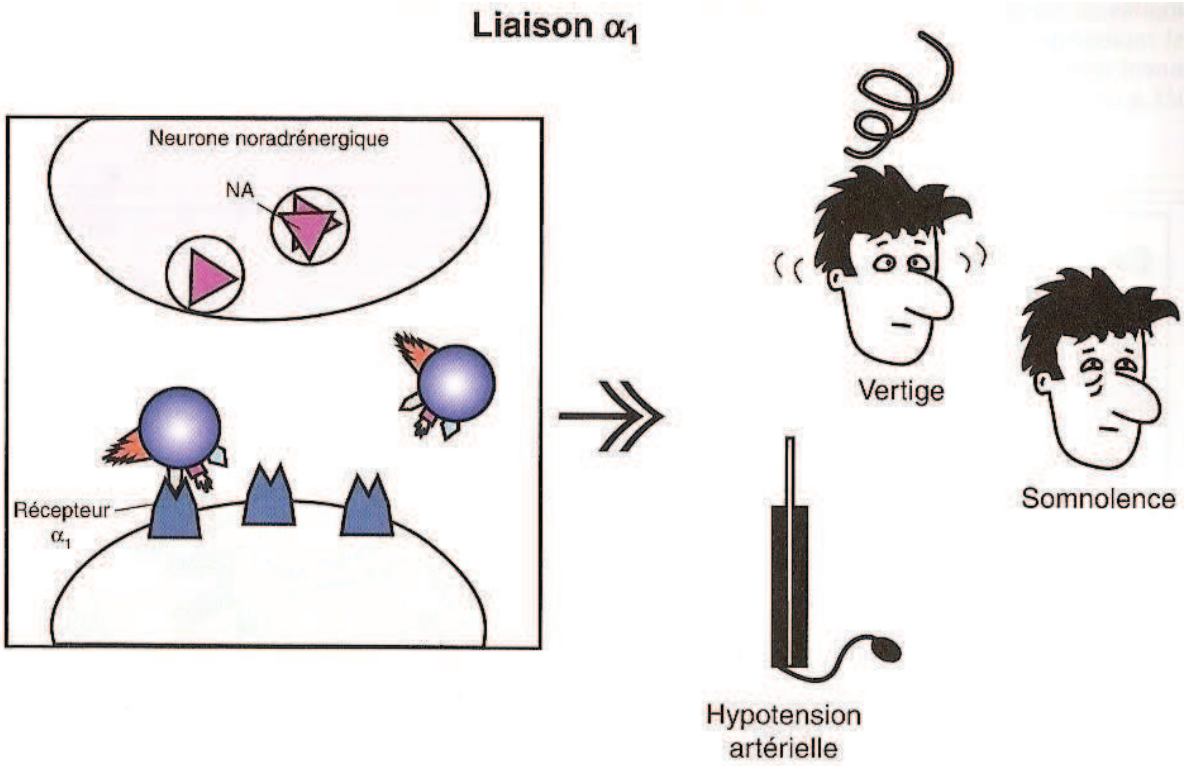
Figure 14 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs histaminergiques H1 [2]



c) *Récepteurs adrénergiques α1*

Le blocage des récepteurs α1 est responsable d'effets indésirables cardiovasculaires de type hypotension orthostatique, vertiges et somnolence ou encore des troubles sexuels tels que troubles de l'érection ou de l'éjaculation. [2] [8] [15]

Figure 15 : Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs adrénergiques α1 [2]



d) ***Récepteurs sérotoninergiques***

Les antipsychotiques de 1ère génération se lient faiblement aux récepteurs 5-HT2. Le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 sur celui des récepteurs D2, selon Meltzer en 1989, est inférieur à 1 (faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 et fort taux d'occupation des récepteurs D2). [8] [26]

La chlorpromazine et la thioridazine sont ceux qui ont le plus fort taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 parmi les antipsychotiques de 1ère génération. [8] [26]

D. Effets indésirables

1. Effets indésirables psychiques

- Sédation par blocage des récepteurs histaminergiques H1 et adrénergiques α1 ;
- Indifférence affective et état dépressif par blocage des récepteurs D2 de la voie méso-limbique et méso-corticale ;
- Réactivation anxieuse ;
- Plus rarement, syndrome confusionnel (favorisé par les anticholinergiques)

[2] [15] [26] [27]

2. Effets indésirables neurologiques : effets extrapyramidaux

a) *Les incidents précoces*

<u>Les dystonies aiguës =dyskinésies aiguës</u>

Les dystonies surviennent dans les 36 premières heures, elles sont plus fréquentes chez les hommes jeunes. Les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones sont souvent incriminées. [16] [28]

Elles sont dues à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. L'utilisation d'antipsychotiques entraine la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire. [2] [13]

Les symptômes de la dystonie aiguë sont : trismus[14], protraction[15] de la langue, troubles de la déglutition, mouvements de rotation axiale, plafonnement du regard, hyper-extension du cou, spasmes des membres. [14] [27] [28]

Les signes cliniques sont caractéristiques et angoissants pour le malade et son entourage ; ce qui peut être la cause d'un arrêt du traitement. [16]

La prévention systématique des dyskinésies aiguës par l'administration per os d'un correcteur anticholinergique n'est plus recommandée avec les antipsychotiques de première génération, du fait des effets indésirables des correcteurs. [13] [14] [29]

Syndrome pseudo parkinsonien = syndrome akinéto-hypertonique

Il est caractérisé par une hypertonie, une akinésie[16] d'intensité variable, une hyper sialorrhée, un ralentissement moteur, une perte des mouvements automatiques associés à la marche (balancement des bras), une hypertonie musculaire de repos cédant par à-coups (syndrome de la roue dentée), un tremblement. [13] [15] [16] [28]

La prévalence est de 10% avec les phénothiazines aliphatiques et de 30% avec l'halopéridol. [13]

Il apparaît au bout de quelques jours ou semaines et tend à s'effacer au fils des mois. [15]

L'apparition des symptômes extrapyramidaux est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80% au niveau du striatum. [13]

Les dyskinésies aiguës et le syndrome extrapyramidal pourront être corrigés par l'administration curative de correcteurs anticholinergiques. L'effet inhibiteur dopaminergique des antipsychotiques produit une hyperactivité des neurones cholinergiques post synaptiques, nécessitant d'être atténué par des correcteurs anticholinergiques. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé, cardiopathies décompensées et de troubles urétro-prostatiques. Leurs effets indésirables sont de nature atropinique : sécheresse buccale, flou visuel, rétention urinaire, constipation. [13] [14] [16] [17] [28]

[14] Contracture des muscles masticateurs rendant difficile l'ouverture de la bouche
[15] Extension en avant d'un organe
[16] Rareté et lenteur des mouvements

Tableau 6 : Les correcteurs anticholinergiques

Dénomination commune internationale	**Nom commercial**	**Formes galéniques**	**Posologies**	**Remarques**
Tropatépine	Lepticur®	Cp. 10mg Amp. 10mg	5 à 30 mg/jour en 2 à 3 prises	Effets atropiniques marqués et sédation. Associer la tropatépine à de la vitamine E (100mg/jour) si dyskinésies tardives. Arrêt progressif car risque de rebond des symptômes extrapyramidaux.
	Lepticur Park®5mg	Cp. 5mg	5 à 30 mg/jour en IM	
Bipéridène	Akineton®	Cp. 4mg à libération prolongée	4 à 8 mg/jour en 1 prise le matin	Risque confusionnel
Trihexyphénidyle	Artane®	Cp. 2mg et 5mg Gouttes à 0,1ml/gtte Amp. 10mg	4 à 15 mg/jour 5 à 30mg/jour en IM	Effets atropiniques marqués Effets stimulants
	Parkinane LP®	Gél. 2mg et 5mg	2 à 10 mg/jour en 1 seule prise	

[15] [16] [17] [18]

Akathisie

L'akathisie se traduit par l'incapacité de garder une position, avec une impatience motrice dans les membres inférieurs et une sensation d'inconfort. Une forme plus sévère peut être observée appelée tasikinésie, dont les symptômes sont une déambulation et un piétinement forcé ou une impossibilité de rester assis. [13] [14] [16] [28]

L'akathisie peut être prise en charge de différentes manières :

- Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. [13] [14]
- Diminuer la posologie ou changer d'antipsychotique. [13] [14]
- Le traitement de référence est constitué par le propranolol (Avlocardyl®): β bloquant non cardiosélectif, utilisé à la dose de 40 mg à 120 mg par jour et le métoprolol (Lopressor®, Seloken®) : autre β bloquant non cardiosélectif. Cette agitation semble être le résultat d'un déséquilibre entre le système dopaminergique et les récepteurs β2 adrénergiques. [13] [28] [30] [31]
  L'amélioration de l'akathisie sous propranolol réside dans le blocage des récepteurs β2. [18] [30]

  Il sera nécessaire de vérifier qu'il n'y a pas de contre-indication à sa prescription : asthme, insuffisance cardiaque, phénomène de Raynaud, bradycardie…[13] [17] [14] [18]

- En deuxième intention, les benzodiazépines pourront être utilisée telle que le clonazépam (Rivotril®) à la posologie de 1 à 3mg par jour selon la réponse clinique. L'arrêt devra être progressif en raison d'un syndrome de sevrage et du risque d'effet rebond. [13] [14] [17]

- Enfin, la miansérine (Athymil®) : antidépresseur tétracyclique à la posologie de 30 à 60mg/jour. Il sera nécessaire d'effectuer un hémogramme avant le traitement, ce médicament pouvant induire des agranulocytoses. [13] [14] [17] [18]

b) *Les incidents tardifs*

Les dyskinésies tardives

Le blocage chronique des récepteurs D2 de la voie nigrostriée finit par donner des troubles moteurs hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives, caractérisées par des mouvements anormaux, incontrôlables, répétitifs de la face et de la langue, à type de mâchonnements constants, protrusion de la langue et grimaces faciales, ainsi que par des mouvements rapides et brusques des membres pouvant être saccadés ou choréiformes (comme une danse). Il y aurait une hypersensibilisation, c'est-à-dire une augmentation du nombre de récepteurs D2, au niveau du striatum, traduction peut-être d'une tentative vaine des neurones de surmonter leur blocage induit par les antipsychotiques. [2] [13]

Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou intermittentes, diminuent au repos et pendant le sommeil, lors de tout geste volontaire. [13] [16]

Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement antipsychotique d'une durée d'au moins trois mois ou seulement d'un mois chez la personne âgée, selon le DSM-IV texte revisité (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu. [5] [13] [14]

Le risque augmente progressivement au cours des 5 premières années de traitement, après quoi il se stabilise. [13] [14]

Environ 5% des patients recevant un antipsychotique de première génération de façon prolongée, développent des dyskinésies tardives. [2]

La survenue de symptômes extrapyramidaux précoces (syndrome parkinsonien, akathisie) pourrait être associée à l'apparition ultérieure de dyskinésies tardives. [13]

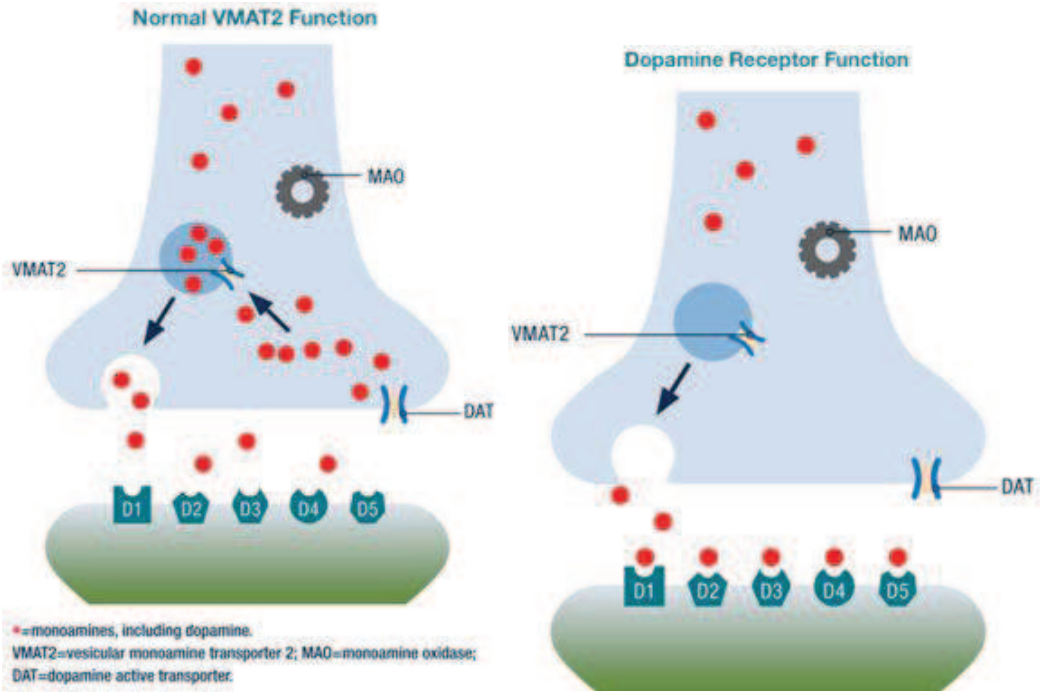
La stratégie thérapeutique consiste en un arrêt progressif du traitement par l'antipsychotique de 1ère génération et/ou son remplacement par un atypique moins pourvoyeur de cet effet indésirable, afin de lever le blocage des récepteurs D2. Si cela est effectué suffisamment tôt, les dyskinésies tardives peuvent régresser. Cette réversibilité est théoriquement due à une « remise à zéro » des récepteurs D2 par une diminution appropriée de leur nombre ou de leur sensibilité au niveau de la voie nigrostriée, une fois que les antipsychotiques sont arrêtés. Toutefois, à l'issue d'un traitement au long cours, les récepteurs D2 ne peuvent plus revenir à

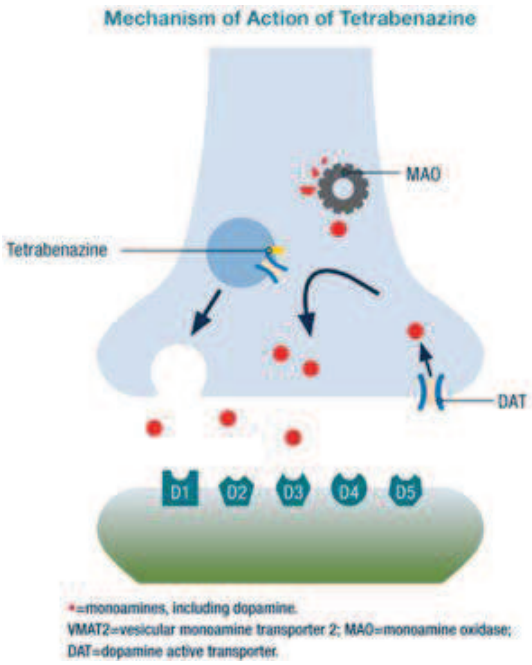
leur état antérieur, même après l'arrêt des antipsychotiques. Les dyskinésies tardives irréversibles se développent alors et persistent. [2] [16]

Une autre stratégie thérapeutique peut être utilisée lorsque le traitement antipsychotique ne peut être interrompu : il s'agit d'administrer de la tétrabénazine (Xenazine®). Ce médicament entraîne une déplétion en dopamine et autres monoamines au niveau du système nerveux central, en bloquant de façon réversible le transporteur des monoamines présent sur les vésicules synaptiques. La tétrabénazine est un inhibiteur sélectif du transport des monoamines dans les vésicules neuronales présynaptiques, par liaison réversible et de courte durée avec la protéine VMAT (vesicular monoamine transporters). Son affinité est beaucoup plus importante pour VMAT 2, principalement dans le système nerveux central, à l'inverse de VMAT 1. Ceci explique la réduction des mouvements anormaux hyperkinétiques.

La posologie utilisée est de 25mg 2 à 3 fois/jour. [17] [18]

Figure 16 : Action de la tétrabénazine sur le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT





[32]

Syndrome du lapin (*rabbit syndrom*)

Caractérisé par un tremblement fin et rapide de la région labiale et péri-orale. Ce syndrome peut répondre au traitement antiparkinsonien. [13] [28]

3. Effets neurovégétatifs

a) *Effets adrénolytiques*

Au niveau du système sympathique, les récepteurs adrénergiques α1 sont essentiellement post synaptiques. [2] [33]

Le blocage des récepteurs α1 post synaptiques par les antipsychotiques, provoque une baisse des résistances vasculaires périphériques et donc une hypotension artérielle avec renforcement orthostatique observé lors du passage à la position debout. [28] [33]

Ceci impose une surveillance de la pression artérielle, principalement en début de traitement, car l'hypotension s'atténue souvent en deux à trois semaines. [28]

En cas de persistance, l'hypotension orthostatique peut être prise en charge par l'administration de midodrine (Gutron®) qui est un α-adrénergique périphérique, sympathomimétique (il entraîne une vasoconstriction veineuse puis artérielle). La midodrine se prescrit en complément de mesures générales : précautions au lever, bas de contention, éviter la prise le soir. La surveillance du traitement permettra d'adapter la posologie et d'éviter l'hypertension en position couchée. [17] [18]

En deuxième intention, la prise en charge se fera par de l'heptaminol (Heptamyl®). Ce produit élève la pression artérielle mais corrige peu les fluctuations orthostatiques. [15] [18] [28]

Aussi, le blocage α-adrénergique au niveau du sphincter vésical facilite l'évacuation vésicale par vasodilation urétrale et relaxation du col vésical (ceci est mis à profit dans les pathologies prostatiques). Cependant, cette relaxation vésicale expose au risque d'éjaculation rétrograde. [8] [15] [16] [33]

La somnolence est aussi induite par le blocage des récepteurs α1 en plus du blocage des récepteurs histaminergiques H1. [33]

b) *Effets anticholinergiques*

Le neurone dopaminergique établi des connexions post-synaptiques avec les dendrites d'un neurone cholinergique. La dopamine supprime normalement l'activité cholinergique (acétylcholine n'est plus libérée). Dans le cas où le récepteur dopaminergique est bloqué par l'antipsychotique, la dopamine n'inhibe plus l'activité cholinergique et celle-ci augmente. Le neurone cholinergique libère de façon accrue de l'acétylcholine. C'est alors que surviendront les symptômes extrapyramidaux. [2]

On observe donc une mise en jeu du système parasympathique : effet parasympatholytique (pΣ-) expliquant les effets indésirables :

- Bouche sèche par diminution des sécrétions salivaires provoquant des troubles de la déglutition principalement, et pouvant être à l'origine d'infections du parodonte ;
- Mydriase et paralysie de l'accommodation par blocage du sphincter lisse, normalement innervé par le parasympathique, entraînant photophobie et augmentation de la pression oculaire (contre-indiqué en cas de glaucome) ;

- Au niveau des fibres lisses de la vessie, inhibition de la contraction du détrusor ce qui pourra être la cause d'un trouble de la vidange vésicale voire d'une rétention urinaire (vigilance en cas d'obstacle prostatique) ;
- Inhibition des sécrétions et du péristaltisme intestinal, ce qui pourra être la cause d'une constipation ;
- Suppression du tonus cardio-modérateur parasympathique, ce qui engendre une libération du tonus cardio-accélérateur sympathique et donc une tachycardie ;
- Réduction de la sudation avec perturbation des mécanismes thermorégulateurs.

[[1]] [[2]] [[34]]

L'hyposialie pourra être corrigée par de l'Anétholtrithione (Sulfarlem S25® ou Sulfarlem® 12,5mg) qui est un cholérétique soufré, à raison de 25 mg 3 fois par jour, ou encore la mastication de chewing-gum sans sucre qui stimulera la sécrétion salivaire. Une bonne hygiène bucco-dentaire sera recommandée car le risque d'infection du parodonte est majoré par l'hyposialie. [[14]] [[15]] [[16]] [[18]]

Concernant la constipation, des règles hygiéno-diététiques seront favorisées dans un premier temps, à savoir enrichir l'alimentation en fibres et en son, avoir une hydratation suffisante. En seconde intention, les mucilages ou les laxatifs osmotiques pourront être utilisés afin d'hydrater le bol fécal. Les laxatifs irritants seront proscrits. [[14]] [[15]] [[16]]

4. Effets neuroendocriniens

a) *Hyperprolactinémie*

La dopamine inhibe la libération de prolactine par les cellules galactophores de l'hypophyse quand elle se fixe sur les récepteurs D2. Lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un antipsychotique de première génération, la dopamine ne peut plus jouer sont rôle de PIF (Prolactin Inhibitin Factor) ce qui entraîne l'augmentation du taux de prolactine. [[2]] [[13]]

Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement et du type d'antipsychotique. [[13]]

Les effets de la prolactine :

Troubles menstruels

L'hypothalamus sécrète une hormone : la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) de façon pulsatile. Cette sécrétion de GnRH conditionne la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

Une sécrétion trop importante de prolactine inhibe la libération pulsatile de GnRH, ce qui retentit sur la sécrétion de LH et FSH perturbant ainsi le cycle menstruel, empêchant la croissance folliculaire et aboutissant à l'anovulation. La sécrétion d'œstrogène est aussi affectée par le même mécanisme, supprimant leur rôle protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose et le système cardiovasculaire. [13] [18] [35]

Effets sur la testostérone

Le mécanisme est identique à celui retrouvé chez la femme. La LH, stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig, la FSH et la testostérone régulent l'action des androgènes sur le tractus génital masculin. L'hyperprolactinémie inhibe la libération pulsatile de GnRH, perturbant les niveaux de testostérone. Les conséquences étant des dysfonctions sexuelles et/ou des troubles de la spermatogénèse. [35]

Baisse de la fertilité [35]

Syndrome d'aménorrhée-galactorrhée chez la femme et gynécomastie chez l'homme: plus fréquent chez la femme que chez l'homme. [8] [14] [15] [16] [17] [18] [28] [35]

Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépendrait du ratio androgènes/œstrogènes. [13]

Si ces effets surviennent au décours du traitement il faudra diminuer les doses d'antipsychotique ou alors changer de molécule. [17]

b) *Troubles sexuels*

La dopamine, la testostérone et les œstrogènes stimulent la libido, alors que la prolactine la réprime. [1]

L'hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs D2 et la moindre sécrétion de testostérone chez l'homme et d'œstrogènes chez la femme, comme vu précédemment, provoque une baisse de la libido, une impuissance, des troubles de l'éjaculation : anéjaculation voire éjaculation rétrograde, anorgasmie. [8] [13] [18] [35]

c) *Troubles de la thermorégulation*

Comme vu précédemment, l'effet anticholinergique muscarinique induit une réduction de la sudation. Or, l'évaporation de la sueur en cas de températures élevées, provoque une perte de chaleur et permet ainsi de réguler la température corporelle.

Ce mécanisme de régulation étant inhibé par les antipsychotiques, le patient pourra présenter des « coups de chaleur ».

[1] [2] [36]

Par action sur le noyau préoptique médian de l'hypothalamus, les antipsychotiques exerceront une action hypothermisante par diminution de l'activité thyroïdienne par le biais de l'hormone thyréotrope (TRH). [14] [16] [37]

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

La prise d'antipsychotiques peut être la cause d'un SIADH. Les études contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation moyenne de la sécrétion d'ADH lors de l'administration d'antipsychotiques. Les cas rapportés peuvent être qualifiés d'idiosyncrasiques[17].

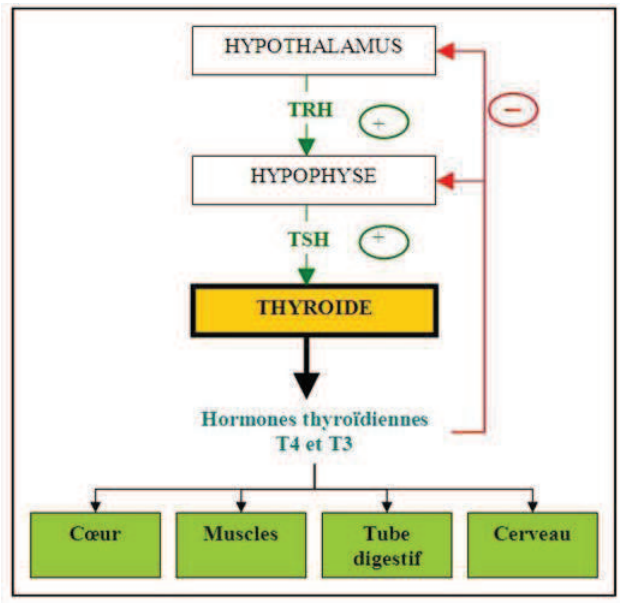
Ce syndrome peut entraîner une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau (asthénie, nausées, anorexie et signes d'œdème cérébral : céphalées, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, crises convulsives, voire coma).

[13] [38] [39]

La prise en charge repose sur l'interruption de l'antipsychotique incriminé et sur la restriction hydrique. [13]

e) *Effets thyroïdiens*

Figure 17 : Les hormones thyroïdiennes



La TRH (Thyrotropin Realising Hormon) est un polypeptide hypothalamique qui stimule la sécrétion de prolactine ainsi que la sécrétion de TSH (Thyréostimuline). L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques est la cause d'une libération excessive de TRH et ce faisant de TSH. Un taux élevé de TSH agira sur la thyroïde en inhibant la libération d'hormones thyroïdiennes T3 et T4. [40] [41] [42]

[17] Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance.

5. Syndrome malin des neuroleptiques

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

- Le blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques entraîne une production accrue de chaleur ;
- Une dysrégulation dopaminergique D1/D2,
- Dans les fibres musculaires, des perturbations du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique.

[13] [16]

La prévalence est de 0,05 à 2,5% des patients traités par antipsychotiques. Le syndrome malin est une complication potentiellement létale. [13] [16] [26] [27]

Les trois critères diagnostics majeurs sont : la rigidité musculaire, qui se traduit par une élévation des créatines phosphokinases (CPK) , une hyperthermie (le syndrome malin étant d'autant plus sévère que la température dépasse 38,5 degrés). [13] [14] [16] [26] [27]

D'autres critères, mineurs, peuvent s'ajouter aux précédents : tachycardie, pression artérielle variable, tachypnée, altération de la conscience, sueurs profuses, hyperleucocytose. La déshydratation associée est fréquente.

En l'absence de traitement, le décès peut survenir en 24 à 48h. La prise en charge thérapeutique repose sur l'arrêt immédiat des antipsychotiques, le transfert en réanimation en cas de troubles neurovégétatifs. L'administration d'antipyrétique et la réhydratation sont indispensables.

En fonction de la sévérité du tableau clinique, un traitement par agoniste dopaminergique : bromocriptine (maximum 60mg/jour) ou par dantrolène, un antispastique, par voie intraveineuse (1 à 2mg/kg/jour jusqu'à 10mg/kg/jour en 4 prises), puis un relais par voie orale, est instauré une fois la baisse de la température et la myorelaxation obtenue (impose une surveillance de la fonction hépatique).

Le risque de récidive est estimé à 50% lors de la réintroduction d'un traitement antipsychotique.

[13] [16] [17] [26] [27]

6. Effets dermatologiques

Une photosensibilisation, des éruptions cutanées et une hyperpigmentation sont les effets les plus fréquemment observés. Les réactions de photosensibilisation sont surtout dues aux phénothiazines, la chlorpromazine peut provoquer des hyperpigmentations avec une coloration mauve en aile de papillon au niveau de la face.

Les réactions cutanées, affectant les régions exposées au soleil, peuvent être :

- Phototoxiques, précoces (érythème ou œdème),
- Photoallergiques, plus rares, plus tardives et immunoallergiques (éruption eczématiforme, lichéniforme ou urticarienne)

[13] [16] [27] [28]

7. Effets oculaires

De fortes doses de chlorpromazine (supérieure à 300mg/jour) peuvent entraîner des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes.

Une opacification du cristallin peut être favorisée par l'utilisation de phénothiazines et d'halopéridol à posologie élevée.

[13] [16] [26] [28]

8. Effets hépatiques

Les antipsychotiques peuvent entraîner une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolyse hépatique. La chlorpromazine est la plus impliquée, environ 1 à 2% des patients développent un ictère dans les 5 premières semaines de traitement. Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de la chlorpromazine, puis disparait malgré la poursuite du traitement. [13] [16] [27] [28]

9. Effets cardiaques

Lors des traitements par antipsychotiques, différents effets cardiaques ont été rapportés : des morts subites par fibrillation ventriculaire, des palpitations, des syncopes, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de l'espace PR et onde T anormale).

[13] [14] [15] [26]

Les antipsychotiques induisent un allongement de l'espace QT, qui expose à un risque de torsades de pointe, qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire (voire de mort subite).

[13] [14]

Les antipsychotiques perturbent le fonctionnement des canaux potassiques impliqués dans la repolarisation ventriculaire. [13]

De nombreuses interactions avec d'autres molécules majorent le risque d'allongement de l'espace QT, ainsi que l'existence d'une pathologie cardiovasculaire préexistante et le sexe féminin. [13] [14]

Un ECG devra être réalisé avant l'instauration du traitement, puis surveillé régulièrement. Le QT corrigé sera calculé pour prendre en compte le rythme cardiaque et évaluer le risque de torsade de pointe. [13] [14]

10. Effets hématologiques

L'utilisation de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose[18] d'environ 1 pour 10 000 et un risque de leucopénie bénigne d'environ 10%. L'agranulocytose se produit 10 à 90 jours après l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées.

[13] [15] [16] [27] [28]

[18] Taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 200/mm³

E. Contre-indications et précautions d'emploi

Les contre-indications absolues sont l'hypersensibilité connue aux antipsychotiques, la molécule en cause dans des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, le phéochromocytome pour les benzamides, la maladie de Parkinson. [18] [27] [28]

En cas de glaucome par fermeture de l'angle, d'obstacle urétro-prostatique les antipsychotiques avec une forte composante anticholinergique sont contre-indiqués (phénothiazines aliphatiques, thioxanthènes). [18] [27] [28]

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, et à un degré bien moindre en cas d'insuffisance rénale, il existe un risque de surdosage par défaut de catabolisme : une adaptation posologique sera nécessaire avec si besoin un espacement des prises. [18] [27] [28]

En cas d'antécédents d'épilepsie, la contre-indication sera relative par abaissement du seuil épileptogène des antipsychotiques. [18] [27]

En cas d'allongement de l'espace QT, les butyrophénones et le pimozide sont contre-indiqués. [18]

L'association avec d'autres antipsychotiques, l'alcool et les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée sous peine d'une majoration de l'effet dépresseur du système nerveux central. [27] [28]

L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux est antagonisé par les antipsychotiques phénothiaziniques, d'où un risque d'hyperglycémie chez le diabétique non insulinodépendant. [28]

L'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée, l'inocuité n'est pas établie. [18] [26]

F. Les limites des antipsychotiques de première génération

La méta-analyse de Geddes et al. [43] a regroupé 52 essais randomisés à court terme comparant des antipsychotiques de 2e génération aux antipsychotiques de 1ère génération. Le bilan est qu'une posologie inférieure ou égale à 12 mg/jour de halopéridol (ou équivalent) était associé à une efficacité et une tolérance proche de celles procurées par l'utilisation d'antipsychotiques de 2e génération, sauf en termes d'effets extrapyramidaux. [13]

Selon une autre étude, la supériorité de l'efficacité (versus antipsychotiques de 1ère génération) de l'olanzapine et de la rispéridone est surtout claire pour la symptomatologie positive, les résultats sont plus nuancés en ce qui concerne les symptômes négatifs primaires et les troubles cognitifs. [13]

Les antipsychotiques de 2e génération sont mieux tolérés en termes d'effets extrapyramidaux mais engendrent un risque de syndrome métabolique.

III. Antipsychotiques de 2e génération

A. Définition

Les antipsychotiques de 2e génération, dont les chefs de file sont la rispéridone et l'olanzapine, ont un effet thérapeutique similaire aux antipsychotiques de 1ère génération mais avec des effets indésirables moindres. Les effets thérapeutiques comprennent un effet antiproductif (antidélirant et antihallucinatoire), une efficacité sur les signes déficitaires plus importante que les antipsychotiques de 1ère génération, un impact plutôt positif sur les fonctions cognitives. [4] [8]

B. Classification chimique

1. Les dibenzodiazépines et dérivés

La structure est tricyclique, proche des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables. [8]

Figure 18 : Structures chimiques des dibenzodiazépines

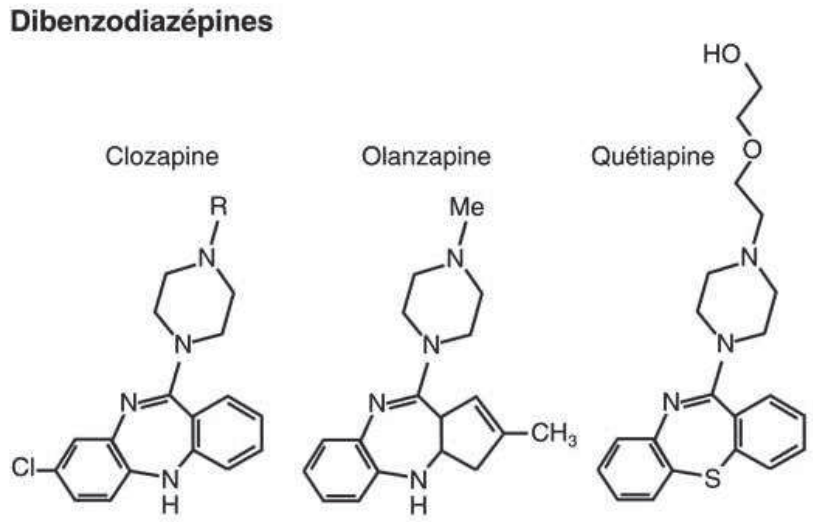


Tableau 7 : Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux

Dénomination commune internationale	Nom commerciaux
Dibenzodiazépines	
Olanzapine	Zyprexa®
Clozapine	Leponex®
Quétiapine	Xeroquel®

[8] [14] [15] [18] [20]

2. Les benzisoxazoles

Les benzisoxazoles sont apparentées aux butyrophénones en particulier au dropéridol. Tout comme les dibenzodiazépines, elles possèdent des effets incisifs et peuvent avoir des effets sur la symptomatologie négative. [8]

Figure 19 : Structures chimiques des benzisoxazoles

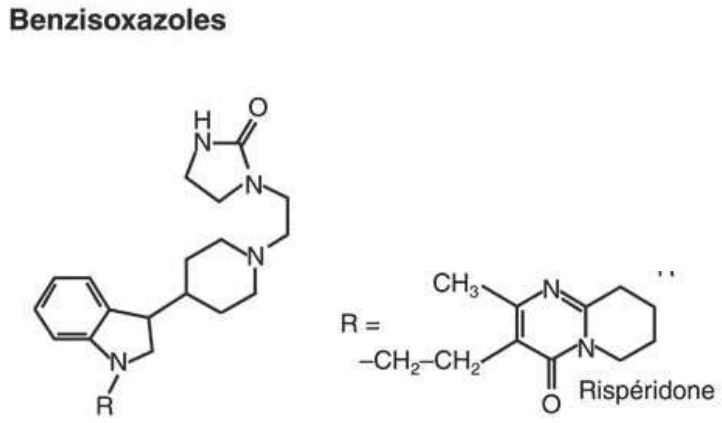


Tableau 8 : Les benzisoxazoles : dénominations et noms commerciaux

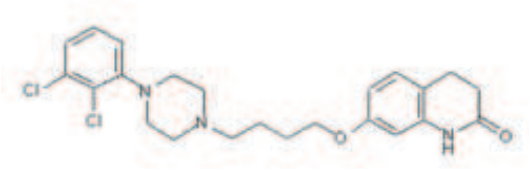
Dénomination commune internationale	**Nom commerciaux**
Benzisoxazoles	
Rispéridone	Risperdal®, Risperdaloro®
Palipéridone	Xeplion®

[8] [14] [18]

3. Les dérivés de la quinolinone

Classe proche des diphénylbutylpipérazines possédant un mécanisme d'action original. En effet, l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1a et possède aussi une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a.

Figure 20 : Structure chimique de l'aripiprazole



Aripiprazole = Abilify®

[8] [18] [44]

C. Mécanisme d'action

1. Présentation

Un traitement antipsychotique optimal devait augmenter la libération de dopamine dans la voie méso-corticale (pour traiter les symptômes négatifs et cognitifs) tout en diminuant la libération de dopamine au niveau méso-limbique (pour traiter les symptômes positifs). Les antipsychotiques atypiques possèdent à la fois un antagonisme sérotoninergique 5-HT2a et un antagonisme dopaminergique ce qui permettrait d'éviter certains effets secondaires habituellement observés avec les antipsychotiques de 1ère génération.

L'activité sérotoninergique pourrait expliquer leur efficacité sur les symptômes négatifs et affectifs et rendre compte de la réduction des effets extrapyramidaux. [2] [4] [13]

Les antipsychotiques de 2e génération sont au moins aussi efficace que ceux de 1ère génération dans le traitement des symptômes positifs (délire, hallucinations..) et se distinguent de ceux-ci dans le traitement des symptômes négatifs (retrait social, émoussement affectif..) et de certains troubles cognitifs. Le fait qu'ils induisent moins d'effets indésirables

neurologiques est un facteur favorisant l'observance thérapeutique et ainsi réduisant le risque de rechute.

2. Interaction sérotonine –dopamine

Les antipsychotiques de 2e génération ont un rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 sur celui des récepteurs D2 supérieur à 1, car l'occupation des récepteurs 5-HT2 est plus forte (rapport de 25 pour la rispéridone, de 10 pour la ziprasidone et de 3 pour l'olanzapine). [8]

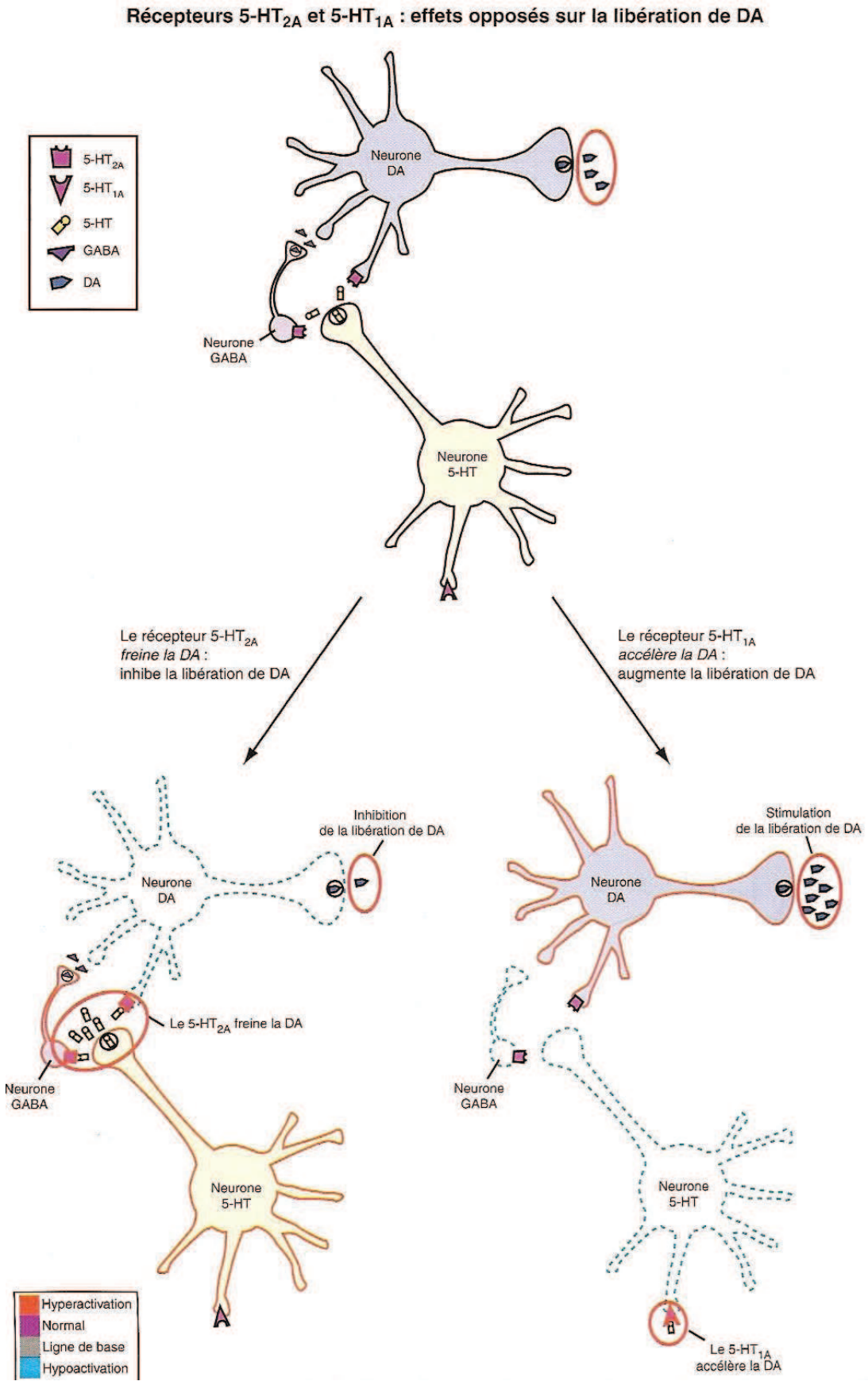
L'antagonisme des récepteurs 5-HT2 ne constitue pas un facteur suffisant pour qu'un antipsychotique soit qualifié d'atypique.

Les neurones sérotoninergiques innervent les neurones dopaminergiques soit directement par le biais des récepteurs post-synaptiques 5-HT2a sur les neurones dopaminergiques, soit indirectement via les récepteurs 5-HT2a sur les neurones GABAergiques. La fixation de sérotonine sur le récepteur 5-HT2a post-synaptique freine la libération de dopamine. [2]

De plus, les récepteurs 5-HT1a, situés dans la région somatodendritique des neurones sérotoninergiques, sont des autorécepteurs qui inhibent la libération de sérotonine. Lorsqu'ils sont occupés, ils inhibent la libération de sérotonine et les récepteurs 5-HT2a postsynaptiques ne sont plus activés. Il n'y a plus de frein à la libération de dopamine. [2]

L'antagonisme 5-HT2a peut entraîner une libération de dopamine dans certaines aires cérébrales ce qui expliquerait les propriétés atypiques des antipsychotiques, à savoir peu d'effets extrapyramidaux et une efficacité sur les symptômes négatifs. [2]

Figure 21 : Influence des récepteurs sérotoninergiques sur la libération de dopamine

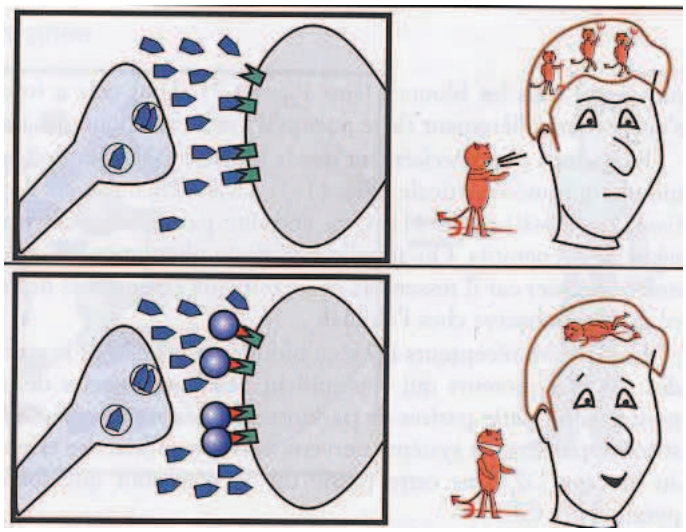


Certains antipsychotiques de deuxième génération agissent comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT1a, provoquant une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum améliorant les symptômes extrapyramidaux, dans l'hypophyse diminuant les risque d'hyperprolactinémie et dans le cortex préfrontal améliorant les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs. [2]

3. Action au niveau des voies dopaminergiques méso limbiques

L'hypoactivité méso-corticale induirait, par le jeu de boucles régulatrices, une hyperactivité de la transmission dopaminergique méso-limbique (neurones dopaminergiques naissant eux aussi dans le mésencéphale et qui se projette sur des structures limbiques : noyau amygdaloïdes, noyau accumbens, tubercules olfactifs…). La dopamine, stimulant des récepteurs dopaminergiques du type D3 pourrait contribuer aux expressions déficitaires tandis que stimulant à l'excès des récepteurs D2, serait à l'origine des signes positifs des formes productives. [2] [4] [8]

Figure 22 : Le blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 au niveau mésolimbique induit des effets antiproductifs. [2]



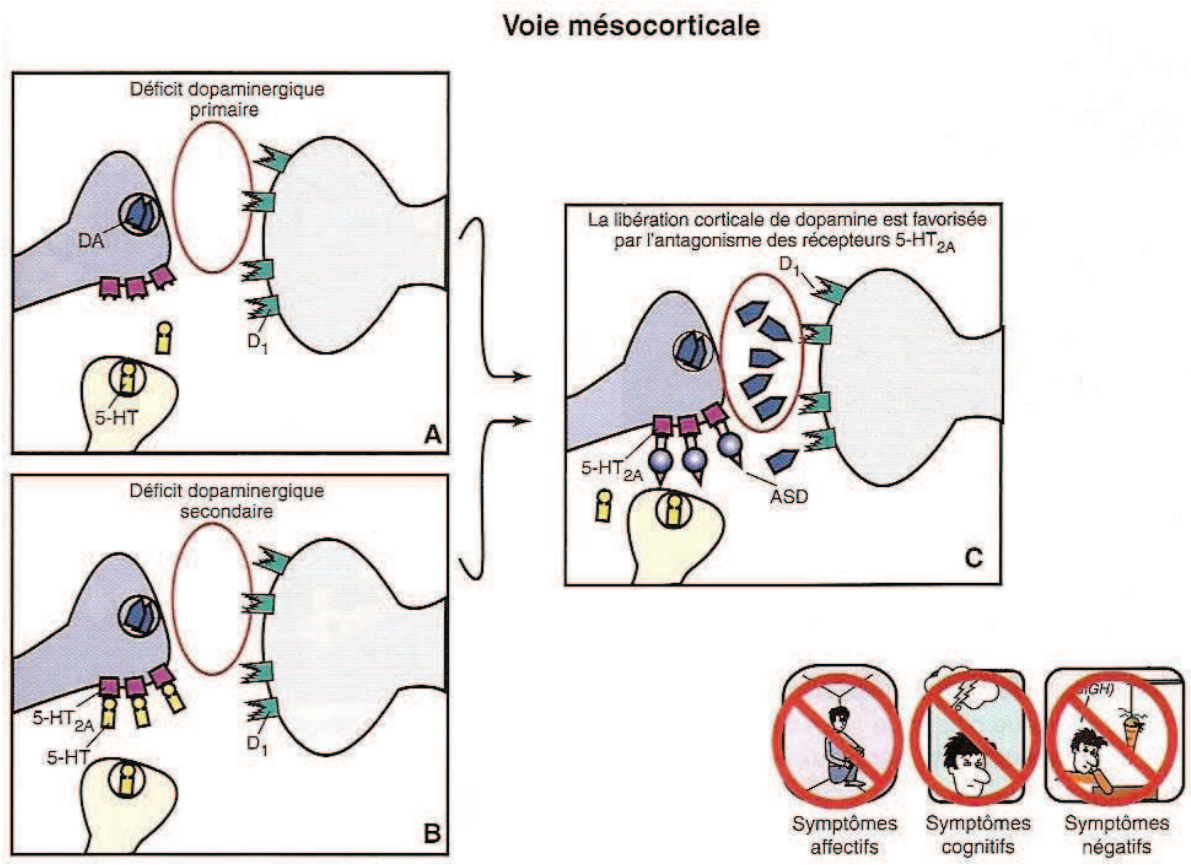
4. Action au niveau des voies dopaminergiques méso corticales

Le système dopaminergique méso-cortical, dont l'activité serait déficiente chez le schizophrène, paraît également soumis à une pression sérotoninergique inhibitrice tonique, via la stimulation de récepteurs 5-HT2a. Leur blocage, relançant la transmission dopaminergique corticale, développerait des effets antidéficitaires. La rispéridone, la clozapine et l'olanzapine présentent un haut degré de blocage des récepteurs 5-HT2. [4]

Le déficit dopaminergique peut être primaire en relation avec l'hypoactivité des neurones dopaminergiques méso-corticaux, ou bien secondaire, en relation avec des concentrations élevées de sérotonine agissant sur les récepteurs 5-HT2a et entraînant une inhibition de la libération de dopamine. [2]

Le blocage des récepteurs 5-HT2a par un antipsychotique atypique induit une libération accrue de dopamine dans la synapse, dans une région où elle est hypoactive dans la schizophrénie, ce qui pourrait conduire à une amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs. [2] [8]

Figure 23 : L'antagonisme 5-HT2A des antipsychotiques de seconde génération favorise la libération de dopamine au niveau mésocortical



5. Action au niveau des voies dopaminergiques nigrostriées

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

Figure 24 : La sérotonine exerce, via la stimulation de récepteurs 5HT2a, des effets inhibiteurs de la transmission dopaminergique nigrostriatale. [2]

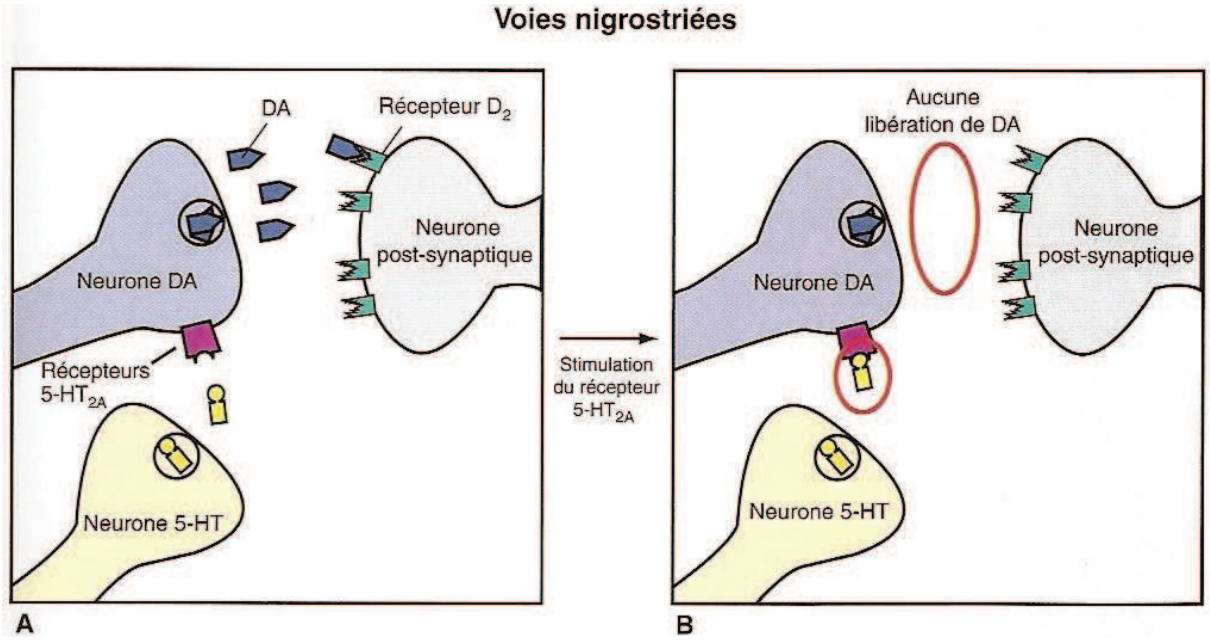
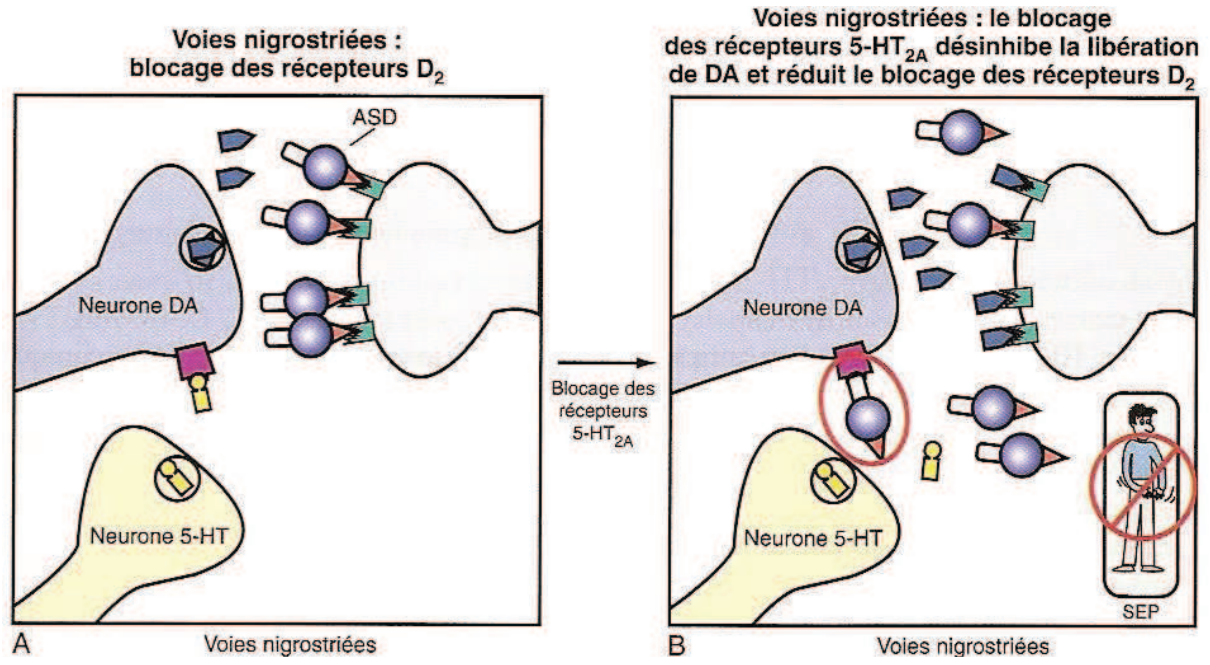


Figure 25 : Le blocage des récepteurs 5-HT2a favorise la libération de dopamine au niveau nigrostrié



Bloquer les récepteurs 5-HT2a relance donc la transmission dopaminergique striatale, assurant une concentration de dopamine plus élevée dans la synapse où elle exercera une compétition plus vive vis-à-vis du blocage par l'antipsychotique des récepteurs D2 du striatum ; d'où une diminution des symptômes extrapyramidaux. [2] [8] [45]

D'autres mécanismes correcteurs pourraient être mis en jeu, car lors d'utilisation de substances n'ayant pas d'effet antagoniste 5-HT2, on n'observe pas toujours l'apparition de symptômes extrapyramidaux. Phénomène retrouvé par exemple avec l'amisulpride (antagoniste D2 et D3, se liant que très peu aux récepteurs 5-HT2). Aussi l'occupation des récepteurs D2 striataux à plus de 90% par l'aripiprazole n'entraîne pas d'effets extrapyramidaux, probablement du fait de son activité agoniste D2 partielle. [8]

6. Interaction sérotonine-glutamate

A l'inverse de leur action sur la dopamine, les récepteurs 5-HT1a inhibent la libération de glutamate tandis que les récepteurs 5-HT2a la stimule.

La physiopathologie des symptômes positifs est régulée au sein d'un circuit à trois neuromodulateurs : l'un utilise la sérotonine, un autre utilise la dopamine et le dernier le glutamate. Quand un antipsychotique bloque les récepteurs 5-HT2a, il se produit un blocage de l'excitation sérotoninergique au niveau des cellules pyramidales corticales, libérant donc moins de glutamate, ce qui diminue l'hyperactivité dopaminergiques méso limbique en aval, permettant alors de réduire les hallucinations et autres symptômes positifs. [2]

Cette propriété antagoniste 5-HT2a permet d'optimiser l'efficacité du produit face aux symptômes positifs, et devrait être plus importante que l'antagonisme D2 afin de réduire le risque d'effets indésirables dépendant de ces récepteurs. [2]

7. Action au niveau des voies dopaminergiques tubéro infundibulaires

La sérotonine augmente la libération de prolactine grâce à la stimulation des récepteurs 5-HT2a. Lors de l'administration d'antipsychotiques de 2e génération, il se produit une inhibition de ces récepteurs de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. [2]

L'activité agoniste partielle de l'aripiprazole inhibe la libération de prolactine. [8]

8. Dissociation rapide des récepteurs D2

Le faible taux d'occupation des récepteurs D2 ou la brièveté de leur occupation permettrait d'expliquer la meilleure tolérance en termes d'effets extrapyramidaux, d'hyperprolactinémie ou d'aggravation de symptômes négatifs par rapport aux antipsychotiques de 1ère génération. [2] [8]

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

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

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

[2]

9. Notion d'agoniste partiel

L'aripiprazole est un agoniste partiel. Il réduit l'activité dopaminergique méso- limbique à un degré suffisant pour exercer un effet antipsychotique sur les symptômes positifs, sans bloquer complètement les récepteurs D2 ; et diminue l'activité dopaminergique nigrostriatale de façon insuffisante pour entraîner des syndromes extrapyramidaux.

D. Description des antipsychotiques de 2ème génération

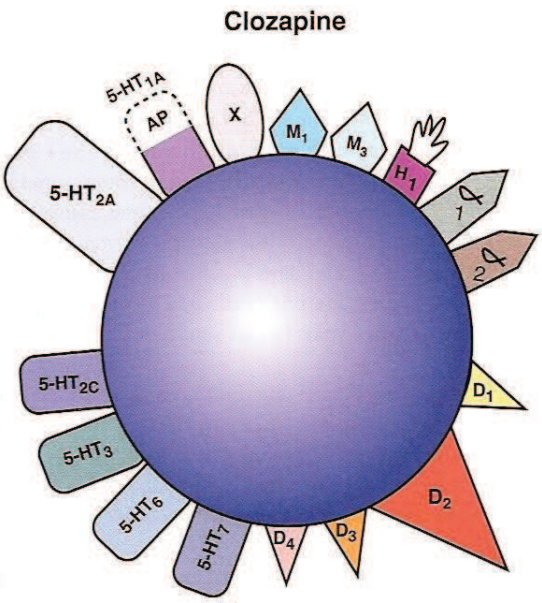
Dans une perspective antipsychotique, il conviendrait : de stimuler les récepteurs D1/D5 pour améliorer les performances cognitives ; de bloquer les récepteurs D3 pour bénéficier d'effets antidéficitaires ; et de bloquer les récepteurs D2 (et peut être D4) pour développer des effets antiproductifs. [1] [8] [14] [46]

Les récepteurs D1 sont postsynaptiques et présents dans tout le cerveau, ils facilitent la stimulation des récepteurs D2. Cependant, leur contribution à l'action antipsychotique n'est pas prouvée. Leur antagonisme assurerait une meilleure tolérance neurologique. [8]

1. Antipsychotiques de 2ème génération

a) *Clozapine*

Figure 26 : Réceptogramme de la clozapine



La clozapine occupe faiblement les récepteurs D2 et D3, en revanche, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D1 et D4.

Le rôle des récepteurs D1 dans le profil d'action atypique de la clozapine a été souligné.

L'action de cette molécule sur de multiples récepteurs pourrait expliquer son efficacité. En effet, la clozapine agit à la fois sur les récepteurs D1 et D4, ainsi que sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7), muscariniques, histaminergiques, à l'adrénaline (α1 et α2) et à la noradrénaline.

L'action de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée.

[13] [25] [26]

Il semble cependant que les métabolites de la clozapine aient une plus grande affinité pour les récepteurs D2 que n'a pas la molécule mère. [1]

La clozapine n'a pas d'AMM comme traitement de première intention. Elle est indiquée pour la schizophrénie résistante aux traitements usuels ou lors d'intolérance neurologique majeure aux autres antipsychotiques. [1] [2] [18]

La clozapine est le seul antipsychotique avec lequel une diminution du risque de suicide dans la schizophrénie a été prouvée. [2]

La composante anticholinergique muscarinique de la clozapine, provoquera une sédation (associé à la composante antihistaminique H1 et adrénergique α1) et d'autres effets

indésirables comme vu précédent avec les antipsychotiques de 1ère génération. Cependant, au lieu d'observer une hyposialie, on note une sialorrhée dans 30% des cas. Ceci relève de l'effet adrénolytique α2 qui supprime la pression inhibitrice qu'exerce le sympathique sur la chorde du tympan, ce qui libère l'activité cholinergique parasympathique aux effets sialagogues. Aussi, le risque de convulsions est accru surtout lors d'utilisation de fortes doses ainsi que le risque de myocardite. [1] [2] [18]

L'effet indésirable le plus grave, pouvant survenir lors d'un traitement par clozapine, est une leuconeutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1 500/mm³), pouvant évoluer vers une agranulocytose mortelle en l'absence d'arrêt du produit. L'incidence est de l'ordre d'1% des cas, et survient entre la 4e et la 18e semaine du traitement.

La surveillance du traitement sera stricte, avec nécessité d'effectuer une numération formule sanguine (NFS) lors de son instauration, puis toutes les semaines pendant 18 semaines, puis mensuelle. Un carnet de surveillance obligatoire devra être rempli à chaque bilan hématologique. En cas de fièvre, angine, syndrome pseudo grippal, une NFS sera pratiquée rapidement et en cas de leuconeutropénie < 1 500/mm³, le traitement devra être interrompu immédiatement.

[1] [2] [18]

La clozapine ralentit le transit intestinal pouvant constituer un syndrome d'Ogilvie ou pseudo-obstruction colique aiguë[19]. La prise en charge sera identique aux antipsychotiques de 1ère génération. [13]

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique a été observé avec la clozapine, surtout en début de traitement. [13]

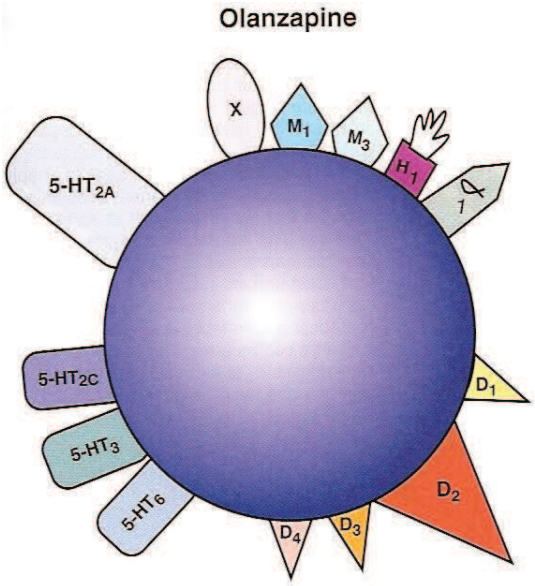
Rappelons que la clozapine associée au tabac verra sa demi-vie nettement diminuée du fait de l'induction du cytochrome P450-1A2 par ce dernier. [1] [2] [8]

La clozapine sera contre-indiquée en cas d'antécédents d'agranulocytose, d'affection cardiaque, hépatique ou rénale sévère, d'épilepsie non contrôlée, de risque de glaucome par fermeture de l'angle et de risque de rétention urinaire par obstacle urétro-prostatique. [18]

[19] Dilatation colique non occlusive, c'est-à-dire non consécutive à un obstacle mécanique.

b) ***Olanzapine***

Figure 28 : Réceptogramme de l'olanzapine



L'affinité pour le récepteurs D4 serait, selon certains auteurs, 2 à 4 fois plus importante que celle pour le récepteur D2. [8]

Son affinité pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques, adrénergiques α1 et 5-HT2c est importante. [8]

Tout comme la clozapine sont action est plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée. [8]

L'olanzapine est antagoniste des récepteurs 5-HT2 et cholinergiques muscariniques avant d'être antagoniste dopaminergique D2: effet antidéficitaires. Les troubles extrapyramidaux sont donc peu fréquents. [1] [2] [18]

L'olanzapine n'est pas aussi sédative que la clozapine et n'augmente que rarement la prolactine. [2]

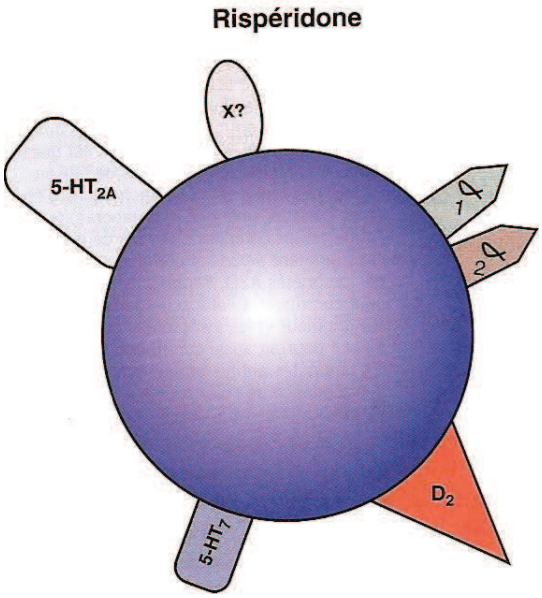
L'olanzapine subit une dégradation plus importante par induction du cytochrome P450-1A2 par le tabac. [1] [2] [8]

Elle est indiquée dans les schizophrénies et les épisodes maniaques modérés à sévères (associé à un thymorégulateur). [2] [18]

Du fait de sa composante anticholinergique muscarinique, l'olanzapine est contre-indiquée en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle. [18]

c) *Rispéridone*

Figure 27 : Réceptogramme de la rispéridone



La rispéridone a une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a ce qui lui confère des propriétés antihallucinatoires et permet la prévention des troubles extrapyramidaux qu'aurait suscité le blocage des récepteurs D2 qui ne survient que pour des concentrations plus élevées. [1]

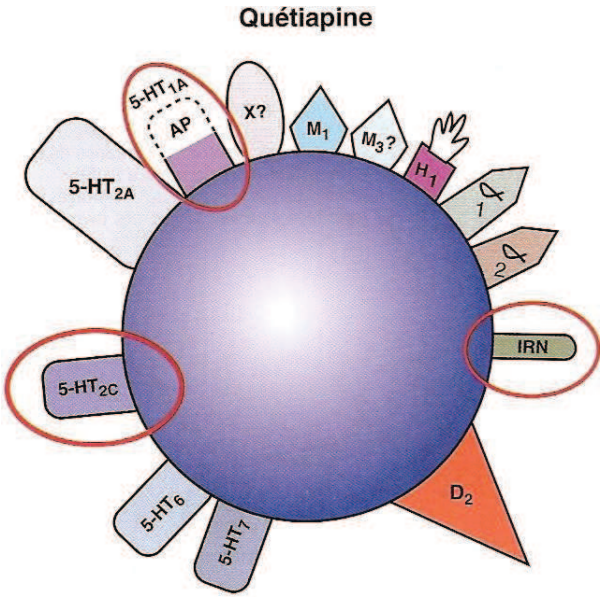
Les différents effets de la rispéridone sont un effet antiproductif grâce à sa liaison aux récepteurs 5-HT2a et D2, un effet antidéficitaire par action sur les récepteurs 5-HT2a, des effets sédatifs ($D2^-$, $\alpha1^-$, $H1^-$), des effets hypotenseurs avec vertiges orthostatiques ($\alpha1^-$) et une composante antidépressive ($\alpha2^-$). [1] [2]

La rispéridone a l'un des profils pharmacologique les plus simples. Elle entraîne moins d'effets extrapyramidaux mais augmente le taux de prolactine. [2]

La rispéridone peut être utilisée en cas d'états psychotiques aigus et chroniques, d'épisodes maniaques aigus en traitement à court terme. [2] [18] [47]

d) *Quétiapine*

Figure 32 : Réceptogramme de la quétiapine



Les propriétés agonistes partielles sur les récepteurs 5-HT1a de la quiétiapine et de son catabolite actif : la norquétiapine pourrait contribuer à l'efficacité du produit. [2]

La norquétiapine peut bloquer le transporteur de la noradrénaline NET et les récepteurs 5-HT2c ce qui entraîne une augmentation des concentrations de noradrénaline et de dopamine: effet antidépresseur et pro-cognitif. [2] [48]

La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, sérotoninergiques 5-HT2a et 5-HT1a, les récepteurs histaminergiques et surtout adrénergiques α1 et α2. [8]

Elle agit préférentiellement sur la voie mésolimbique. [8]

L'occupation des récepteurs D2 est plus faible (45%) et plus brève qu'avec les autres antipsychotiques, ce qui lui permet de n'induire aucun syndrome extrapyramidal ni d'augmentation de prolactine. [2] [8]

Par le blocage des récepteurs histaminergiques H1, adrénergiques α1 et cholinergiques M1, la quétiapine sera sédative. Les propriétés antagonistes H1 marquées contribuent à un effet inducteur du sommeil et à sa capacité à corriger les troubles du sommeil dans la dépression bipolaire et unipolaire. [2]

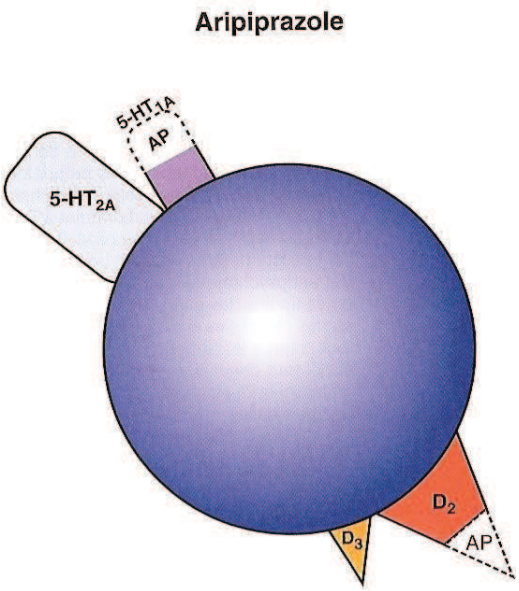
Les indications de la quétiapine sont plus étendues que celles des autres antipsychotiques. En effet, elle est indiqué en cas de :

- Schizophrénie,
- En prévention des récidives des troubles bipolaires (état maniaque et dépressif),
- En curatif lors d'épisodes maniaques et dépressifs (les autres antipsychotiques ne sont pas curatifs des états dépressifs),
- Ainsi, qu'en traitement adjuvant dans les épisodes majeurs du trouble dépressif majeur unipolaire.

[2] [20]

e) *Aripiprazole*

Figure 31 : Réceptogramme de l'aripiprazole



L'aripiprazole exerce au niveau des récepteurs 5-HT2a un effet antagoniste. C'est aussi un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1a et D2. [2] [8] [18]

Ce profil particulier lui confère des propriétés antidéficitaires marquées, et entraîne peu de troubles extrapyramidaux en dehors de l'akathisie. L'akathisie peut apparaître chez certaines personnes assimilant les propriétés agonistes partielles à un antagonisme complet des récepteurs D2. [2] [18]

L'ariprazole n'est pas sédative car n'agit pas sur les récepteurs histaminergiques, muscariniques et adrénergiques. [2]

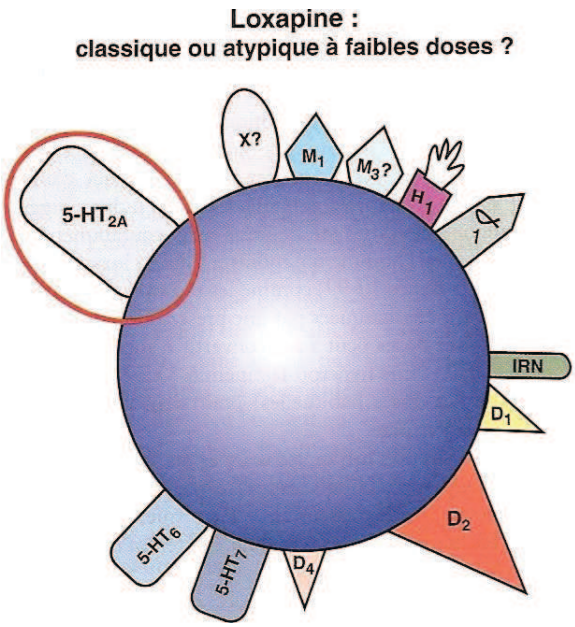
Ses indications sont : le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, traitement des épisodes maniaques et prévention des récidives des épisodes maniaques. [18] [20] [49]

L'aripiprazole est très fortement métabolisé par le CYP 3A4 et le CYP 2D6, il faut être vigilant quant à la prescription d'autres médicaments qui pourront être inhibiteur ou inducteur de ces cytochromes. [1] [18]

2. Assimilés aux antipsychotiques de 2ème génération de par leur profil d'effets secondaires

a) *Loxapine*

Figure 30 : Réceptogramme de la loxapine



Aux doses habituellement employées, la loxapine entraîne des symptômes extrapyramidaux et une hyperprolactinémie : elle a le profil clinique d'un antipsychotique de 1ère génération. [2]

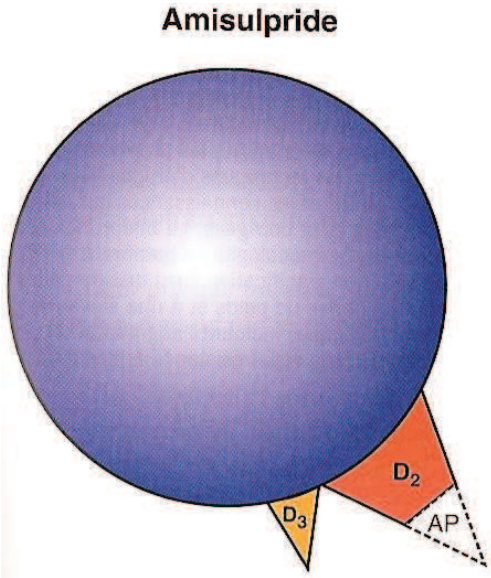
A des doses inférieures, la loxapine a des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT2a et D2 : la loxapine pourrait être atypique. [2]

Le catabolite de la loxapine : le N-méthyl loxapine inhibe la recapture de noradrénaline, lui suggérant des propriétés antidépressives. [2]

Elle peut induire une rétinite pigmentaire, donc sera contre-indiquée en cas de rétinopathie. [18]

b) ***Amisulpride***

Figure 29 : Réceptogramme de l'amisulpride



L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT2a ou 5-HT1a, mais pourrait être un agoniste partiel, plutôt qu'un antagoniste au niveau des récepteurs D2. [2]

Cette molécule agit à la fois sur les récepteurs D2 et D3. Son affinité pour les récepteurs D3 est deux fois plus élevée que pour les récepteurs D2, celle pour les autres récepteurs étant plus faible. [8]

Les récepteurs D3 ont pour partie statut d'autorécepteur, leur blocage conduit à une intensification de la transmission dopaminergique au niveau méso-cortical aux faibles doses (200 mg), ce qui sera utile dans les formes déficitaires de la schizophrénie (effet désinhibiteur). Aux doses plus élevées (400-800mg), le blocage des récepteurs D2 permettra d'avoir un effet antiproductif. [1] [13]

L'amisulpride se lierait ainsi de façon préférentielle aux récepteurs dopaminergiques de la voie méso-limbique. [8]

Ce produit peut provoquer un allongement de l'espace QTc dépendant de la dose ainsi qu'une hyperprolactinémie. Il sera contre-indiqué en cas de tumeurs à prolactine. [2] [18]

3. Affinités des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux

Tableau 9 : Tableau des affinités des antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux

Composés	D1	D2	D3	D4	5-HT2A	5-HT2C	α 1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	>5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3, 3	13	23	0,98	17
Rispéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1 ,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	>50	2,8	3,2	>50	>50	>50	>50	>50	>50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	>10 000	510

* (Ki : constante de dissociation obtenue par inhibition de la fixation d'un ligand, nM)

* L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du Ki est faible.

* M : Muscarinique, H : Histaminergique

Plus le Ki est faible, plus la concentration nécessaire de produits pour se lier au récepteur est faible.

E. Principaux effets indésirables des antipsychotiques de 2e génération

Les antipsychotiques de 2e génération possèdent des effets indésirables similaires aux antipsychotiques de 1ère génération par leurs actions sur les récepteurs D2, H1, M1 et α1 associé à des effets secondaires métaboliques dus à leur actions variées sur de nombreux récepteurs.

Les effets indésirables communs aux antipsychotiques de 1ère génération sont :

- La sédation liée au blocage des récepteurs histaminergiques H1, muscariniques M1 ou encore adrénergique α1. Effet principalement retrouvée avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la loxapine et la quétiapine ;
- L'hyperprolactinémie (déjà précédemment explicitée) surtout avec la rispéridone, l'amisulpride et la loxapine ;
- L'agranulocytose est un effet spécifique de la clozapine lui valant un suivi particulier (rarement observé avec la loxapine) ;
- En plus de provoquer une sédation, le blocage des récepteurs adrénergiques α1 induit des hypotensions orthostatiques, avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole, l'amisulpride et la quétiapine. Le blocage des récepteurs muscariniques induit des effets atropiniques avec la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine ;
- Enfin, des troubles extrapyramidaux et des dyskinésies pourront apparaître lors de l'utilisation de l'amisulpride, la rispéridone, la loxapine, l'olanzapine, la clozapine (moins fréquemment qu'avec les antipsychotiques de 1ère génération).
  Le risque de dyskinésies tardive serait 5 à 10 fois plus faible avec les antipsychotiques de 2e génération.
- Un abaissement du seuil épileptogène, en particulier avec la clozapine et dans une moindre mesure avec l'olanzapine.
- Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'administration de clozapine et d'olanzapine puis diminue lors de la poursuite du traitement.
- Réactions cutanées allergiques sauf avec l'amisulpride.

Une surveillance électrocardiographique est nécessaire avec tous les antipsychotiques afin de détecter un allongement du QT corrigé.

Il conviendra d'être vigilant face à l'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques.

[2] [8] [13] [18]

Des manifestations particulières à certains de ces médicaments ont été notées : l'apparition fréquente de céphalées avec l'aripiprazole et la quétiapine, rare avec l'olanzapine et la rispéridone ; une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez des sujets âgés. [13] [50]

Le problème majeur des antipsychotiques de 2e génération sont les risques cardiométaboliques. Ils occasionnent une augmentation de l'appétit suivi d'une prise de poids, des dyslipidémies, une résistance à l'insuline et une acidocétose diabétique. Les mécanismes, incidences et prises en charge de ces nouveaux effets indésirables, par rapport aux antipsychotiques de 1ère génération, seront abordés dans la deuxième partie de ce document.

Tableau 10 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques. [13]

	Dyskinésies aiguës	**Syndrome parkinsonien**	**Akathisie**	**Dyskinésies tardives**	**Epilepsie**	**Prise de poids**	**Dyslipidémies**	**Hyperglycémie**	**Hyperprolactinémie**	**Effets anticholinergiques**	**Allongement du QTc**
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
Clozapine	0	0	0	+ ?	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Rispéridone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+

IV. Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

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

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

- Substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : Penfluridol) ;

- Substances administrées sous la forme d'un promédicament qui va libérer progressivement la molécule active après injection. Le groupe hydroxyle est estérifié par un acide gras : décanoate, oenanthate ou palmitate. Le produit est injecté par voie d'intramusculaire dans une solution huileuse.

[8] [14] [16] [18]

Tableau 11 : Les neuroleptiques d'action prolongée

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

[8] [14] [17] [18] [51]

*La rispéridone est contenue dans une matrice polymérique et mise en suspension dans un excipient aqueux. La libération du principe actif est très faible après injection, la mise à disposition biologique débutant après 3 semaines. Ceci explique la nécessité de maintenir le traitement per os pendant les trois premières semaines faisant suite à la première injection. [8]

* Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer le pamoate d'olanzapine pour établir la tolérance et la réponse au traitement. [51]

Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soin pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. [51]

Tableau 12 : Correspondances entre les doses d'olanzapine per os et les doses de pamoate d'olanzapine

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

[51]

L'intérêt de ces NAP réside principalement dans l'observance du traitement, ainsi que dans la diminution de la dose totale à administrer par rapport à un traitement per os quotidien. On observe également qu'il y a une continuité de l'imprégnation et les injections permettent de revoir le patient à intervalles fixes. Cependant, avec ce type de neuroleptiques les dyskinésies tardives, syndromes malins des neuroleptiques et les morts subites sont plus fréquents. [17]

V. Conclusion

L'American Psychiatric Association a publié, en 2004, des recommandations quant au traitement de la schizophrénie et en particulier à l'usage des antipsychotiques. [13] [52]

De plus, concernant les schizophrénies débutantes, une conférence de consensus à eu lieu en janvier 2003, recommandant une durée de traitement de 1 à 2 ans pour un premier épisode psychotique et un traitement prolongé en cas de rechute ou de récidive.

L'usage des antipsychotiques de seconde génération est recommandé par rapport à ceux de première génération.

[13]

Le choix de l'antipsychotique repose sur les effets thérapeutiques et indésirables des antipsychotiques précédemment pris par le patient, sur les préférences du patient à ce sujet, sur la présence d'une affection associée contre-indiquant tel ou tel antipsychotique et sur le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits au patient. (ex : la rispéridone ne devra pas être utilisée en cas d'antécédents d'effets extrapyramidaux, ni d'hyperprolactinémie). [13] [52]

Partie 3 : le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques de seconde génération

I- Introduction

L'utilisation des antipsychotiques de seconde génération a réduit les risques d'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux comparé à ceux de première génération. A l'heure actuelle, ces antipsychotiques de seconde génération dominent les prescriptions en raison des avantages qu'ils confèrent. Cependant, ces avantages sont contrebalancés par l'apparition d'un syndrome métabolique au fur et à mesure de leur utilisation. [53] [54]

Le syndrome métabolique expose les patients à des risques cardiovasculaires importants, augmentant la morbi-mortalité. L'espérance de vie des psychotiques est diminuée, de l'ordre de 20 à 30 ans, à cause du suicide : 25 à 40% des schizophrènes tentent de se suicider et 10% meurent par suicide; mais aussi en raison de la survenue plus précoce de maladies cardiovasculaires. [2] [54] [55]

II- Le syndrome métabolique

A. Historique

Le syndrome métabolique associe des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis prédisposant le sujet atteint à l'athérosclérose et à ses complications. [56]

En 1988, Reaven introduit la notion de « syndrome X » qui pointe l'insulino-résistance comme l'anomalie physiopathologique la plus souvent associée. [55] [56]

La résistance à l'insuline longtemps considérée comme le dénominateur commun, laisse progressivement l'obésité abdominale occuper une place prépondérante. [56]

En 1999, l'OMS publie une définition tenant compte principalement du tour de taille et de l'insulino-résistance. [56][57]

En 2009, l'IDF (International Diabetes Federation) propose une définition rassemblant 5 critères toujours utilisées aujourd'hui. [56] [57]

B. Critères diagnostiques

1- Définition actuelle

Selon les auteurs, 2 définitions différentes du syndrome métabolique sont utilisées.

Définition selon le NCEP-AT III (National Cholesterol Education Program-Adult treatment panel III) de 2001 : au moins 3 critères du tableau ci-dessous doivent être réunis. [58]
La plupart des études utilisent cette définition. [55]

Tableau 13: Définition du syndrome métabolique selon le NCEP-AT III

Critères	Valeurs seuils
Hypertension	Tension artérielle systolique ≥ 130 mmHg ou tension artérielle diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG ≥ 1.5g/L (1.7mmol/L) HDL-C < 0.4 g/L (1.03 mmol/L) chez les hommes HDL-C <0.5 g/L (1.29 mmol/L) chez les femmes
Obésité viscérale ou abdominale	Tour de taille > 102 cm chez les hommes Tour de taille > 88 cm chez les femmes
Glycémie à jeun	Glycémie à jeun ≥ 1g/L (5.6 mmol/L)

Définition selon l' « Internatinal Diabetes Federation » de 2009.

Pour que le diagnostic de syndrome métabolique soit établi, un critère est obligatoire, il s'agit de l'obésité abdominale qui est évaluée en mesurant le tour de taille. [57]

Tableau 14 : Syndrome métabolique : limites de tour de taille selon l'IDF

Pays/groupe ethnique		**Tour de taille en cm**
Européens	Hommes Femmes	≥ 94cm ≥ 80cm
Sud-asiatiques	Hommes Femmes	≥ 90cm ≥ 80cm
Chinois	Hommes Femmes	≥ 90cm ≥ 80cm
Japonais	Hommes Femmes	≥ 85cm ≥ 90cm

L'obésité abdominale doit être associée à au moins 2 autres critères au minimum parmi ceux du tableau ci-dessous. [57]

Tableau 15 : Syndrome métabolique : les critères associés selon l'IDF

Critères	Valeurs seuils
Triglycérides	≥ 1.5g/L (1.7mmol/L) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
HDL Cholestérol	< 0.4 g/L (1.03 mmol/L) chez les hommes <0.5 g/L (1.29 mmol/L) chez les femmes Ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Hypertension	Tension artérielle systolique ≥ 130 mmHg ou tension artérielle diastolique ≥ 85mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment
Glycémie à jeun	Glycémie à jeun ≥ 1g/L (5.6 mmol/L) ou diabète de type II diagnostiqué précédemment. Au delà de 5,6 mmol/L ou 1g/L, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir l'existence du syndrome

2- Facteurs à prendre en compte

Chez les enfants et les adolescents, les valeurs seuils des critères du syndrome métabolique dépendent de l'âge et du sexe du patient. [56]

Aussi, la quantification du risque cardiovasculaire pendant l'enfance est difficile en raison de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs ; cependant, une relation est établie entre une obésité dans l'enfance et le niveau du risque cardiovasculaire à l'âge adulte. L'obésité, les anomalies métaboliques, la prise de poids durant l'enfance sont retrouvés à l'âge adulte ainsi que l'hypertension, l'apnée du sommeil et l'arthrose. [59] [60]

Des études récentes suggèrent également qu'il existe des facteurs génétiques qui interviennent dans la prise de poids lors d'un traitement par antipsychotique de seconde génération. [56][59][61]

C. Prévalence du syndrome métabolique en France

1. Population générale

La prévalence de l'obésité augmente jusqu'à atteindre des proportions épidémiques, à cause d'une alimentation toujours plus riche en calories et d'une sédentarité importante. Ce modèle de progression constante pose un réel problème de santé publique. [56] [62]

La prévalence du syndrome métabolique est intimement liée à la prévalence de l'obésité. La surcharge graisseuse abdominale (« obésité androïde ») représente la forme de surpoids la plus à risque pour la santé cardiométabolique. La distribution des graisses joue un rôle important dans les risques cardiovasculaires. En effet, il est maintenant reconnu qu'un excès de tissu adipeux viscéral représente un phénotype associé à des probabilités accrues d'observer un ensemble de complications métaboliques athérogènes, thrombogènes et inflammatoires souvent accompagnées par de l'hypertension et de l'hyperglycémie : le syndrome métabolique. [62]

Rappelons que l'obésité se mesure au moyen de l'Indice de Masse Corporelle :

IMC = poids en kg / (taille en m)² [62]

Tableau 16 : Les seuils de surcharge pondérale en fonction de l'IMC selon l'OMS

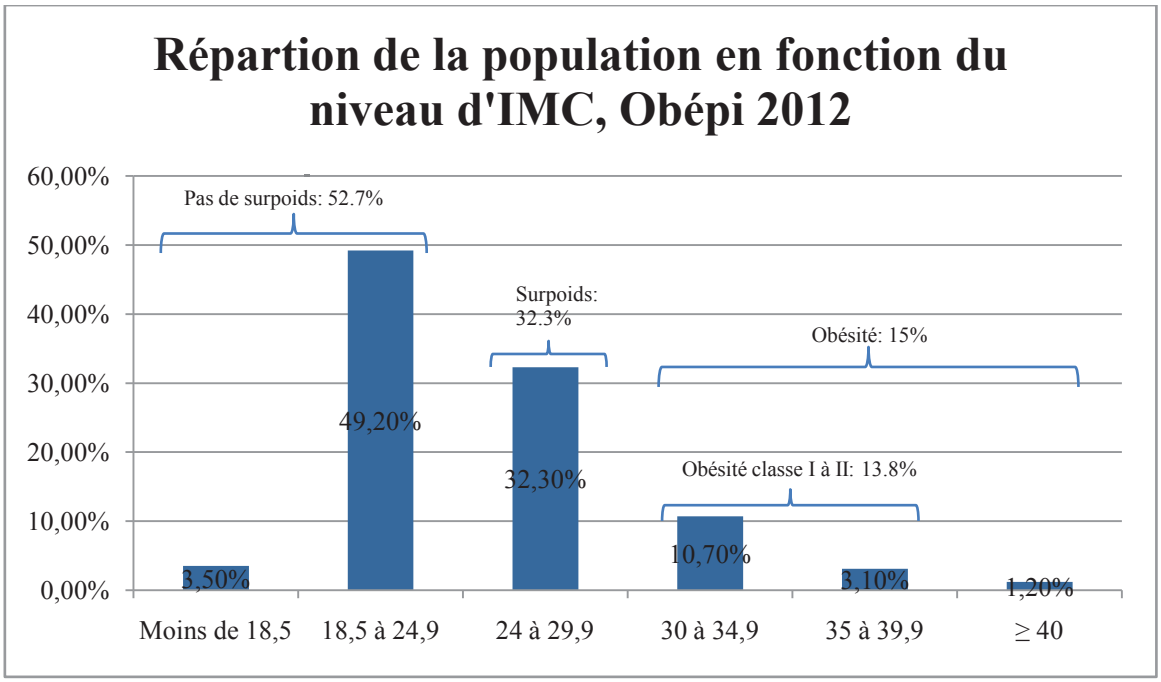
Seuils de surcharge pondérale selon l'OMS	IMC
Maigreur	< 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Surpoids	25 - 29.9
Obésité de classe I	30 – 34.9
Obésité de classe II	35 – 39.9
Obésité de classe III	≥ 40.0

Selon l'enquête Obépi 2012 (enquête nationale par questionnaire postal auto-administré), 32.3% des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids (25 ≤IMC< 30 kg/m²) et 15% présentent une obésité (IMC ≥ 30kg/m²). [63] [64]

Ces résultats de prévalence sont issus de données déclaratives et pourraient être inférieurs à la prévalence réelle de l'obésité dans la population, en raison du risque de biais liés aux déclarations du poids (sous-estimé) et de la taille (surestimée). [64]

Dans l'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2006, les données sont issues de la mesure du poids et de la taille par un investigateur. Cette étude avait pour but d'évaluer la situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS).
La prévalence de l'obésité chez les adultes de 18-74 ans était de 16,9 % [14,8-18,9] et celle du surpoids de 32,4 % [29,8-35,0]. [64] [65]

Figure 33 : Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC selon l'enquête Obépi en 2012



Cependant, l'IMC reflète mal l'importance de l'obésité abdominale. Cet indice est corrélé à la masse adipeuse du corps entier et non à la graisse abdominale exclusivement. La distribution des graisses est importante. Afin d'effectuer des mesures plus fiables du risque cardiovasculaire, il faut associer le calcul de l'IMC à la mesure du tour de taille. [62]

Le tour de taille de la population augmente au fil des années, passant de 85,2 cm en 1997 à 90,5 cm en 2012, soit + 5,3 cm au total en 15 ans : preuve d'une augmentation de la masse grasse abdominale.

[63] [64]

2. Susceptibilité des patients schizophrènes au syndrome métabolique

La prévalence du surpoids chez les patients schizophrènes pourrait être au moins 1.5 fois plus élevée que dans la population générale. [13] [55] [66]

Celle-ci atteint même un taux de 41% aux Etats-Unis selon l'étude CATIE basée sur les critères du NCEP. Cependant, il est à noter que la prévalence du surpoids et de l'obésité de la population générale américaine est nettement supérieure à la prévalence de l'obésité française ce qui interfère avec les résultats. [67]

Il existe des facteurs de risques intrinsèques à la pathologie psychiatrique : sédentarité, tabagisme, diabète qui contribue à augmenter le risque de complications cardiovasculaires.

a) *Le diabète*

Le risque de diabète chez les patients atteints de schizophrénie est approximativement le double de celui de la population générale. [13] [68] [69]

Une étude a montré que le nombre de diabétiques de type II dans les familles de patients schizophrènes était compris entre 19 et 31%, ce qui est bien supérieur à la population générale. [70]

Devant cette relation entre diabète de type II et schizophrénie, certains ont émis l'hypothèse de gènes de susceptibilité communs, d'autres ont mis en avant le rôle des hormones hyperglycémiantes du stress. [71] [72]

b) *Le mode de vie*

Les patients schizophrènes sont connus pour avoir un mode de vie sédentaire, ils ont peu d'activité physique. La maladie est un facteur de désocialisation et de précarité car il devient difficile pour certains de travailler. Leur alimentation est déséquilibrée et souvent désorganisée : la valeur nutritive des produits consommés est élevée, une hyperphagie, la

faible fréquence des repas (ils ne font souvent qu'un seul repas par jour), et l'alcool amplifient la prise de poids. [2] [13] [54] [61] [73] [74]

De plus, il a été démontré que l'accès aux soins était plus difficile par rapport à la population générale du fait de leur symptomatologie. [13] [54] [74]

c) *Le tabac et abus de substances illicites*

Comme nous l'avons vu dans la première partie de notre exposé, les schizophrènes présentent un déficit de la voie dopaminergique méso-limbique induisant une perte de motivation et d'intérêts, une anhédonie et une absence de plaisir.

L'abus de drogues notamment l'abus du tabac, de cannabis, de stimulants et d'autres substances illicites est fréquent chez les schizophrènes. Il se peut que l'incidence très élevée de cette consommation, corresponde partiellement à une tentative de stimuler le fonctionnement des centres de plaisir dopaminergiques méso-limbiques, même au risque d'activer les symptômes positifs.

Le cannabis ouvre l'appétit et diminue la dépense énergétique. La prise de poids sera majorée chez un schizophrène consommant cette drogue.

Cette consommation de tabac et de drogues s'ajoute aux autres facteurs cardiovasculaires.

[2]

III. Troubles métaboliques induits par les antipsychotiques de 2e génération

Dans cette partie, nous développerons uniquement la prise de poids, le diabète ainsi que les dyslipidémies. Les études concernant l'augmentation du tour de taille et l'hypertension artérielle étant restreintes, les conclusions à leur sujet sont difficiles.

A. Prise de poids

La prise de poids varie fortement d'une molécule à l'autre.

Tableau 17 : Tableau récapitulatif de la prise de poids lors d'un traitement par antipsychotique de 2e génération selon les molécules utilisées

Etude	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Amisulpride
Nemeroff (58 semaines) [74][75]	12 kg				
Lieberman et al. (18 mois) [74][76]		4.26 kg	0.5 kg	0.36 kg	
Allison et coll. (10 semaines) [13][77]	4.5 kg	4.2 kg	3 kg	2.1 kg	
Leucht (10 semaines) [78]					0.8 kg
Juruena [79]		A 8 semaines : 2.7 kg A 6 mois : 3.9 kg		1.4 kg	A 8 semaines : 0.9 kg A 6 mois : 1.6 kg

La prise de poids sous clozapine a été largement étudiée. L'étude de Nemeroff, portant sur un traitement de 58 semaines par clozapine, a montré une prise de poids moyenne de 12 kg. Un total de 81 études a été sélectionné par Allison et coll. pour des méta-analyses afin d'estimer les variations moyennes de poids à 10 semaines pour chaque antipsychotique de 2e génération. La prise de poids est la plus élevée sous clozapine : 4.5 kg. [13] [74] [75] [77]

La clozapine est associée à la prise de poids la plus importante comprise entre 4 et 12 kg selon les études. Elle survient surtout durant la première année, mais peut se prolonger jusqu'à la troisième année. L'olanzapine entraîne une prise de poids comparable à celle de la clozapine. [13] [54] [80]

Dans l'étude de Casey et al., le traitement par clozapine et olanzapine est responsable de la prise de poids la plus forte, environ dix fois supérieure à celle entraînée par le placebo, contre deux fois « seulement » pour l'aripiprazole et la rispéridone. [74] [81]

La quétiapine entraîne une prise de poids modérée et non dose-dépendante : en moyenne 3 kg.

De manière générale, le taux d'obésité a été estimé à 31% chez les hommes et à 37% chez les femmes traités par antipsychotiques de 2e génération. [13] [77]

Enfin, l'amisulpride est considéré comme faisant parti des antipsychotiques de seconde génération qui induit peu d'effets métaboliques. La prise de poids est comprise en 0.9 kg et 1.6 kg après 6 mois de traitement. Une amélioration du poid*s* et du profil lipidique a été observée lors du remplacement de la clozapine ou de l'olanzapine par l'amisulpride. [78] [79]

La prise de poids est considérées par les patients comme un effet indésirable important. [80]

B. Diabète

1. Potentiel diabétogène des différentes molécules

Le développement du diabète de type II lors d'un traitement antipsychotique de 2e génération s'explique par l'augmentation du tissu adipeux qui va engendrer une insulino-résistance et une intolérance au glucose. De plus, l'augmentation des acides gras pourrait altérer le métabolisme du glucose où la réponse des cellules β du pancréas est diminuée. [60]

Le risque de survenu du diabète paraît différent selon les molécules ; par ordre décroissant nous retrouvons la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, l'amisulpride et l'aripiprazole. La physiopathologie semble à la fois indiquer une insulino-résistance et une altération de l'insulino-sécrétion. [74]

Le risque de développer un diabète sous antipsychotique de 2e génération semble plus marqué sous olanzapine et clozapine. Dans une étude observationnelle de 82 patients traités par clozapine sur une période de 5 ans, 37% ont développé un diabète. Le pourcentage de patients traités par olanzapine ayant un hyperinsulinisme est élevé, puisqu'il atteint 71% dans certaines études. Parmi ces patients, jusqu'à un tiers pourrait souffrir d'un diabète avéré.

La rispéridone induirait moins ou pas d'hyperglycémie, contrairement aux deux premiers.

Quant à la quétiapine, les données sont contradictoires. Les résultats vont globalement dans le sens d'une faible induction de diabète et même une baisse de la glycémie lors de la substitution de la clozapine par la quétiapine.

Les études initiales avec l'aripiprazole ne semblent pas montrer de perturbations du métabolisme glucidique. De plus, les perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques de 2e génération à fort potentiel diabétogène, pourraient être réversibles lors du remplacement de ces traitements par l'aripiprazole.

[13] [54] [74] [82] [83] [84] [85]

Le délai entre l'introduction du traitement et la découverte d'un diabète est souvent inférieur à trois mois. Ceci à été observé pour 56% des patients développant un diabète sous clozapine, 47% des patients sous olanzapine, 48% des patients sous rispéridone et 41% des patients sous quétiapine. [74] [86] [87] [88] [89]

2. Cas particuliers d'acido-cétose

L'acido-cétose est le résultat d'une carence profonde en insuline. [90]

Dès le début de l'utilisation des antipsychotiques de 2e génération, des auteurs ont rapportés l'apparition d'acido-cétoses diabétiques en plus de l'apparition de diabète de type II. Ces acido-cétoses étaient plus fréquentes chez les patients traités par olanzapine et clozapine, et plus rares chez les patients traités par rispéridone et quétiapine. [74] [86] [87] [88] [89] [91] [92]

La physiopathologie des acido-cétoses survenant sous antipsychotiques reste méconnue. Dans la majorité des cas, l'acido-cétose survient au cours des six premiers mois de traitement, sans lien direct, semble-t-il, avec la posologie utilisée. [74]

Une hyperglycémie et une acido-cétose peuvent également survenir dans un contexte de pancréatite aiguë induite par les antipsychotiques (surtout avec la clozapine et l'olanzapine). [74] [93]

C. Dyslipidémies

Les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) font parties des facteurs de risque cardiovasculaire qui doivent être pris en considération, au même titre que le diabète et la prise de poids. Les hypertriglycéridémies font également courir un risque de pancréatite aiguë. [13]

La grande majorité des études, concernant la clozapine et l'olanzapine montrent une hypertriglycéridémie, qui peut même être sévère avec l'olanzapine, mais pas d'hypercholestérolémie. Selon une étude de 2011, l'olanzapine provoquerait une augmentation des triglycérides de 22%, du cholestérol total, une diminution du HDL-cholestérol de l'ordre d'une dizaine de pour cent et le taux de LDL-cholestérol reste inchangé. Ces molécules donc ont un effet indéniable sur les lipides plasmatiques. [13] [54] [84] [94] [95] [96]

Selon l'étude de Meyer (2004), le risque d'accident cardiovasculaire majeur pourrait être multiplié par 2 à 4 chez un fumeur ne présentant pas d'hypertension artérielle exposé à une de ces dibenzodiazépines pendant 10 ans. [13] [95]

La quétiapine ayant une proximité structurale avec la clozapine et l'olanzapine, ses effets délétères sur le profil lipidique sont similaires. [13] [54] [55] [96]

Concernant, la rispéridone, l'aripiprazole et l'amisulpride, les études n'ont conduits à aucune observation de dyslipidémie. [13] [84] [95]

D. Tableau récapitulatif des probabilités approximatives d'induction de troubles métaboliques avec les antipsychotiques de 2e génération

Tableau 18 : Probabilités approximatives d'induction de troubles métaboliques avec les antipsychotiques de 2e génération

Décroissance du risque

Molécule	Syndrome métabolique	Prise de poids	Dérèglement du métabolisme glucidique	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+++	+++	+++
Olanzapine	+++	+++	+++	+++
Quétiapine	++	++	++	+++
Risperidone	+	+ à ++	+	+
Aripiprazole	-	-	-	-

+++ : risque élevé ; ++ : risque modéré ; + : risque léger ; - : risque faible

[54] [55] [73] [97] [98] [99] [100] [101] [102]

IV. Mécanismes des troubles métaboliques

A. Mécanisme de la prise de poids

1. Implication des neurotransmetteurs

La dopamine :

Tous les antipsychotiques de 2e génération agissent au niveau des récepteurs D2 de la dopamine. Ce qui les différencie est le taux d'occupation des récepteurs D2 et le fait qu'ils soient antagonistes ou agoniste partiel de ces mêmes récepteurs.

La prise de poids est la conséquence d'un effet sédatif. En effet, la dopamine est l'amine de l'éveil, le blocage des récepteurs D2 de la dopamine se traduit par un effet sédatif rendant le patient inactif. De plus, dans le système limbique ce blocage des D2 se traduit par une diminution importante des actes et de la dépense énergétique.

Le blocage des récepteurs D2 réduit les effets du système hypothalamique qui se met en route au début de la consommation d'aliments et s'arrête quand la glycémie est haute. Il n'existe plus de signaux pour arrêter l'apport alimentaire, des quantités accrues d'aliments sont ingérées.

[1] [73]

La sérotonine :

Un effet orexigène est observé, dû à un blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 avec tous les antipsychotiques de 2e génération, excepté l'amisulpride.

Plus particulièrement, des études chez l'Homme ont été réalisées afin de mettre en évidence l'association génétique du récepteur de la sérotonine 2C, codé par le gène HTR2C, avec l'obésité et les problèmes alimentaires. [73] [103]
Bien que plusieurs gènes aient été identifiés, le polymorphisme des récepteurs 5-HT2c a montré la plus forte association avec la prise de poids sous antipsychotique. [73] [104] [105] [106]

Une étude de 2009, a montré qu'il existe 2 polymorphismes des gênes HTR2C et HTR2A. Ils semblent être associés à la survenue d'anomalies métaboliques chez les patients traités par olanzapine et clozapine. [73] [107]

Il est supposé que le polymorphisme du gène HTR2C détermine les niveaux de circulation de la leptine : hormone circulante qui intervient dans la régulation du métabolisme, mécanisme qui est à la base de l'explication de l'association du facteur génétique et de la prise de poids. [73]

L'histamine :

L'effet antihistaminique H1 de l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine, provoque à la fois une sédation et une augmentation de l'appétit. La sédation est associée à une baisse de l'activité physique, la dépense énergétique sera moindre. Associé à une prise alimentaire plus importante et une alimentation souvent déséquilibrée chez les patients atteints de maladie mentale, la prise de poids pourra être majorée par l'effet antihistaminique H1. [2] [73]

L'acétylcholine :

La clozapine, l'olanzapine, la quietiapine et la loxapine ont un effet sédatif et anticholinergique muscarinique M1. Le blocage de ces récepteurs produit des effets parasympatholytiques (pΣ) :

- la sécrétion de la salive est inhibée (sauf pour la clozapine avec laquelle il est observé une hypersialorrhée et non une hyposialie comme on pourrait s'y attendre, du fait de son effet adrénolytique α2), le patient souffre alors d'une sécheresse de la bouche qu'il essayera de compenser par une consommation de liquides importante, potentiellement des liquides caloriques tels que des sodas.
- Associé à cela, le péristaltisme et les sécrétions intestinales sont inhibés, pouvant conduire à une constipation et permettant une meilleure lixiviation et absorption des nutriments.

[1] [2] [34] [73]

La noradrénaline :

La clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la loxapine, en plus d'agir sur les récepteurs à l'histamine et à l'acétylcholine, ils agissent sur les récepteurs α1 adrénergiques majorant la sédation. [1] [2]

Conclusion :

La clozapine, l'olanzapine et la quétiapine sont les molécules qui agissent sur le plus grand nombre de récepteurs, leurs actions sont donc multiples et diverses, agissant de façon plus importante sur les paramètres métaboliques. Les prises de poids les plus importantes se retrouvent sous clozapine et olanzapine : les antipsychotiques de 2e génération qui ont la plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT2c et H1. [73]

La connaissance de la variabilité des récepteurs peut être appliqué cliniquement, si le patient a des antécédents personnels ou familiaux d'obésité, de diabète, d'hyperlipidémie, d'hypertension, il sera plus judicieux de choisir une molécule ayant le moins d'effets métaboliques. [73]

2. Implication des régulateurs hormonaux

a) *La leptine*

(1) Modifications du taux de leptine lors d'un traitement par antipsychotique de 2e génération

La leptine est une hormone qui intervient au niveau hypothalamique dans la régulation de l'appétit. Dans plusieurs études, il a souvent été observé une élévation du taux sérique de leptine conjointement à la prise de poids et à l'augmentation de la graisse viscérale surtout lors d'un traitement par olanzapine ou clozapine. Ces changements sont plus modestes lors d'un traitement par quétiapine ou rispéridone. [73] [94] [108] [109]

La majorité des recherches ont portés sur les effets de la clozapine et l'olanzapine. L'élévation du taux de leptine par les antipsychotiques de 2e génération a été observé quelques heures après le début du traitement, avec un pic entre la sixième et la dixième semaine, et reste élevé pendant une longue période pouvant aller jusqu'à plusieurs mois. Dans certaines études, ces variations de leptine sont indépendantes de l'IMC. [110]

Il est pertinent de noter que, même si la prise de poids avec l'olanzapine et la clozapine se produit principalement au cours des six premiers mois de traitement, avec un plafonnement après 6 mois à 12 mois, les fluctuations de leptine ne correspondent pas aux variations de poids au cours du traitement antipsychotique prolongé. [110] [111] [112] [113]

Globalement, la majorité des auteurs pensent que les taux de leptine augmentent au cours du traitement antipsychotique à long terme et sont fortement corrélés avec le poids et l'IMC. [108]

Le fait que les personnes obèses aient des niveaux chroniquement élevés de leptine plaide pour un certain niveau d'insensibilité ou une résistance aux effets suppressifs de l'appétit. En moyenne, les femmes ont une quantité plus importante de masse grasse que les hommes et des niveaux de leptine plus élevés. [108]

(2) Facteurs génétiques

Deux facteurs génétiques relatifs à la leptine ont été mis en évidence et peuvent intervenir dans le cycle de régulation de la leptine.

La leptine est codée par un gène : le gène ob. Lors d'une mutation des deux copies de ce gène (ob/ob) chez les souris, les rongeurs sont alors incapables de produire de la leptine, se suralimentent et deviennent obèses. L'administration de leptine recombinante à ces souris mutantes permet une diminution de l'apport alimentaire et une perte de poids. [108]

Le polymorphisme nucléotidique simple du gène du récepteur à la leptine a été examiné dans plusieurs études. Il existe une forte corrélation entre le récepteur à la leptine rs8179183 et une prise de poids importante. [108]

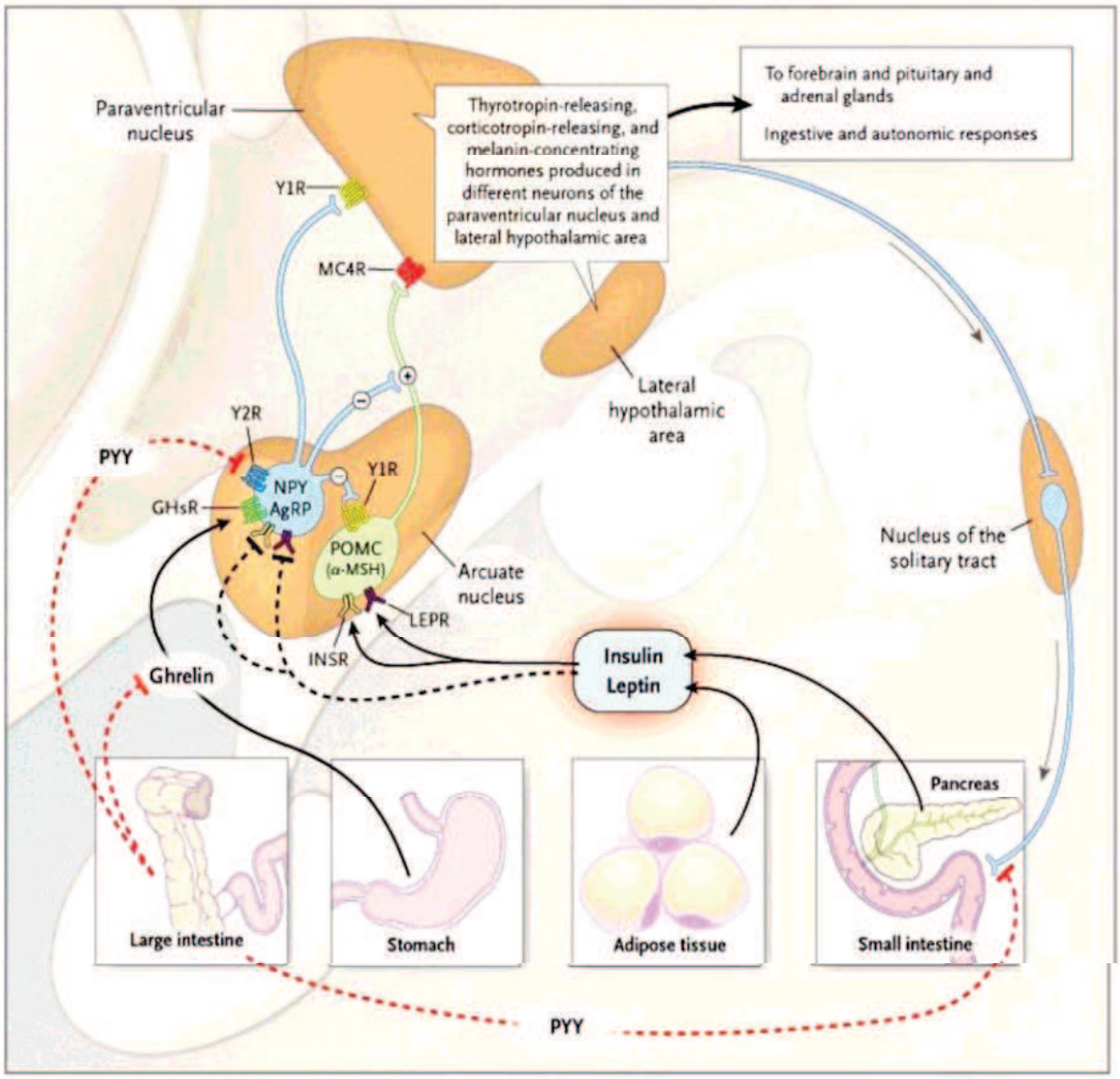
(3) Rôles de la leptine

La leptine, constituée de 167 acides aminés, est considérée comme une hormone régulatrice du métabolisme et intervient dans la régulation de la prise alimentaire. La leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Cette élévation post-prandiale est tardive, elle commence 4 à 5 heures après la prise alimentaire et est proportionnelle à la quantité d'insuline sécrétée. Produite principalement par les cellules adipeuses, les niveaux de leptine sont corrélés positivement avec la masse grasse. Elle agit par un mécanisme de rétroaction central à long terme impliquant le contrôle central de l'appétit au niveau du centre de la satiété : le noyau arqué de l'hypothalamus ; et la régulation périphérique de l'activité métabolique. La leptine se lie à des récepteurs ectomembranaires à la fois centraux (hypothalamus ventromedian) et périphériques (foie, muscle squelettique, cellules β du pancréas). [108] [114]

Lors de la stimulation du récepteur à la leptine au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, on observe une diminution des effets des hormones stimulantes de l'appétit, à savoir : le neuropeptide Y, la mélanine, les cannabinoïdes endogènes; et parallèlement à cela, une augmentation des hormones qui supprime l'appétit : α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH), la bombésine, les facteurs de libération de la corticotrophine. [108]

En somme, la leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique en augmentant la thermogénèse, en partie par l'intermédiaire d'une stimulation du système sympathique. [13] [108] [114]

Figure 34: Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique.



Dans ce schéma du cerveau, les lignes pleines représentent des effets stimulants et les lignes pointillées indiquent des effets inhibiteurs. Le noyau paraventriculaire et le noyau arqué contiennent chacun des neurones capables d'inhiber ou stimuler la prise alimentaire.

Y1R et Y2R : sous types de récepteurs, du neuropeptide Y : Y1 et Y2

MC4R : melanocortin 4 receptor

PYY : peptide yy3-36

GHsR: growth hormone secretagogue receptor

AgRP: agouti-related protein

POMC: proopiomelanocortine

α-MSH: -melanocyte stimulating hormone

LEPR: leptin receptor
INSR: insulin receptor

Le noyau arqué exprime deux neuropeptides orexigènes, le NPY (neuropeptide Y) et AgRP (agouti-related protein) dont la sécrétion est inhibée par la leptine et l'insuline, et deux neuropeptides anorexigènes POMC (proopiomelanocortine) et CART (cocaïne and amphetamine-regulated transcript) dont l'expression est stimulée par ces mêmes hormones. [108] [114]

Le neuropeptide Y est un neurotransmetteur du noyau arqué, 90% des neurones contiennent également l'AgRP. Le NPY est le plus puissant orexigène connu, il agit également en diminuant la dépense énergétique. La réponse hyperphagique au NPY se fait par différents récepteurs répartis dans l'hypothalamus. Six différents récepteurs ont été identifiés, les isoformes Y1 et Y5 sont les plus impliqués dans l'effet orexigène, alors que d'autres récepteurs comme Y2 et Y4 participeraient à un rétrocontrôle négatif de la libération de NPY. L'AgRP qui est coexprimé dans la plupart des neurones à NPY est un antagoniste endogène du MC4-R (melanocortin 4 receptor) localisé dans le noyau paraventriculaire, qui médie l'effet anorexigène de l'α-MSH. Son action complète donc par des voies différentes l'action orexigène du NPY. [114]

Les mélanocortines sont une famille de peptides dérivés de la proopiomelanocortine (POMC). La POMC est synthétisée dans le noyau du tractus solitaire et le noyau arqué. La famille des mélanocortines comprend l'ACTH (adenocorticotrophic hormone), sécrétée par l'antéhypophyse, et l'α-MSH synthétisée dans la peau et les neurones à POMC du noyau arqué. L'ACTH régule la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens, son récepteur est le MC2-R. Ces peptides se lient aux récepteurs des mélanocortines dont il existe 5 sous-types, appelés MC1-R à MC5-R. Une mutation du gène Agouti chez les souris, les rendant obèses, a permis la mise en évidence d'une nouvelle voie hypothalamique de régulation du poids qui met en jeu le récepteur MC4-R des mélanocortines. En raison de la mutation du gène Agouti, la production de la protéine Agouti est dérégulée : elle est produite en quantité excessive. Leur obésité s'explique par l'action antagoniste de la protéine Agouti sur les récepteurs MC4-R exprimé dans l'hypothalamus (en particulier dans le noyau paraventriculaire) et d'autres régions du système nerveux central. Ceci a permis d'établir le rôle fonctionnel du MC4-R dans la régulation pondérale et de deux neuropeptides hypothalamiques qui sont les ligands physiologiques des récepteurs MC4-R dans

l'hypothalamus : l'α-MSH et l'AgRP. Cette voie est particulièrement complexe puisqu'elle met en jeu deux populations de neurones du noyau arqué : des neurones synthétisant la proopiomélanocortine et son fragment l'α-MSH, et des neurones synthétisant l'Agouti–related protein AgRP. L'α-MSH est un ligand agoniste du récepteur MC4-R. En interagissant avec ce récepteur, elle inhibe la prise alimentaire et a donc un effet anorexigène. L'AgRP est au contraire un antagoniste naturel du récepteur MC4-R ; il stimule puissamment la prise alimentaire en bloquant l'action anorexigène de l'α-MSH. Les neurones à POMC et à AgRP expriment des récepteurs à la leptine : LEPR. POMC et AgRP sont régulés de façon opposées par la leptine (elle augmente la transcription du gène de la POMC et diminue celle du gène de l'AgRP). [114]

En résumé, le taux de leptine sérique tend à augmenter au cours d'un traitement antipsychotique en liaison avec la prise de poids. Les conséquences d'un taux de leptine plus important sont en théorie une diminution de la libération de neuropeptide Y et d'AgRP et une augmentation de la libération de POMC. Cependant, dans une étude animale réalisée en 2011 sur des rats, et qui peut être comparée à l'Homme, il a été montré qu'une exposition chronique à l'olanzapine ou à la clozapine amplifie la synthèse et la libération du NPY et de l'AgRP et altère celle du POMC, ce qui est en faveur d'une prise de poids. [115]

Cette observation n'est pas cohérente avec un taux plus élevé de leptine, montrant que ce changement métabolique n'est pas encore bien compris. Ces changements semblent être davantage le résultat de la prise de poids plutôt que d'un impact direct de l'antipsychotique atypique sur la voie de la leptine. [108]

L'hyperleptinémie pourrait altérer la sensibilité à l'insuline des récepteurs périphériques, ce mécanisme permettant d'expliquer le lien entre obésité et hyperinsulinisme par le biais de la résistance à l'insuline. [13]

Remarque : Des obésités massives dès la petite enfance peuvent survenir à la suite d'une mutation d'un gène d'une substance précurseur de l'α-MSH (la proopiomelanocortin) et du dysfonctionnement de MC4-R.

b) *La ghréline*

La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum. Elle augmente la prise alimentaire. Son taux est diminué chez les obèses et augmente après un amaigrissement. Elle a, au niveau de l'hypothalamus, une action antagoniste de la leptine : elle active les neurones à NPY, et diminue l'action anorexigène de la leptine. [114]

La ghréline augmente le dépôt de masse grasse et l'apport alimentaire grâce à la promotion du neuropeptide Y et l'expression de l'Agouti-related protein. Le taux circulant de ghréline augmente avant les repas et diminue lors d'apports d'éléments nutritifs. [108]

Les variations du niveau de ghréline sérique ont été analysés dans 8 études : deux d'entres elles montraient une diminution du taux de ghréline, trois autres une augmentation de ce taux et dans les 3 restantes il n'y avait pas de changement significatif. [108]

Il est difficile de conclure quant au rôle de la ghréline dans la prise de poids sous antipsychotiques de 2e génération.

c) *Le peptide YY*

Le peptide YY (PYY) est produit par les cellules intestinales en réponse à la présence de nourriture. Il inhibe la prise alimentaire. Il a été suggéré que le PYY contrecarre les effets de la ghréline en induisant la satiété, réduit l'appétit et l'apport calorique. Les niveaux endogènes de PYY sont faibles chez les sujets obèses, une faible activité de ce peptide pourrait contribuer à la pathogénèse de l'obésité. Cette voie reste à étudier. [108]

B. Métabolisme des troubles glucidiques

Les antipsychotiques de 2e génération induisent une résistance périphérique à l'insuline associée à une sécrétion accrue d'insuline, à l'instar de ce qui est observé dans le diabète de type II, par un mécanisme qui reste à déterminer. Les antipsychotiques de 2e génération pourraient inhiber le fonctionnement des cellules β des îlots de Langherans par leur action

antagoniste des récepteurs α-2 adrénergiques et 5-HT1a/2a/2a. L'hypothèse d'une action antagoniste des récepteurs de la sérotonine découle de l'observation que les antipsychotiques de 2e génération, qui sont à la fois antagonistes de la dopamine et de la sérotonine, causent plus de diabète que ceux de première génération. [13]

Un autre mécanisme impliquant 2 hormones peut expliquer les troubles glucidiques. En effet, la réponse aiguë au stress est médiée par le système sympathique de la médullosurrénale, avec l'adrénaline (récepteurs β1 et β2 adrénergiques) et la noradrénaline (récepteur α). Le locus coeruleus est le centre de contrôle. La sécrétion de cortisol par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, permet de répondre au stress chronique. L'action de ces hormones est d'augmenter la glycémie, d'inhiber la libération d'insuline par le pancréas et la lipolyse. Par conséquent, la réponse au stress est diabétogène et contribue au syndrome métabolique. Comme preuve de cela, les chercheurs ont montré que lors d'un premier épisode de schizophrénie non traité, le niveau de noradrénaline est élevé ; alors que la réponse à la clozapine a été associé à une élévation de l'adrénaline. Une constatation qui contribue à expliquer l'effet de ce médicament prodiabétique. [61]

Aussi, rappelons que le taux de leptine élevé, observé lors d'un traitement par olanzapine et clozapine, favorise la résistance à l'insuline. [13]

Un effet délétère direct au niveau des cellules β est également suggéré par une étude portant sur des îlots de rats périfusés, spécifiquement avec un traitement par olanzapine et clozapine. Ces molécules entraînent un blocage des récepteurs muscariniques M3 et altèrent ainsi la sécrétion d'insuline stimulée par l'acétylcholine, phénomène non présent en cas de traitement par d'autres antipsychotiques. [116]

Les schizophrènes sont souvent de gros fumeurs, le tabac amplifie l'insulinorésistance, qui à son tour diminue la tolérance au glucose et prédispose à une future hyperinsulinémie. [73]

Le mécanisme précis de l'hyperinsulinisme et de la résistance périphérique sous antipsychotique reste lui aussi à déterminer.

C. Rôle de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)

1. Rôle de l'AMPK

a) *Généralités*

L'AMPK régule l'homéostasie énergétique de la cellule, elle intègre les signaux métaboliques et régule la balance énergétique via la modulation du métabolisme des acides gras au niveau de l'hypothalamus. La phosphorylation de l'AMPK (activation) dans l'hypothalamus conduit à la phosphorylation (inhibition) de l'acétyl coenzyme A carboxylase : ACC, réduisant ainsi le flux de substrats par la voie de la biosynthèse des acides gras et surtout une diminution des niveaux de malonyl coenzyme A avec des effets orexigènes résultants.

L'activité de l'AMPK est modulée de façon allostérique par l'AMP (adénosine monophosphate) (stimulation) et l'ATP (adénosine triphosphate) (inhibition) par inhibition sur la sous-unité γ de l'AMPK pour un même site de fixation. La liaison de l'AMP à l'AMPK favorise sa phosphorylation : phosphorylation essentielle pour assurer l'activation de l'AMPK.

Les cellules doivent maintenir une balance énergétique positive et stable, caractérisée par un rapport ATP/ADP (adénosine diphosphate) élevé (ratio 10/1). Lorsque cette balance énergétique est perturbée par un facteur environnemental, la production d'ATP chute. Le rapport ATP/ADP ainsi que le rapport ATP/AMP sont alors automatiquement modifiés par l'intervention de l'adénylate kinase. C'est l'augmentation du rapport AMP/ATP qui détermine l'activation de l'AMPK en réponse aux épisodes de stress énergétique comme l'absence de glucose, l'exercice physique, l'ischémie ou l'hypoxie. Une fois activée, l'AMPK favorise les réactions métaboliques génératrices d'ATP : oxydation des acides gras, glycolyse ; et réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP : synthèse des protéines, de cholestérol et des acides gras.

[117] [118]

b) *Contrôle du métabolisme des lipides par l'AMPK*

L'AMPK joue un rôle important dans le contrôle du métabolisme lipidique en phosphorylant et inactivant l'ACC (acétylcoenzyme A carboxylase). L'ACC catalyse la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA ce qui, dans le foie et le tissu adipeux, constitue la première réaction de biosynthèse des acides gras. En inactivant l'ACC, l'APMK est donc responsable d'une inhibition de la synthèse des acides gras dans ces tissus lipogéniques. L'AMPK a également un effet de régulation à long terme sur la transcription des gènes de la lipogenèse, ACC et synthèse des acides gras. [117] [118]

En outre, dans le foie mais également dans les muscles striés (squelettiques et myocardiques), le malonyl-CoA produit par l'ACC joue le rôle d'élément régulateur : il bloque le transport des acides gras du cytosol vers la mitochondrie en inhibant la carnitine-palmitoyl transférase-1(CPT-1). Dans ces tissus, l'activation de l'AMPK entraîne donc une diminution de la concentration cytosolique de malonyl-CoA, facilitant ainsi la pénétration des acides gras dans la mitochondrie et leur oxydation. Il a été montré que la leptine et l'adiponectine, deux adipokines sécrétées par le tissu adipeux, stimulent l'oxydation des acides gras dans le foie et le muscle squelettique secondairement à une activation de l'AMPK dans ces tissus. [117] [118]

L'accumulation des triglycérides dans le foie et le muscle squelettique participe à la physiopathologie de l'insulino-résistance chez l'Homme et l'animal, alors que la déplétion lipidique de ces tissus améliore la sensibilité à l'insuline (concept de « lipotoxicité »). On voit donc tout l'intérêt métabolique de l'activation de l'AMPK et la réduction de la « lipotoxicité ». [117] [118]

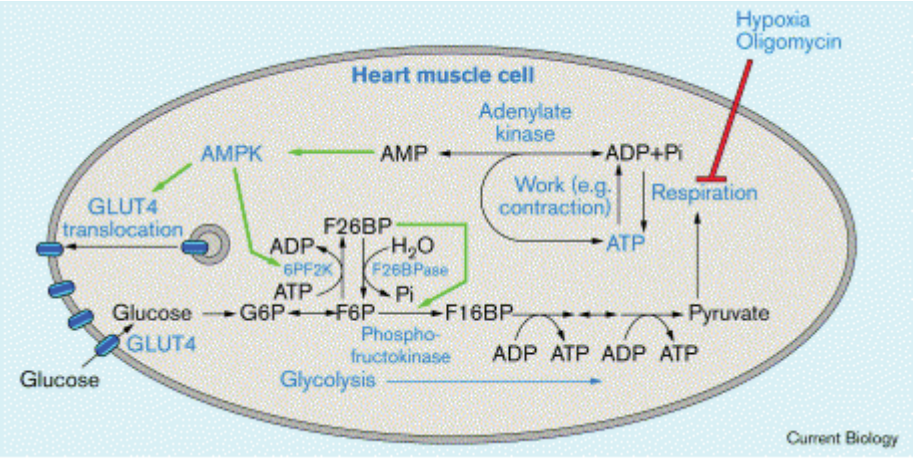
c) *Contrôle du métabolisme des glucides par l'AMPK*

L'AMPK participe également à la régulation du métabolisme glucidique. Ainsi, l'activation de l'AMPK favorise le transport insulino-dépendant du glucose dans le muscle squelettique et le cœur. Une fois capté dans le muscle squelettique, le glucose est immédiatement oxydé plutôt que stocké sous forme de glycogène (réaction coûteuse en énergie), via l'inhibition de la glycogène synthase par l'AMPK. Dans le muscle cardiaque, l'AMPK stimule la glycolyse par un mécanisme faisant intervenir la 6-phosphofructo-2 kinase (PFK-2). L'AMPK

phosphoryle et active la PFK-2, entraînant une augmentation du fructose-2,6-biphosphate intracellulaire, un puissant stimulateur allostérique de la PFK-1, enzyme clé de la glycolyse. [117] [118]

Figure 35 : Mécanisme d'activation de la glycolyse par l'AMPK dans le muscle cardiaque

(G6P : glusose-6-phosphate, F6P : Fructose-6-phosphate,F26BP : Fructose-2,6-biphosphate, F16BP :Fructose-1,6-biphosphate)[119]



Une stratégie pour étudier les effets métaboliques de l'APMK consiste à créer des modèles murins déficients en AMPK. La délétion de l'isoforme α2 de l'AMPK provoque une insulino-résistance, une intolérance au glucose, une hypertriglycéridémie et une sensibilité accrue aux effets délétères d'un régime riche en lipides, c'est-à-dire un phénotype équivalent au syndrome métabolique chez l'Homme. Il est confirmé que l'AMPK joue un rôle crucial dans la régulation métabolique et pondérale ; d'autre part, l'APMK pourrait être un nouveau gène candidat associé au syndrome métabolique chez l'Homme.

On peut logiquement imaginer qu'une activation pharmacologique de l'AMPK pourrait être une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge de l'insulino-résistance et du diabète insulinodépendant. Les mécanismes d'action de l'AMPK expliquent d'ailleurs, en partie, les effets métaboliques bénéfiques chez l'Homme d'antidiabétiques : les biguanides avec notamment la metformine qui active l'AMPK.

[117] [118]

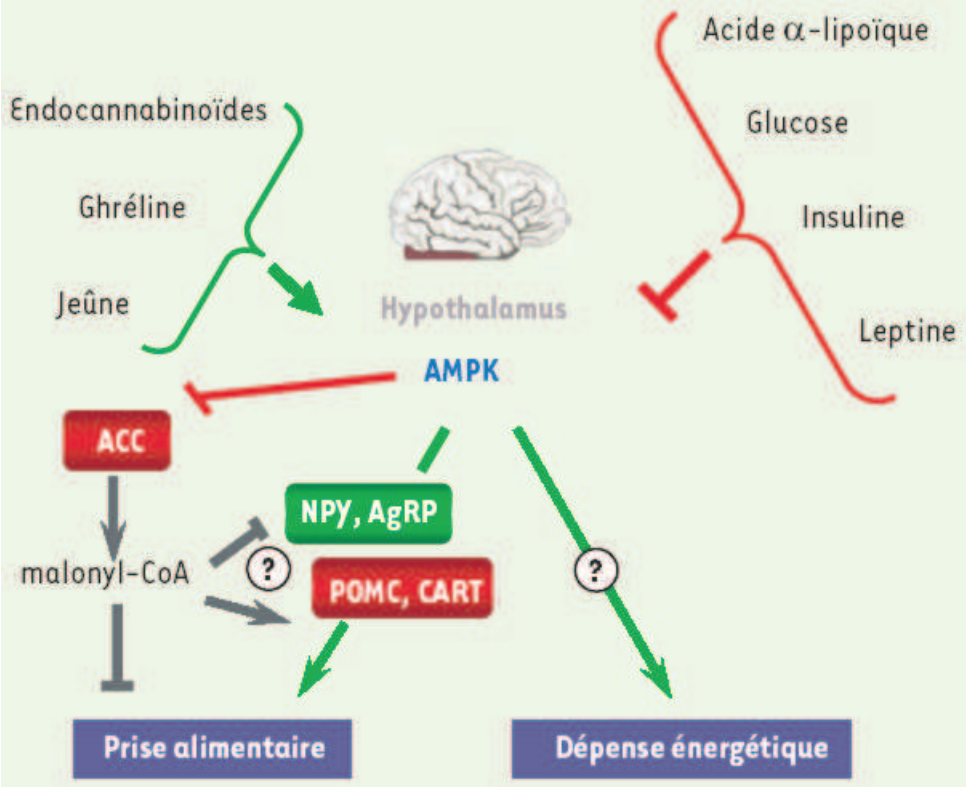
d) *Régulation de la prise alimentaire par l'AMPK*

L'AMPK pourrait, en plus de son rôle de détecteur de l'état énergétique cellulaire, être également impliqué dans le contrôle central de la satiété au niveau de l'hypothalamus. L'activité de l'AMPK hypothalamique varie avec le statut nutritionnel, l'AMPK étant activée à jeun et inhibée en période de satiété. Le jeûne, la ghréline et les endocannabinoïdes activent l'AMPK et induisent la prise alimentaire alors que l'insuline, le glucose et la leptine agissent de manière opposée. La surexpression hypothalamique d'une forme constitutivement active de l'AMPK chez la Souris conduit à une augmentation sensible de sa prise alimentaire alors que l'expression d'une forme inactive de l'AMPK ou l'injection intra-hypothalamique de composé C, un inhibiteur de l'AMPK, a un effet inverse. [117] [118]

L'activation de l'AMPK induit une baisse de l'activité de l'ACC qui, en conséquence, diminue l'accumulation de malonyl-CoA intra-hypothalamique. Cette réduction de malonyl-CoA hypothalamique influence probablement la prise alimentaire par la régulation de l'expression des neuropeptides orexigéniques (NPY, AgRP) et anorexigéniques (POMC, CART) mais cette voie de régulation reste encore mal connue. [117] [118]

L'administration d'un inhibiteur spécifique de l'ACC bloque l'action de la leptine sur la prise alimentaire et aussi sur la diminution du messager du neuropeptide Y. [120]

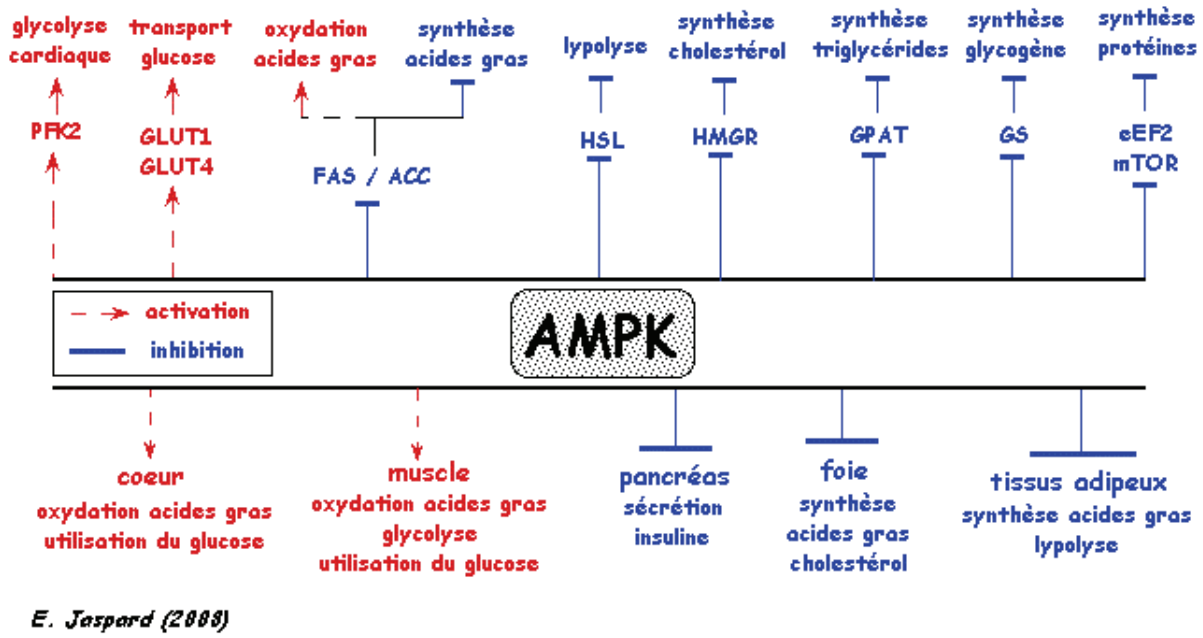
Figure 36 : Régulation de l'activité de l'AMPK hypothalamique par les signaux hormonaux et nutritionnels [117]



Il est important de souligner que l'AMPK est régulée de façon différente dans l'hypothalamus et les tissus périphériques. Par exemple, la leptine active l'AMPK dans le muscle squelettique et l'inhibe dans l'hypothalamus, ce qui suggère que les mécanismes de régulation impliqués sont différents. L'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de l'APMK pour réduire la prise alimentaire pourrait se révéler difficile en raison de leurs effets préjudiciables attendus sur le métabolisme énergétique des tissus périphériques. [117]

e) ***Principales cibles et cascades de signalisation induites par l'activation de l'AMPK***

Figure 37 : Les cibles de l'AMPK



PFK2 : phosphofructokinase 2

FAS : fatty acid synthase

HSL : hormone-sensitive lipase

GPAT : glycerol-3-phosphate acyltransferase

MCD : malonyl-CoA decarboxylase

GS : glycogen synthase and creatine kinase

eEF2 : translation elongation factor 2

mTOR : mammalian target

2. Modifications observées sous traitement antipsychotique atypique

Les études sur de la phosphorylation de l'AMPK restent limitées, tant à la fois en quantité qu'en qualité c'est-à-dire au nombre de molécules étudiées. Les études citées ici utilisaient presque qu'exclusivement l'olanzapine et/ou la clozapine.

a) *Modifications du métabolisme lipidique*

Pour expliquer les modifications du profil lipidique lors d'un traitement antipsychotique, il est aisé de supposer qu'il se produit une diminution de la phosphorylation de l'AMPK, favorisant la synthèse des triglycérides et leur accumulation dans le foie, et la synthèse du cholestérol. Cette accumulation participant même au phénomène d'insulinorésistance. N'ayant pas trouvé d'études confirmant cette hypothèse, l'explication des troubles lipidiques reste inconue.

b) *Modifications du métabolisme glucidique*

En 2013, une étude japonaise à mis en évidence le rôle de l'inhibition des récepteurs histaminergiques H1, dopaminergiques D2 et adrénergiques α1 par les antipsychotiques de 2e génération dans l'hyperglycémie et l'intolérance au glucose. Cette étude a surtout été ciblée sur l'olanzapine, montrant un accroissement de la glycémie mais sans progression du niveau d'insuline. La cause de l'hyperglycémie serait l'activation de l'AMPK par inhibition des récepteurs H1, D2, α1. [121] [122]

c) *Modifications des apports alimentaires et du poids*

L'augmentation du taux de leptine, observé surtout sous olanzapine et clozapine, tend à inhiber la phosphorylation de l'AMPK. La leptine, en inhibant l'AMPK, empêche l'inhibition de l'ACC et conduit à une augmentation de la synthèse de malonyl-CoA et à une augmentation de la synthèse des acides gras dans l'hypothalamus. L'augmentation du

malonyl-CoA hypothalamique va provoquer une régulation négative des neuropeptides orexigènes (NPY et AgRP) et une régulation positive des neuropeptides anorexigènes (POMC, CART) ce qui influencera la prise alimentaire. Cette information reste encore à prouver. [123]

Différents résultats ont été observés selon les études. Dans une étude de 2011, il a été démontré qu'une administration aigue d'olanzapine chez des souris n'induit pas d'élévation du taux d'AMPK comme il est supposé ; et une administration subchronique d'olanzapine, créé une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'AgRP et du NPY et une diminution de l'ARNm du POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus, associé a une diminution des taux d'AMPK. Théoriquement, les taux d'AMPK devraient augmenter. Ceci suggère que l'activation de l'AMPK n'est pas le premier mécanisme qui intervient dans la prise de poids sous antipsychotique de 2e génération. [111]

Dans une étude de toxicité aigüe sur les souris, il a été proposé que les récepteurs H1 seraient un médiateur de l'activation de l'AMPK hypothalamique. En effet, la prise de poids est corrélée à la puissance du blocage des récepteurs H1 de l'histamine. Plus l'affinité pour les récepteurs H1 est importante (plus la concentration inhibitrice médiane est faible) plus la prise de poids est importante. Le blocage du récepteur H1 stimule la phosphorylation de l'AMPK dans l'hypothalamus et inverse les actions de l'hormone anorexigène : la leptine. [115] [124]

En effet, en stimulant la phosphorylation de l'APMK, l'ACC est inhibée et on observe une diminution de la synthèse de malonyl-CoA. Ce taux réduit de malonyl-CoA permet d'agir positivement sur le NPY et l'AgRP et négativement sur le POMC et CART provoquant des effets orexigènes. [117] [118] [123]

Tableau 19 : Affinité pour le récepteur H1 corrélée avec l'effet orexigène

Molécule	**CI50,nM**	**Effets orexigènes**
Clozapine	9	++++
Olanzapine	13	+++
Quétiapine	40	++
Rispéridone	80	+/-
Halopéridol	2000+	-
Aripiprazole	3000+	-

CI50 : concentration inhibitrice médiane, ce qui correspond à la quantité d'antipsychotique nécessaire pour antagoniser la moitié des récepteurs H1

Enfin, comme il a été vu précédemment, la leptine inhibe théoriquement la phosphorylation de l'AMPK. Or contrairement à ce qui est attendu lors d'une augmentation du taux de leptine, les neuropeptides orexigènes progressent tandis que les neuropeptides anorexigènes déclinent. Cette observation est en faveur de la prise de poids observée cliniquement et d'une augmentation de la phosphorylation de l'AMPK par diminution de l'ACC et de l'accumulation de malonyl-CoA.

d) *Conclusion*

Pour conclure, les observations cliniques ne sont pas toujours celles attendus par rapport aux mécanismes théoriques. De plus, les études étant restreintes il est difficile de conclure quant aux mécanismes réellement impliqués. Selon les études déjà parues, la direction à prendre irait plus en faveur d'un accroissement de la phosphorylation de l'AMPK.

Partie 4 : Prise en charge du syndrome métabolique

La mise en place et l'adaptation d'un traitement antipsychotique exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin traitant afin d'assurer une prise en charge optimale des patients. Le pharmacien d'officine pourrait lui aussi contribuer à cette prise en charge par un suivi métabolique personnalisé. Le rôle du pharmacien dans le traitement antipsychotique serait redéfini. [74] [125]

Cette collaboration entre soignants permettra au patient d'avoir un meilleur suivi.

I. Attitude pratique

A. Bilan pré thérapeutique

Afin de mieux comprendre les risques métaboliques, il est important de rechercher les facteurs de risques de chaque patient. La recherche de troubles métaboliques préexistants et des facteurs exposant le patient au risque de développer des troubles métaboliques doit être effectuée par le prescripteur avant la mise sous traitement antipsychotique. [29] [55] [60] [74] [125]

Il est recommandé, par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et au niveau international par l'APA :

- d'interroger le patient sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardiovasculaire dans la famille), sur les traitements en cours, particulièrement ceux pouvant interférer avec les métabolismes glucidique et lipidique. Les antécédents du patient doivent être revus tous les ans.
- d'interroger le patient sur son hygiène de vie : habitudes alimentaires, activité physique, consommation d'alcool, toxicomanie, tabagisme.

- De pratiquer des bilans clinique et biologique : pesée, calcul de l'IMC, mesure du périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle à l'aide d'un brassard huméral adapté à la circonférence du bras, dosage à jeun du cholestérol (total, LDL, HDL), des triglycérides, et de la glycémie.

[54][55][60][66][74][125]

La mesure du périmètre abdominal se fait à l'aide d'un mètre ruban, le patient doit être debout. Le praticien prendra la mesure à mi-distance entre la dernière côte flottante et la partie supérieure de la crête iliaque, à la fin d'une expiration. Le mètre ruban doit être positionné parallèlement au sol et ne doit pas comprimer la peau.

Si des anomalies sont détectées avant la mise sous traitement, le prescripteur peut être amené, dans certains cas, à orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge adaptée. [125]

Il est nécessaire de choisir un antipsychotique en tenant compte notamment du bilan clinique et biologique initial.

De plus, il est nécessaire d'informer les patients et leur entourage sur le risque de survenue de troubles métaboliques. Il doit être recommandé au patient d'adopter un régime alimentaire équilibré, de pratiquer une activité physique régulière et, s'il y a lieu, de diminuer la consommation d'alcool et/ou de tabac. Il convient d'encourager les patients à assurer une surveillance de leur poids. Les patients (et leur entourage) doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement, en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (notamment polyurie, polydipsie). [54] [74] [125]

B. Pendant le traitement

La posologie minimale efficace de l'antipsychotique utilisé doit être recherchée en priorité. La monothérapie par voie orale, si possible, est privilégiée.

La clozapine et l'olanzapine sont les deux molécules qui engendrent le plus d'effets métaboliques. La clozapine ne devra pas être prescrite en première intention et sera réservée à une prescription de deuxième rang dans les schizophrénies résistantes aux autres traitements

par exemple. L'olanzapine quant à elle pourra en pratique être prescrite en première intention lorsque l'état clinique du patient le nécessite. Elle n'est pas réservée aux seules schizophrénies réfractaires aux autres traitements. [60]

Les effets secondaires se produisent particulièrement durant les trois premiers mois du traitement. Ce sont pendant ces premiers mois que la surveillance va être plus importante. [60]

La stratégie de la surveillance dépend à la fois des facteurs de risques retrouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et du médicament antipsychotique instauré. [125]

La prise pondérale : il est recommandé de contrôler le poids après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement. Cette surveillance sera plus fréquente si la prise de poids est rapide et importante. Une prise de poids de + 7 %, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur. Elle doit le conduire à rechercher un diabète. [54] [125]

Le tour de taille : il est préconisé de surveiller le tour de taille annuellement. Cette surveillance dépendra en réalité des modifications cliniques éventuelles ; elle devrait se calquer sur la périodicité du contrôle de la prise de poids, soit après 1 mois et 3 mois de traitement, puis trimestriellement. [55] [66]

La glycémie : il est recommandé de doser la glycémie après 3 mois et 12 mois de traitement, puis annuellement. Si besoin, sera effectuée une surveillance insulinémique. Le prescripteur est invité à interroger, dans l'intervalle, le patient sur la survenue éventuelle de symptômes évocateurs du diabète. Des dosages plus fréquents peuvent être nécessaires en fonction des données cliniques, des antécédents familiaux ou de la glycémie initiale. [13][54][55] [66] [125]

Pour une glycémie supérieure à 5,6 mmol/L (1g/L) ou en début de traitement, un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale est fortement recommandé ; afin de confirmer le diagnostic du diabète ou de dépister une intolérance au glucose avant que le diabète ne s'exprime par une hyperglycémie à jeun si cette épreuve est faite en début de traitement. La sensibilité de ce test serait plus importante que celle d'une simple glycémie. Ce test s'effectue après une période de jeun de 8 à 12h, une glycémie de référence est faite avant de commencer le test. Le patient ingère une solution de glucose dosée à 75 g en moins de 5 minutes puis des échantillons de sang sont prélevés à 30 minutes d'intervalles durant deux heures pour mesurer la glycémie. [13] [55] [94]

Interprétation du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale :

- diagnostic de diabète si la glycémie est supérieure à 2g/L (11mmoles/L) 2 heures après l'ingestion de glucose ;
- diagnostic d'intolérance au glucose si la glycémie est comprise entre 1,4 g/L (7,7mmoles/L) et 2 g/L (11 mmoles/L) 2 heures après l'ingestion de glucose;
- un pic d'insulinosécrétion survient généralement avant la soixantième minute.

[53] [126]

L'intolérance au glucose est un des stades annonciateur du diabète, lorsque la glycémie est supérieure à la normale mais sans atteindre les valeurs caractéristiques du diabète. Chez ces patients le risque de développer un diabète est plus important. [127]

Afin de refléter la glycémie des trois derniers mois, il peut être judicieux de pratiquer un dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c). Dans le cas où l'hémoglobine glycosylée est supérieure ou égale à 6,5%, un diagnostic de diabète est posé. Pour des valeurs comprises entre 5,7 et 6,4%, le patient présente une intolérance au glucose. [55]

Les patients traités par des posologies élevées ou recevant d'autres médicaments hyperglycémiants (β-bloquants, glucocorticoïdes, diurétiques, thiazidiques, etc.) devront faire l'objet d'une surveillance renforcée. [13]

Entre le 4e et le 12e mois de traitement, selon les recommandations officielles, il n'y a pas de dosage de la glycémie si les résultats précédents restent dans la limite de la normale. C'est donc pendant cette période que les patients peuvent développer un diabète silencieux. Pendant la première année de traitement, la surveillance de la glycémie devrait être réalisée trimestriellement puis 1 à 2 fois par an. [55]

<u>Le bilan lipidique</u> : la pratique d'un bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL, triglycérides) est recommandée 3 mois après l'instauration du traitement, puis après 5 ans en cas de bilan normal, ou plus fréquemment selon les données cliniques (prise de poids, diabète). [54] [55] [66] [125]

Selon Meyer, une surveillance plus rapprochée serait nécessaire. En effet, il faudrait effectuer une surveillance annuelle avec les antipsychotiques associés à un faible risque lipidogène (butyrophénones, rispéridone, aripiprazole), sauf si le bilan initial était perturbé. La surveillance devrait être trimestrielle avec les médicaments à fort potentiel lipidogène que

sont les phénothiazines, la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine. Elle peut être réduite ultérieurement à une surveillance semestrielle si les taux de lipides restent normaux. [13] [95]

D'autres auteurs suggèrent une surveillance lipidique, après 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement puis annuellement quelque soit l'antipsychotique de 2e génération employé. Ils appuient leur périodicité de surveillance, par le fait qu'il soit possible qu'il y ait un dérèglement du profil lipidique sans prise de poids significative. [55]

La pression artérielle : il est recommandé de contrôler la pression artérielle après 3 mois de traitement puis une fois par an. La fréquence peut être plus importante si elle est cliniquement indiquée. [55] [66] [125]

C. Réévaluation selon l'évolution métabolique

La survenue d'une anomalie clinique ou biologique au cours de la surveillance doit entraîner une réponse rapide telle que la prise en compte des habitudes de vie, la sollicitation d'un avis spécialisé avec traitement médicamenteux éventuel, voire un changement du traitement antipsychotique. Une collaboration étroite entres professionnels de santé est essentielle afin de parvenir à cet objectif. [74]

D. Tableaux récapitulatifs des recommandations pour le suivi métabolique des patients traités par antipsychotiques atypiques

1. Recommandations françaises

Tableau 20 : Recommandations françaises de périodicité des contrôles métaboliques par L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Etat général	☆					
Antécédents somatiques	☆					
Poids et IMC	☆	☆	☆	☆		
Périmètre abdominal	☆					
Glycémie à jeun	☆		☆		☆	
Bilan lipidique	☆		☆			☆
Pression artérielle	☆		☆		☆	

T0 : avant le traitement

M1 : 1 mois après le début du traitement

M3 : 3 mois après le début du traitement

[125]

2. Recommandations américaines

Tableau 21 : Recommandations américaines de périodicité des contrôles métaboliques (lors de la conférence de consensus sur les antipsychotiques, l'obésité et le diabète de 2004)

Paramètres d'évaluation	**T0**	**M1**	**M2**	**M3**	**Trimestriellement**	**Annuellement**	**Tous les 5 ans**
Antécédents médicaux personnels et familiaux	☆					☆	
Poids et IMC	☆	☆	☆	☆	☆		
Périmètre abdominal	☆					☆	
Glycémie à jeun	☆			☆		☆	
Bilan lipidique	☆			☆			☆
Pression artérielle	☆			☆		☆	

NB : Des évaluations plus fréquentes peuvent être justifiées en fonction de l'état clinique du patient

T0 : avant le traitement

M1 : 1 mois après le début du traitement

M3 : 3 mois après le début du traitement

[66]

3. Choix des recommandations à suivre

Les recommandations américaines sont plus complètes et la surveillance des paramètres métaboliques est plus fréquente que dans les recommandations françaises. La détection d'une quelconque anomalie est surement plus rapide en suivant les recommandations américaines. Dans les 2 cas, la surveillance s'adapte aux modifications cliniques du patient.

II. Gestion et traitements des effets indésirables

A. Introduction

Normalement, tous les patients recevant un antipsychotique de seconde génération, quelque soit le diagnostic, devraient être soumis à un dépistage de base approprié et à une surveillance continue. [66] [73]

La prise en charge du syndrome métabolique sous traitement antipsychotique en France est anormalement basse par rapport au nombre de patients qui en sont atteints, comme dans tous les pays Européens.

Par exemple, une étude réalisée dans le nord de l'Angleterre, sur une cohorte de 90 patients durant 600 jours en moyenne, a montré qu'aucun IMC ni tour de taille n'ont été noté dans les dossiers des patients. La présence d'un problème de poids a été identifiée dans 21% des cas, mais les renseignements sur le style de vie ou les habitudes du patient ne sont documentés que dans moins de 10% des cas et seulement 7% des patients ont été orientés vers un professionnel. Seulement 27% ont eu un suivi de la glycémie et des lipides, 51% n'ont eu aucun suivi (le reste des patients ayant eu soit un suivi glycémique ou lipidique). [55] [128]

Selon l'étude CATIE, 74% des patients arrêtent prématurément leur traitement dans les 18 mois. Cet arrêt serait dû à une efficacité insuffisante, une intolérance ou une décision du patient pour un autre motif. Cela montre l'importance de l'information et de la psychoéducation lors de l'entretien avec le patient. [74]

B. La prise de poids

Les stratégies préventives pour la prise de poids sont les plus efficaces. Cette déclaration s'appuie sur 16 études publiées entre 2000 et 2008, qui montrent que les interventions comportementales empêchent ou inversent la prise de poids. Elles se sont s'appuyées sur une alimentation saine et/ou de l'activité physique ou des thérapies comportementales ou encore des techniques de motivation.

En moyenne, au bout de 12 à 16 semaines d'interventions la perte de poids était de 2,63 kg ; au bout de 6 mois d'intervention elle était de 4,24 kg ; et enfin après 12 à 18 mois d'intervention elle retombe à 3,05 kg. Il a été observé également une amélioration de la régulation de l'insuline et de l'hémoglobine glycosylée.

[55] [59]

L'implication de l'entourage dans cet objectif de stabilisation ou de perte de poids peut permettre d'obtenir de meilleurs résultats. [55] [59]

Deux antipsychotiques de seconde génération sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine : la clozapine et l'olanzapine. De ce fait, leur prescription doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques encourus. Il faut les utiliser autant que faire se peut en monothérapie. La surveillance régulière du poids est indispensable. [13]

Plusieurs stratégies thérapeutiques permettent de limiter la prise de poids sous antipsychotiques. Outre le choix de la molécule dont il vient d'être question, il faut adapter le régime alimentaire du patient (ration normo- ou hypo-calorique équilibrée). [13]

L'American Psychiatric Association (APA) recommande, en cas d'élévation de l'IMC de plus d'une unité à partir d'un IMC de 18,5 ou d'une prise de poids de plus de 7% par rapport au poids de départ, d'instaurer une prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse associée à une surveillance accrue du poids. Après une prise de poids importante, il est préférable de réduire les doses ou de remplacer le traitement actuel par un autre antipsychotique avec moins de risques sur le plan métabolique, si la prise de poids se poursuit malgré les interventions non pharmacologiques. Toutefois, cette alternative n'est pas toujours possible en pratique dans le cas où la molécule prescrite est la seule efficace.

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

[55] [60] [61] [66] [73] [74]

La prise en charge du poids est primordiale, il en va de la bonne observance du traitement. La prise de poids peut avoir un impact majeur en termes de discrimination sociale. [59] [74]

C. Le diabète

1. Prévention et conduite à tenir

La prévention du développement d'un diabète repose sur la recherche des antécédents personnels et familiaux, le contrôle de la ration calorique, la limitation du tabagisme (inducteur d'hyperinsulinisme), la réduction de la sédation iatrogène et la mise en œuvre d'exercice physique. [13]

Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et éventuellement de quétiapine. [13]

En cas de développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète sous traitement par l'un de ces antipsychotiques, il faut lui en substituer un autre ou tenter d'utiliser la posologie minimale efficace si la substitution n'est pas possible. Chez des patients ayant une psychose résistante, le recours à la clozapine peut s'avérer indispensable. Dans ce cas, en présence d'un hyperinsulinisme, il faut instaurer une surveillance rapprochée de ce paramètre, du poids, de la glycémie, de l'hémoglobine glycosylée. En présence d'un diabète, il faut employer des antidiabétiques oraux ou de l'insuline. [13]

L'antidiabétique oral qui a un rôle prépondérant dans le traitement du diabète induit par les antipsychotiques est la metformine.

2. La metformine

a) *Généralités*

Le chlorhydrate de metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et post-prandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie. [44]

Le chlorhydrate de metformine peut agir par trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

[44] [129]

Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. [44]

Le chlorhydrate de metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour. [44]

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, le chlorhydrate de metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : le chlorhydrate de metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. [44]

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, en particulier des diarrhées. Les biguanides sont contre-indiqués en cas d'ischémie, d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. [17] [44]

b) *Intérêts de l'utilisation de la metformine dans le diabète induit par les antipsychotiques de deuxième génération*

La metformine est principalement utilisée lors d'un traitement par olanzapine ou par clozapine, les deux molécules avec lesquelles la prise de poids et les troubles métaboliques sont les plus importants. [129]

Des méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation de la metformine lors d'une prise de poids sous antipsychotique de 2e génération et d'une modification de la glycémie. La metformine montre une efficacité supérieure lorsqu'elle est administrée tôt dans le cadre d'une prise de poids rapide. L'administration quotidienne de metformine à une dose supérieure à 750 mg par jour permet de perdre de la masse grasse et ainsi de stabiliser le poids, de diminuer l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose. La metformine doit être administrée de façon curative et non préventive. [55] [60] [61] [73]

Une méta-analyse, publiée en 2010, dans le « British Journal of Clinical Pharmacology », à propos de l'utilisation de la metformine lors d'une prise de poids sous olanzapine a montré d'importants résultats. La dose minimale de metformine est de 750 mg dans chaque étude. Après 12 semaines de traitement, la perte de poids est de 5,02 kg, le tour de taille perd 1,42cm et l'IMC diminue de 1,82 kg/m² (avec un intervalle de confiance de 95 %). [129]

De nombreuses molécules ont été proposées pour le traitement du syndrome métabolique, par exemple : l'amantadine, le topiramate, la fluvoxamine, la ranitidine, etc, mais l'utilisation de la metformine est préférable du fait de son profil d'effets secondaire favorable, de ses interactions avec les autres médicaments peu nombreuses et de ses trois mécanismes d'action. [61] [129]

En pratique, la prescription de la metformine est intéressante mais ne doit pas être généralisée à tous les patients traités par un antipsychotique de 2e génération ayant des effets métaboliques importants. La vigilance s'impose à propos des contre-indications de la metformine avec les traitements associés du patient. [129]

c) *Action de la metformine sur l'AMPK*

En 2001, une équipe américaine a montré que la metformine active l'AMPK (AMP-activated protein kinase). Depuis quelques années, il est admis mais pas formellement démontré que la metformine améliore l'hyperglycémie en inhibant les gènes responsables de la production de glucose dans le foie via l'activation de l'AMPK. [130]

Une étude de l'INSERM a démontré que la modulation de l'activité de l'AMPK n'a pas de conséquence directe sur la régulation de la production de glucose par le foie. De plus, cette étude a prouvé que le mode d'action à court terme de la metformine est indépendant de l'AMPK et d'un effet génique. Finalement, les chercheurs : M. Foretz et S. Hébrard, montrent que le médicament inhibe la production de glucose hépatique par un mécanisme purement énergétique en modifiant le fonctionnement des mitochondries, un organite cellulaire produisant de l'énergie sous forme d'ATP. [130]

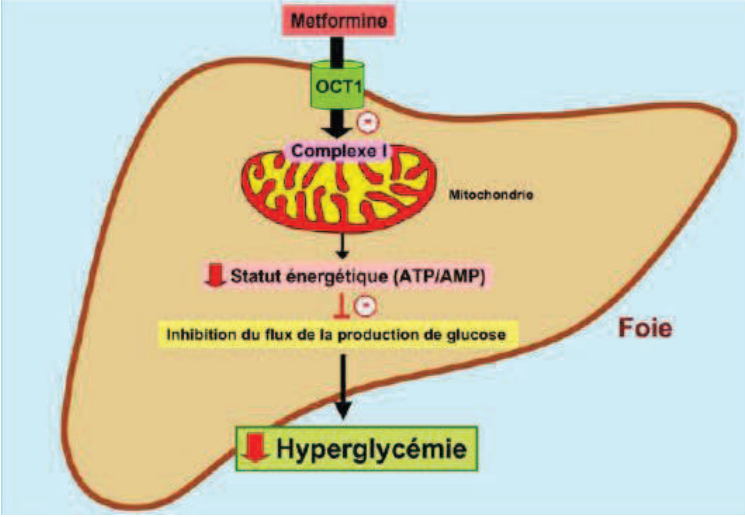


Figure 38 : Mécanisme d'action de la metformine [130]

En effet, la formation de glucose par le foie nécessite un apport important d'énergie sous forme d'ATP. L'administration de metformine entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie, mais suffisante pour réduire le flux de la production de glucose hépatique. [130]

Par ailleurs, les chercheurs suggèrent qu'un autre mécanisme pourrait être impliqué dans l'action antidiabétique de la metformine sur le long terme. Ils proposent que l'activation de

l'AMPK par la metformine pourrait améliorer la stéatose hépatique, une accumulation de lipides dans le foie fréquemment associée au diabète de type 2. Cette seconde voie déclencherait une meilleure sensibilité à l'insuline et empêcherait l'emballement de la production hépatique de glucose. Ce travail a permis d'identifier un nouveau mécanisme permettant le contrôle de la production de glucose dans le foie et offre également des perspectives thérapeutiques dans le traitement de la stéatose hépatique. [130]

D. Les dyslipidémies

1. Conduite à tenir

L'existence d'une dyslipidémie doit conduire à utiliser avec précautions la clozapine, l'olanzapine et éventuellement la quétiapine. La probabilité de l'aggravation de cette dyslipidémie lors de l'usage de ces molécules est importante. Si un trouble lipidique apparaît sous traitement, l'antipsychotique doit être changé ou éventuellement diminué si sa substitution n'est pas possible. [13]

En cas d'élévation des triglycérides ou du LDL-cholestérol, un régime hypolipémiant associé à une activité physique régulière est souhaitable. En cas de persistance des anomalies, il est recommandé d'introduire un traitement par statine (en cas d'hypercholestérolémie) ou fibrates (en cas d'hypertriglycéridémie prédominante). [74]

2. Traitement

a) *Les statines*

Ce sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme qui permet la biosynthèse du cholestérol. Elles sont indiquées dans le cadre des hypercholestérolémies, en prévention des accidents cardiovasculaires. Les molécules disponibles sont l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, etc.

Les principaux effets indésirables sont : une atteinte hépatique, des crampes, une rhabdomyolyse, des myalgies. Les statines sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité au produit ou d'insuffisance hépato-cellulaire.

La prescription de statines nécessite un bilan hépatique pré thérapeutique et une surveillance des transaminases, des γ-GT et des CPK à un, trois, six mois et un an. Une élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale doit faire arrêter le traitement ; la surveillance des CPK permet de dépister une rhabdomyolyse.

[17] [44]

b) *Les fibrates*

Les fibrates agissent à la fois sur la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase et des triglycérides. Par exemple, le fénofibrate est indiqué dans les hyperlipidémies mixtes.

Les principaux effets indésirables sont : myalgies, rhabdomyolyse, hépatotoxicité, lithiase biliaire.

La prescription de fibrates nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale et des transaminases hépatiques.

[17] [44]

III. Synthèse de la prise en charge du syndrome métabolique

Tableau 22 : Tableau récapitulatif de la prise en charge du syndrome métabolique

Effets métaboliques	Prévention	Traitement
Prise de poids	- Evaluer les facteurs de risque - En 1ère intention prescrire un antipsychotique avec un faible risque de prise de poids	- Régime, règles hygiéno-diététiques, activité physique - diminuer les doses ou substituer par un autre antipsychotique - associer à la metformine
Diabète	- Evaluer les facteurs de risques - Effectuer un dosage de la glycémie à jeun - Dans certains cas faire une épreuve de glycémie provoquée et doser l'hémoglobine glycosylée (HbA1c)	- Prise en charge diététique, perte de poids - Activité physique - Consultation diabétologique pour un traitement pharmacologique du diabète (Metformine ++) - Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction de diabète
Hyperlipidémie	- Evaluer les facteurs de risques - Effectuer un bilan lipidique	- Prise en charge diététique, perte de poids - Activité physique - Traitement par statine ou fibrate -Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction d'hyperlipidémie

IV. Projet : implication du pharmacien d'officine dans le suivi des patients sous antipsychotiques atypiques

La nouvelle convention nationale des pharmaciens, datant de 2012, marque une réelle évolution du métier avec l'ambition de valoriser son rôle en santé publique. [[131]]

Dans le même dessein que l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux, j'ai imaginé qu'il pourrait en être de même pour les patients sous antipsychotiques atypiques. Aux USA, des chercheurs avaient imaginé un poste d'infirmière « spéciale suivi cardiométabolique » ; cependant, je pense que pour la gestion des effets indésirables des médicaments, le pharmacien qui est LE spécialiste des médicaments est plus approprié pour ce rôle. L'accompagnement des patients pourrait se faire par des entretiens pharmaceutiques réguliers, au cours desquels le pharmacien exercerait son rôle de conseil pour l'initiation, l'observance et le suivi des traitements. Nous pouvons imaginer que d'ici quelques temps, toujours dans l'idée de valoriser le rôle du pharmacien, il pourrait avoir un rôle de prescription d'analyses médicales pour réaliser le suivi. Pour faire ces entretiens pharmaceutiques, avoir un suivi optimal et uniformisé à tous les pharmaciens, j'ai réalisé un projet de site internet. Ce site pourrait s'intituler : « Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques (neuroleptiques de deuxième génération) ».

A. Accès au site

Ce site serait destiné aux pharmaciens d'officine pour réaliser leurs entretiens pharmaceutiques, mais aussi aux médecins à la fois psychiatres et omnipraticiens dans le but de visualiser les résultats et ainsi adapter le traitement.

L'accès au site se ferait au moyen d'un identifiant et d'un mot de passe confidentiels.

Les données des patients devraient être stockées par un hébergeur de données de santé afin qu'elles restent confidentielles.

Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques
(neuroleptiques de deuxième génération)
Ce site s'adresse à la fois aux pharmaciens d'officine, pour lesquels leur mission sera le suivi métabolique des patients sous traitements antipsychotiques atypiques,
et aux médecins afin de consulter les résultats du suivi et de prendre les meilleures décisions concernant le traitement.
L'objectif est d'avoir un suivi optimal et personnalisé de chacuns d'entre eux.
Recherche patient:
Nom:
Ou
Numéro de Sécurité sociale
Identifiant :
Mot de passe :
Connexion
Informations patient:
Nom:
Prénom:
Date de naissance:
Numéro de Sécurité sociale:
Médecin Traitant:
Allergies / intolérances:
Suivi médical:
TRAITEMENTS
Traitement psychiatrique :
Traitement associé :

B. Données du patient

La recherche du patient dans la base de données serait possible soit par son nom soit par son numéro de sécurité sociale. Les données renseignées sur la fiche patient seraient : nom, prénom, date de naissance, numéro de sécurité sociale, le nom du médecin référent (le psychiatre, le neuropsychiatre ou tout autre prescripteur du traitement antipsychotique), le nom du médecin traitant et les allergies/intolérances.

S'en suivrait plusieurs onglets pour le suivi médical avec dans un premier temps, la liste des médicaments prescrits au patient ; à la fois dans le cadre de sa pathologie psychiatrique mais également les traitements qui y sont associés. Cela permettant d'avoir une vue d'ensemble sur les médicaments pris par le patient.

file:// /index.html — Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques

Dr Laure PISSOT
déconnexion

Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques
(neuroleptiques de deuxième génération)

Ce site s'adresse à la fois aux pharmaciens d'officine, pour lesquels leur mission sera le suivi métabolique des patients sous traitements antipsychotiques atypiques; et aux médecins afin de consulter les résultats du suivi et de prendre les meilleures décisions concernant le traitement.

L'objectif est d'avoir un suivi optimal et personnalisé de chacuns d'entre eux.

Recherche patient:

Nom: RECHERCHER

Ou

Numéro de Sécurité sociale: RECHERCHER

Informations patient:

Nom: DURAND
Prénom: Serge
Date de naissance: 02/03/1973
Numéro de Sécurité sociale: 173037654012345

Médecin référent: Dr A.
Médecin Traitant: Dr B.

Allergies / Intolérances: Pénicilline

Suivi médical: SÉLECTIONNER UN ONGLET

TRAITEMENTS | SUIVI | EVOLUTION | COMMENTAIRES | COORDONNÉES MÉDECINS / PHARMACIENS

Traitement psyhiatrique :	*Traitement associé :*
Zyprexa 10mg: 1cp/j	Paracétamol 1g: 1cp matin, midi et soir
Lepticur 10mg: 1cp/j	Levothyrox 50µg: 1cp matin à jeun
Seresta 50mg: 1cp matin, midi et soir	Macrogol 10g: 1 sachet le matin
Stilnox 10mg: 1cp au coucher	

C. Suivi des patients

Le second onglet permettrait de renseigner les résultats des mesures effectuées par le pharmacien : le poids, le calcul de l'IMC, la mesure du périmètre abdominal à l'aide d'un mètre ruban, la pression artérielle ; et des dosages biologiques qu'il aurait prescrit lors de son précédent entretien : la glycémie à jeun, les triglycérides, le HDL-cholestérol. Les résultats biologiques seraient directement transmis du laboratoire d'analyses médicales au prescripteur, à savoir le pharmacien (le risque d'oubli de la part du patient de ses résultats biologiques lors de son entretien pharmaceutique étant trop important).

De plus, les résultats antérieurs figureraient sur la partie droite de l'écran avec la date à laquelle ils auraient été pratiqués. Une dernière case intitulée « surveillance » servirait à informer les médecins sur la date à laquelle sera fait un prochain entretien pharmaceutique (date évaluée en fonction de l'évolution des résultats).

Le troisième onglet, intitulé évolution, reprendrait tous les résultats du patient depuis le début de son suivi métabolique dans un tableau de valeurs. Grace à ce tableau, des graphiques ou un histogramme seraient tracés, dans le but de mieux visualiser l'évolution des paramètres métaboliques au cours du temps.

file:// /index.html — Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques

Recherche patient:

Nom: RECHERCHER

Ou

Numéro de Sécurité sociale: RECHERCHER

Informations patient:

Nom: DURAND
Prénom: Serge
Date de naissance: 02/03/1973
Numéro de Sécurité sociale: 173037654012345

Médecin référent: Dr A.
Médecin Traitant: Dr B.

Allergies / Intolérances: Pénicilline

Suivi médical: SÉLECTIONNER UN ONGLET

TRAITEMENTS | SUIVI | EVOLUTION | COMMENTAIRES | COORDONNÉES MÉDECINS / PHARMACIENS

Date :		
Poids :		kg
IMC :		
Périmètre abdominal :		cm
Pression artérielle :		
Glycémie à jeun :		g/L
Triglycérides :		g/L
HDL - Cholestérol :		g/L
Surveillance :		

Résultats précédents :

Date : 15/07/2013

Poids : 72 kg

IMC : 24,3

Périmètre abdominal : 93 cm

Pression artérielle : 14/9

Glycémie à jeun : 1 g/L

Triglycérides : 1,5 g/L

HDL - Cholestérol : 0,49 g/L

Surveillance : dans 3 mois

file:// /index.html — Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques

Informations patient:

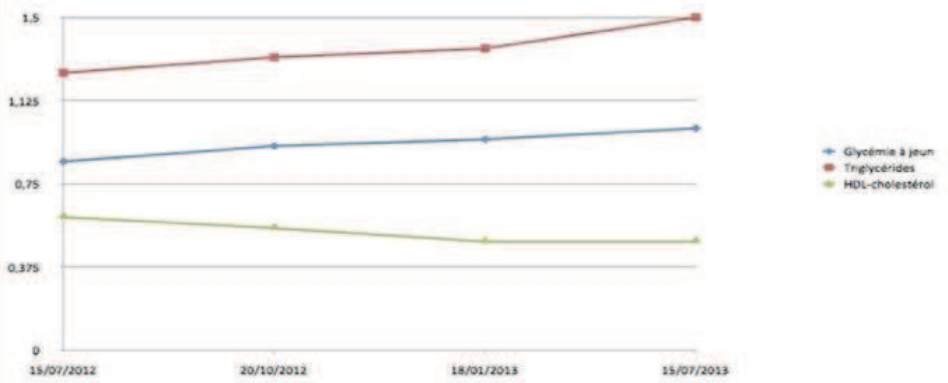
Nom: DURAND
Prénom: Serge
Date de naissance: 02/03/1973
Numéro de Sécurité sociale: 173037654012345

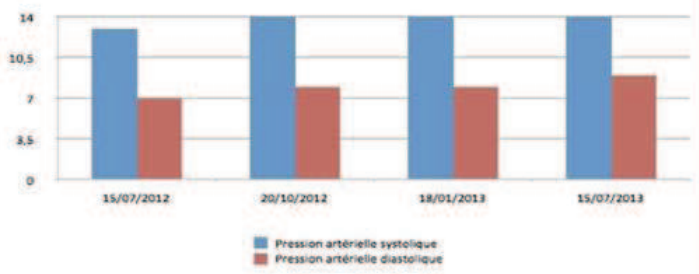
Médecin référent: Dr A.
Médecin Traitant: Dr B.

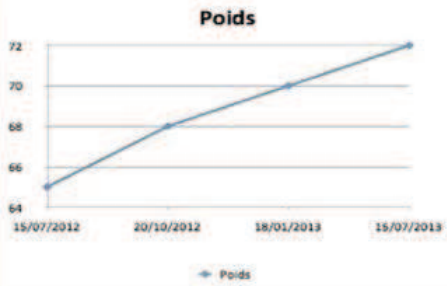
Allergies / Intolérances: Pénicilline

Suivi médical: SÉLECTIONNER UN ONGLET

TRAITEMENTS | SUIVI | EVOLUTION | COMMENTAIRES | COORDONNÉES MÉDECINS / PHARMACIENS





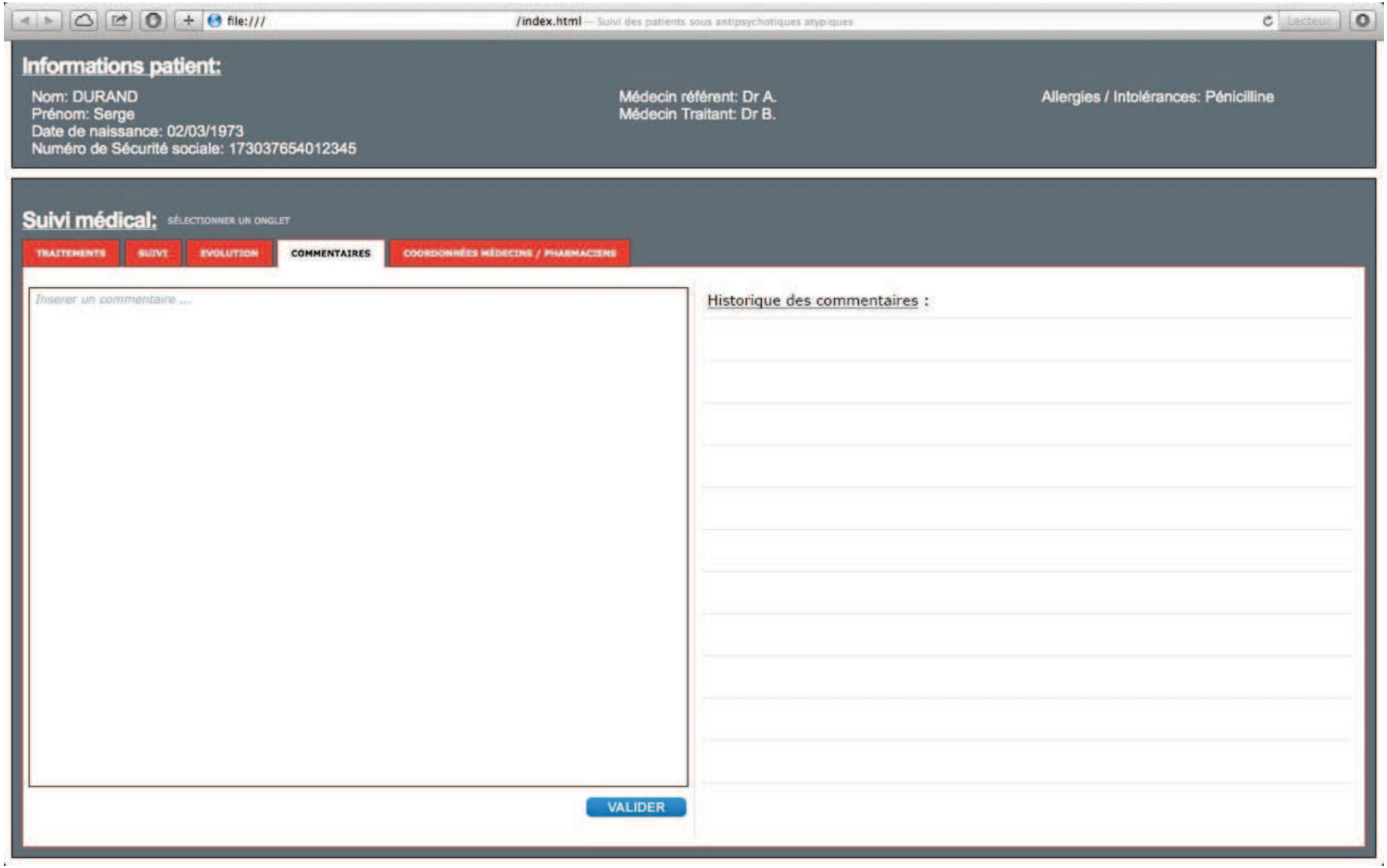


Date	15/07/2012	20/10/2012	18/01/2013	15/07/2013
Poids	65	68	70	72
	15/07/2012	20/10/2012	18/01/2013	15/07/2013
Périmètre abdominal	85	89	91	93
	15/07/2012	20/10/2012	18/01/2013	15/07/2013
Pression artérielle systolique	13	14	14	14
Pression artérielle diastolique	7	8	8	9
	15/07/2012	20/10/2012	18/01/2013	15/07/2013
Glycémie à jeun	0,85	0,92	0,95	1
Triglycérides	1,25	1,32	1,36	1,5
HDL-cholestérol	0,6	0,55	0,49	0,49

D. Synthèse et commentaires

L'onglet commentaires servirait à faire un compte-rendu du rendez-vous principalement sur les résultats métaboliques, compte rendu succin mais explicite permettant au médecin d'adapter le traitement si besoin. Il serait également possible de communiquer au médecin par ce biais, le fait que le patient ne prenne pas son traitement, présente un changement d'attitude ou encore ne se présente pas au rendez-vous de suivi.

Le médecin serait autorisé à inscrire des informations pour le pharmacien dans cette case.


file:///
/index.html — Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques
Lecteur
Informations patient:
Nom: DURAND
Prénom: Serge
Date de naissance: 02/03/1973
Numéro de Sécurité sociale: 173037654012345
Médecin référent: Dr A.
Médecin Traitant: Dr B.
Allergies / Intolérances: Pénicilline
Suivi médical:
SÉLECTIONNER UN ONGLET
TRAITEMENTS
SUIVI
EVOLUTION
COMMENTAIRES
COORDONNÉES MÉDECINS / PHARMACIENS
Inserer un commentaire ...
Historique des commentaires :
VALIDER

E. Coordonnées des médecins et du pharmacien en charge du patient

Dans un dernier onglet, seraient renseignées les coordonnées du pharmacien réalisant le suivi métabolique, celles du médecin référent et celles du médecin psychiatre. Si l'adresse mail des médecins est renseignée, une option ferait en sorte de leur envoyer un mail afin de leur signaler que le patient a eu un entretien pharmaceutique avec son pharmacien et de joindre une copie du compte-rendu.

file:// /index.html — Suivi des patients sous antipsychotiques atypiques

Informations patient:

Nom: DURAND
Prénom: Serge
Date de naissance: 02/03/1973
Numéro de Sécurité sociale: 173037654012345

Médecin référent: Dr A.
Médecin Traitant: Dr B.

Allergies / Intolérances: Pénicilline

Suivi médical: SÉLECTIONNER UN ONGLET

TRAITEMENTS | SUIVI | EVOLUTION | COMMENTAIRES | COORDONNÉES MÉDECINS / PHARMACIENS

Pharmacien :		***Médecin référent :***		***Médecin traitant :***	
Nom Pharmacien :	Dr Laure PISSOT	Nom médecin :	Dr A.	Nom médecin :	Dr B.
Nom Pharmacie :	Pharmacie de la feuillie	Spécialité :			
Adresse :	25 rue du centre	Adresse :		Adresse :	
	76220 la Feuillie				
Numéro Téléphone :		Numéro Téléphone :		Numéro Téléphone :	
Numéro Fax :		Numéro Fax :		Numéro Fax :	
Adresse Mail :		Adresse Mail :		Adresse Mail :	

F. Conclusion du projet

L'objectif est de valoriser le métier de pharmacien, lui donner de nouveaux rôles.

Grâce à ce site, le suivi des patients sous antipsychotiques sera complet, régulier, avec une meilleure communication entre les pharmaciens et les médecins. Ce projet s'inscrit dans une démarche de qualité des soins.

Conclusion

Le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques n'est pas rare et sa prise en charge est largement inférieure aux besoins actuels. Le recul sur les nouvelles molécules de deuxième génération est encore faible, d'ici quelques années les problèmes cardiovasculaires risquent d'exploser.

Il est nécessaire de développer la prise en charge du syndrome métabolique dès à présent afin de réduire la morbité et la mortalité de ces patients souffrants de maladie mentale. Une prise en charge pluridisciplinaire permettrait une évolution favorable à ce problème : le médecin dans son rôle de prescripteur et d'évaluation des risques, et le pharmacien avec de nouvelles missions de surveillance biologique et clinique.

Bibliographie

1. Costentin, J. *Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel*. (Elsevier, 2004).

2. Stahl, S.-M. *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. (Médecine Sciences Publications, 2010).

3. Schizophrénie. at <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>

4. Amato, T. d' & Saoud, M. *La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements*. (Masson, 2006).

5. Associati, A. P. *DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisié*. (Editions Masson, 2003).

6. Dictionnaire de psychiatrie français-anglais: Amazon.fr: P. Juillet: Livres. at <http://www.amazon.fr/Dictionnaire-psychiatrie-fran%C3%A7ais-anglais-P-Juillet/dp/2853192792/ref=sr_1_7?ie=UTF8&qid=1392804174&sr=8-7&keywords=dictionnaire+de+psychiatrie>

7. traitements de la maladie de parkinson et recherche — Acces. at <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements>

8. Pharmacologie_des_neuroleptiques.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.schizophrenies.fr/PDF/Pharmacologie_des_neuroleptiques.pdf>

9. Ban, T. A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **3,** 495–500 (2007).

10. DELAY, J., DENIKER, P. & HARL, J. M. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann. Méd.-Psychol.* **110,** 112–117 (1952).

11. Carlsson, A. & Lindqvist, M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3- Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* **20,** 140–144 (1963).

12. Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. & Meltzer, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* **45,** 789–796 (1988).

13. Modalités d'utilisation des neuroleptiques.pdf (Objet application/pdf). at <http://randy.royledoux.free.fr/MER%20Comportement%20normal%20et%20pathologique/Articles%20Thibaut/Modalit%C3%A9s%20d%27utilisation%20des%20neuroleptiques.pdf>

14. neuroleptiques_DP_06_2008.pdf (Objet application/pdf). at <http://adiph.org/neuroleptiques_DP_06_2008.pdf>

15. neuroleptiques_2.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.schizophrenies.fr/PDF/neuroleptiques_2.pdf>

16. neuroleptiques.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>

17. Millet, B., Vanelle, J.-M. & Benyaya, J. *Prescrire les psychotropes*. (Elsevier Masson, 2010).

18. Durand, D. V., Jeunne, C. L., Aslangul, E., Bertin, P. & Collectif. *Dorosz Guide pratique des médicaments*. (Maloine, 2008).

19. SEROQUEL XR_PM_fr.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SEROQUEL%20XR_PM_fr.pdf>

20. xeroquel_-_ct-9399.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf>

21. LAMBERT, P. A. & REVOL, L. [Psychopharmacological and clinical classification of different neuroleptic drugs. General therapeutic indications in psychoses]. *Presse Médicale* **68,** 1509–1511 (1960).

22. Méthodes Chimiothérapiques En Psychiatrie ; Les Nouveaux Médicaments Psychotropes sur PriceMinister. at <http://www.priceminister.com/offer/buy/50188770/Methodes-Chimiotherapiques-En-Psychiatrie-Les-Nouveaux-Medicaments-Psychotropes-Livre.html#xtatc=INT-130442-0>

23. Bobon, J., Pinchard, A., Collard, J. & Bobon, D. P. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Compr. Psychiatry* **13,** 123–131 (1972).

24. John M., D. Dose equivalence of the anti-psychotic drugs. *J. Psychiatr. Res.* **11,** 65–69 (1974).

25. Olié, J.-P., Dalery, J. & Azorin, J.-M. *Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution*. (ETICOM-Acanthe, 2001).

26. Katzung, B. G. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. (Piccin, 2000).

27. Gasman, I. & Allilaire, J.-F. *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. (Masson, 2009).

28. Bouvard, P. M. & Walliser, P. B. *La Psychiatrie d'aujourd'hui : Du diagnostic au traitement*. (Odile Jacob, 2003).

29. guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf>

30. Sharma, A., Madaan, V. & Petty, F. Propranolol Treatment for Neuroleptic-Induced Akathisia. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **7,** 202–203 (2005).

31. Miller, C. H. & Fleischhacker, W. W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **22,** 73–81 (2000).

32. XENAZINE® (tetrabenazine) Move of Action (MOA). at <http://www.xenazineusa.com/HCP/MOA/Default.aspx>

33. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1. at <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.html>

34. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1. at <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.2.html>

35. Dickson, R. A. & Glazer, W. M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr. Res.* **35, Supplement 1,** S75–S86 (1999).

36. RENNES20091217095109fcarreCoursThermoregulation1.pdf (Objet application/pdf). at <http://facmed.univ-rennes1.fr/wkf//stock/RENNES20091217095109fcarreCoursThermoregulation1.pdf>

37. autonome.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.unites.uqam.ca/cnc/psy4042/autonome.pdf>

38. Hyponatrémie médicamenteuse: les neuroleptiques aussi — Centre Régional de PharmacoVigilance de Lorraine. at <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/archives/hyponatremie-medicamenteuse-les-neuroleptiques-aussi-1>

39. Meulendijks, D., Mannesse, C. K., Jansen, P. A. F., van Marum, R. J. & Egberts, T. C. G. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **33,** 101–114 (2010).

40. LE PRATICIEN DEVANT UNE GALACTORRHÉE. at <http://www.gyneweb.fr/Sources/gyngene/gynendoc/galact.html>

41. Nos derniers articles > La thyroide : signes et causes de mauvais fonctionnements. at <http://www.medecindirect.fr/nosderniersarticles/10-06-21/La_thyroide_signes_et_causes_de_mauvais_fonctionnements.aspx>

42. Khalil, R. B. & Richa, S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin. Neuropharmacol.* **34,** 248–255 (2011).

43. Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. & Bebbington, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* **321,** 1371–1376 (2000).

44. Vidal. *Dictionnaire Vidal 2011 (French version of American Physician's Desk Reference (PDR)) (Dictionnaire Vidal (French & European Publishing)) (French Edition)*. (French & European Pubns, 2011).

45. Kapur, S., Zipursky, R. B. & Remington, G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **156,** 286–293 (1999).

46. Barnes, T. *Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects*. (Academic Press Inc, 1993).

47. ct031722.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031722.pdf>

48. Place de la quétiapine dans le traitement pharmacologique de l'épisode aigu de dépression bipolaire - neurologie.com. at <http://www.webneurologie.com/fr/patients/print/e-docs/00/04/67/2A/document_article.phtml?fichier=images.htm>

49. abilify_-_ct-6282.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/abilify_-_ct-6282.pdf>

50. Hoey, J. & Wooltorton, E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* **170,** 1395 (2004).

51. zypadhera_-_ct-6663.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/zypadhera_-_ct-6663.pdf>

52. Lehman, A. F. *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry* **161,** 1–56 (2004).

53. Chiu, C., Chen, C. & Chen, B. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2010).

54. Newcomer, J. W. Metabolic syndrome and mental illness. (2007).

55. Hasnain, M., Fredrickson, S. K., Vieweg, W. V. R. & Pandurangi, A. K. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr. Diab. Rep.* **10,** 209–216 (2010).

56. syndrome_metabolique.pdf. at <http://www.inserm.fr/index.php/content/download/10270/76541/version/1/file/syndrome_metabolique.pdf>

57. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique: raisonnement et résultats. at <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_361_fr.pdf>

58. National Cholesterol education Program 2001. at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>

59. Eapen, V. & John, G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we knou and where do we go? *Australas. Psychiatry* (2011).

60. De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E. M., Cohen, D. & Correll, C. U. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **26,** 144–158 (2011).

61. Ohaeri, J. U. & Akanji, A. O. Metabolic syndrome in severe mental disorders. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **9,** 91–98 (2011).

62. Després, J.-P. *L'obésité abdominale, une maladie métabolique*. (John Libbey Eurotext, 2007).

63. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France. at <http://eipf.bas.roche.com/fmfiles/re7199006/obepi2012/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>

64. Haute Autorité de Santé - Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours>

65. ENNS : étude nationale nutrition santé / Enquêtes et études / Nutrition et santé / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. at <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>

66. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* **27,** 596–601 (2004).

67. Keefe RE, Bilder RM, Davis SM & et al. NEurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the catie trial. *Arch. Gen. Psychiatry* **64,** 633–647 (2007).

68. Casey, D. E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am. J. Med.* **118 Suppl 2,** 15S–22S (2005).

69. Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., Saraceni, F. & Scapicchio, P. L. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry* **37,** 68–73 (1996).

70. Mukherjee, S., Schnur, D. B. & Reddy, R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* **1,** 495 (1989).

71. Bellivier, F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: Genetic aspects. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* **20 Suppl 4,** S335–339 (2005).

72. Dinan, T. G. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* **47,** S72–75 (2004).

73. Megna, J. L., Schwartz, T. L., Siddiqui, U. A. & Herrera Rojas, M. Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. *Ann. Clin. Psychiatry Off. J. Am. Acad. Clin. Psychiatr.* **23,** 131–140 (2011).

74. Chabroux, S., Haffen, E. & Penfornis, A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. *Ann. Endocrinol.* **70,** 202–210 (2009).

75. Nemeroff, C. B. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* **58 Suppl 10,** 45–49 (1997).

76. Lieberman, J. A. *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* **353,** 1209–1223 (2005).

77. Allison, D. B. *et al.* Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* **156,** 1686–1696 (1999).

78. Leucht, S., Wagenpfeil, S., Hamann, J. & Kissling, W. Amisulpride is an 'atypical' antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology (Berl.)* **173,** 112–115 (2004).

79. Juruena, M. F., de Sena, E. P. & de Oliveira, I. R. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug Healthc. Patient Saf.* **2,** 205–211 (2010).

80. Nasrallah, H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* **28 Suppl 1,** 83–96 (2003).

81. Casey, D. E. *et al.* Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* **65 Suppl 7,** 4–18; quiz 19–20 (2004).

82. Newcomer, J. W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* **19 Suppl 1,** 1–93 (2005).

83. Henderson, D. C. *et al.* Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry* **157,** 975–981 (2000).

84. Melkersson, K. & Dahl, M.-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* **64,** 701–723 (2004).

85. De Hert, M. *et al.* A Case Series: Evaluation of the Metabolic Safety of Aripiprazole. *Schizophr. Bull.* **33,** 823–830 (2007).

86. Koller, E. A., Cross, J. T., Doraiswamy, P. M. & Schneider, B. S. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* **23,** 735–744 (2003).

87. Koller, E., Schneider, B., Bennett, K. & Dubitsky, G. Clozapine-associated diabetes. *Am. J. Med.* **111,** 716–723 (2001).

88. Koller, E. A. & Doraiswamy, P. M. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* **22,** 841–852 (2002).

89. Koller, E. A., Weber, J., Doraiswamy, P. M. & Schneider, B. S. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J. Clin. Psychiatry* **65,** 857–863 (2004).

90. FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat. at <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.8.html>

91. Kostakoğlu, A. E., Yazici, K. M., Erbaş, T. & Güvener, N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr. Scand.* **93,** 217–218 (1996).

92. Peterson, G. A. & Byrd, S. L. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am. J. Psychiatry* **153,** 737–738 (1996).

93. Scheen, A. J. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* **63,** 1165–1184 (2003).

94. Albaugh, V. L., Singareddy, R., Mauger, D. & Lynch, C. J. A double blind, placebo-controlled, randomized crossover study of the acute metabolic effects of olanzapine in healthy volunteers. *PloS One* **6,** e22662 (2011).

95. Meyer, J. M. & Koro, C. E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr. Res.* **70,** 1–17 (2004).

96. Adverse Effects of Antipsychotic Medications - American Family Physician. at <http://www.aafp.org/afp/2010/0301/p617.html>

97. Patel, J. K. *et al.* Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr. Res.* **111,** 9–16 (2009).

98. Hasnain, M. *et al.* Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim. Care Diabetes* **3,** 5–15 (2009).

99. Baker, R. A. *et al.* Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol. Bull.* **42,** 11–31 (2009).

100. Duncan, E. J., Woolson, S. L., Hamer, R. M. & Dunlop, B. W. Risk of lipid abnormality with haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone in a Veterans Affairs population. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **24,** 204–213 (2009).

101. Lambert, M. T., Copeland, L. A., Sampson, N. & Duffy, S. A. New-onset type-2 diabetes associated with atypical antipsychotic medications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **30,** 919–923 (2006).

102. Sikich, M. D., Linmarie *et al.* Double-Blind Comparison of First- and Second-Generation Antipsychotics in Early-Onset Schizophrenia and Schizo-affective Disorder: Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Study. *Am. J. Psychiatry* **165,** 1420–1431 (2008).

103. Mulder, H. *et al.* The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **27,** 338–343 (2007).

104. Torrent, C. *et al.* Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr. Scand.* **118,** 4–18 (2008).

105. Rege, S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia:mechanisms and management. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **42,** 369–381 (2008).

106. Buchholz, S., Morrow, A. F. & Coleman, P. L. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern. Med. J.* **38,** 602–606 (2008).

107. Gunes, A., Melkersson, K. I., Scordo, M. G. & Dahl, M.-L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* **29,** 65–68 (2009).

108. Jin, H., Meyer, J. M., Mudaliar, S. & Jeste, D. V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr. Res.* **100,** 70–85 (2008).

109. Cottier. Effets métaboliques et endocriniens des antipsychotiques atypiques. (2003). at <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=22980>

110. The Role of Leptin in Antipsychotic-Induced Weight Gain: Genetic and Non-Genetic Factors. at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317122/>

111. Brömel, T. *et al.* Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol. Psychiatry* **3,** 76–80 (1998).

112. Theisen, F. M. *et al.* A prospective study of serum ghrelin levels in patients treated with clozapine. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **112,** 1411–1416 (2005).

113. Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, A., La Pia, S. & Maj, M. Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* **22,** 424–426 (2002).

114. Orsini, J.-C. *Neurobiologie du comportement alimentaire*. (CPI Contemporary Publishing International - GB Science Publisher, 2003).

115. Fernø, J. *et al.* Olanzapine-Induced Hyperphagia and Weight Gain Associate with Orexigenic Hypothalamic Neuropeptide Signaling without Concomitant AMPK Phosphorylation. *PLoS ONE* **6,** e20571 (2011).

116. Johnson, D. E. *et al.* Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perifused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* **54,** 1552–1558 (2005).

117. Foretz, M., Taleux, N. & Guigas, B. Régulation du métabolisme énergétique par l'APMK. *Med. Sci.* **Vol.22,** (2006).

118. Régulation du métabolisme énergétique : la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK).

119. Metabolic control: A new solution to an old problem. at <http://ac.els-cdn.com/S0960982200007442/1-s2.0-S0960982200007442-main.pdf?_tid=b278e6e6-4a0f-11e3-9d99-00000aacb35d&acdnat=1384091883_2d3ddf6f273ec56038332ca3664eacdb>

120. Hanonune, J. Le journal faxé de l'endocrinologue sur le mécanisme d'action central de la leptine. (2008).

121. Ikegami, M. *et al.* Olanzapine-Induced Hyperglycemia: Possible Involvement of Histaminergic, Dopaminergic and Adrenergic Functions in the Central Nervous System. *Neuroendocrinology* (2013). doi:10.1159/000356119

122. Ikegami, M. *et al.* Olanzapine induces glucose intolerance through the activation of AMPK in the mouse hypothalamus. *Eur. J. Pharmacol.* (2013). doi:10.1016/j.ejphar.2013.08.006

123. Lopaschuk, G. D., Ussher, J. R. & Jaswal, J. S. Targeting Intermediary Metabolism in the Hypothalamus as a Mechanism to Regulate Appetite. *Pharmacol. Rev.* **62,** 237–264 (2010).

124. From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1805549/>

125. MAP Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques - 6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf. at <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf>

126. *Endocrinologie de l'adolescent. Tome 2: Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence*. (Springer Science & Business, 2013).

127. Intolérance au glucose (IG). at <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/fr/IG>

128. Mackin, P., Bishop, D. R. & Watkinson, H. M. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* **7,** 28 (2007).

129. Praharaj, S. K., Jana, A. K., Goyal, N. & Sinha, V. K. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71,** 377–382 (2011).

130. La metformine est le médicament le plus prescrit pour traiter les patients atteints de diabète de type 2 appelé aussi diabète non insulinodépendant. at <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/le-medicament-en-premiere-ligne-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2-devoile-ses-secrets-de-fonctionnement>

131. ameli.fr - Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. at <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/convention-nationale.php>

Résumé

L'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de symptômes psychotiques peut engendrer des perturbations métaboliques différentes selon les molécules utilisées, regroupées sous le terme de « syndrome métabolique ».

La clozapine et l'olanzapine sont les deux molécules les plus à risque quant à la prise de poids, les dyslipidémies et le dérèglement du métabolisme glucidique. En première intention, la clozapine ne doit pas être utilisée ; l'olanzapine elle peut l'être mais avec précaution.

Puis viennent, par ordre décroissant du risque métabolique, la quétiapine, la plus récemment mise sur le marché français, la rispéridone, l'amisulpride et l'aripiprazole.

Afin de prévenir les changements métaboliques, un bilan pré thérapeutique et un suivi durant le traitement est nécessaire. Ces pratiques sont encore trop peu nombreuses en France, la solution serait une implication plus importante du prescripteur dans la prise en charge métabolique ou une implication du pharmacien dans le suivi du patient.

Nous avons mis en avant une possible implication du pharmacien en élaborant un projet de suivi de ces patients sous forme d'entretiens pharmaceutiques, en collaboration avec les médecins prescripteurs.

Mots clés :

- Schizophrénie

- Antipsychotiques de deuxième génération

-Syndrome métabolique

- Recommandations

- Prise en charge

-Suivi

- Entretiens pharmaceutiques