



HAL
open science

ABILIFY[®], aripiprazole : premier agoniste partiel dans le traitement de la schizophrénie

Alban Cacaret

► **To cite this version:**

Alban Cacaret. ABILIFY[®], aripiprazole : premier agoniste partiel dans le traitement de la schizophrénie. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01168784

HAL Id: dumas-01168784

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168784>

Submitted on 26 Jun 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

B.U.M GRENOBLE



D 115 094515 8

2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

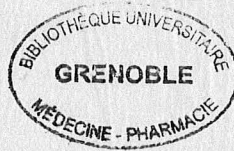
Année : 2007

N° d'ordre : 7004

ABILIFY ®, aripiprazole :

**1^{er} AGONISTE PARTIEL DANS LE
TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT



Alban CACARET

Né le 3 novembre 1974, à Paris (75)

Thèse soutenue publiquement le 29 janvier 2007 à 18 heures 30

Devant le jury composé de :

Président du jury : M. le Doyen Pierre DEMENGE

Membres : M. le Docteur Emmanuel MOLLARET
Mme le Docteur Claire BUIS

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2007

N° d'ordre :

ABILIFY ®, aripiprazole :

**1^{er} AGONISTE PARTIEL DANS LE
TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT



Alban CACARET

Né le 3 novembre 1974, à Paris (75)

Thèse soutenue publiquement le 29 janvier 2007 à 18 heures 30

Devant le jury composé de :

Président du jury : M. le Doyen Pierre DEMENGE

Membres : M. le Docteur Emmanuel MOLLARET
Mme le Docteur Claire BUIS

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie / Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRETON	Jean	Parasitologie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TARBOURIECH	Nicolas	
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique
PROFESSEUR AGREGE (PRAG)		
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

A notre jury,

A Monsieur le Doyen Pierre DEMENGE,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait de diriger notre travail et de présider le jury de notre thèse. Votre enseignement fut précieux tout au long de nos études et nous lui rendons hommage avec respect.

A Monsieur le Docteur Emmanuel MOLLARET,

Déjà à la faculté, vos encouragements furent un soutien indispensable. Nous vous sommes aujourd'hui redevables de vos conseils, de votre patience et de votre expérience qui a contribué à la réalisation de ce travail.

A Madame le docteur Claire BUIS,

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de consacrer une partie de votre temps pour juger notre travail

A Manine,

à l'origine de ma vocation, sa présence à mes côtés guide ma vie.

A Cécile,

pour tout son amour, sa patience et le bonheur à venir. Notre fille illumine déjà ma vie.

A mes parents,

qui m'ont toujours soutenu, surtout durant mes longues études. Que ce travail soit le témoignage de tout mon amour.

A Manou et Da,

Votre soutien affectueux fut précieux.

A toute ma famille,

Mon oncle et Valérie, mes frères, mes cousines, particulièrement Géraldine dont l'aide fut très précieuse.

A tous mes amis,

MERCI

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : LA SCHIZOPHRENIE	11
1. HISTOIRE et DEFINITION	13
1.1 <u>Histoire</u>	13
1.2 <u>Définition</u>	16
1.2.1. Définition en terme de psychose.....	16
1.2.2. Approche symptomatique de la schizophrénie.....	17
1.2.3. Définition en terme de « dissociation ».....	18
2. « ORIGINE » DE LA SCHIZOPHRENIE	19
2.1 <u>Facteurs de risques</u>	19
2.1.1. Origine génétique.....	19
2.1.2. Origines neuro-développementales et facteurs bio	
environnementaux.....	26
2.1.3. Facteurs psychosociaux.....	29
2.2. <u>Physiopathologie de la maladie</u>	30
2.2.1. Rôle de la Dopamine.....	31
2.2.2. Rôle de la sérotonine.....	33
2.2.3. Autres neurotransmetteurs.....	35
2.3 <u>Modèle de « vulnérabilité-stress »</u>	36

3- CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE	38
3.1. <u>Modes d'entrée dans la maladie</u>	38
3.1.1. Début insidieux sous une sémiologie d'emprunt.....	38
3.1.2. Débuts aigus, bruyants et ouvertement psychotiques.....	39
3.2. <u>Symptômes et classification de la schizophrénie</u>	40
3.2.1. Aspect symptomatique bidimensionnel de la schizophrénie.....	41
3.2.2. Tableau symptomatique essentiel de la schizophrénie.....	42
3.2.3. Classification des différentes formes clinique de la maladie.....	43
3.3. <u>Diagnostic et échelles d'appréciation des symptômes</u>	45
3.3.1. Diagnostic différentiel.....	46
3.3.2. Aides au diagnostic.....	47
3.3.3. Echelles d'appréciation des symptômes.....	48
4. PRISE EN CHARGE ET PRONOSTIC DE LA MALADIE	49
4.1. <u>Prises en charges psychothérapeutiques</u>	50
4.1.1. Les psychothérapies individuelles.....	50
4.1.2. Les psychothérapies de groupe.....	50
4.1.3. Les thérapies familiales.....	51
4.2. <u>Prise en charge psychosociale</u>	52
4.3. <u>Prise en charge chimiothérapeutique</u>	54
4.4. <u>L'électroconvulsivothérapie</u>	55
4.5. <u>Pronostic et complications</u>	56
4.5.1. Facteurs pronostiques favorables.....	57
4.5.2. Facteurs pronostiques défavorables.....	57
4.5.3. Les rechutes.....	57

DEUXIEME PARTIE : LES NEUROLEPTIQUES

1. HISTOIRE et DEFINITION	60
1.1. <u>Histoire des neuroleptiques</u>	60
1.2. <u>Définitions des neuroleptiques</u>	64
1.2.1. Définition selon J. Delay et P. Deniker (1957).....	64
1.2.2. Définition en terme de « TYPICITE ».....	66
2. LA CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES	67
2.1. <u>La classification chimique</u>	67
2.1.1. Les phénothiazines.....	68
2.1.2. Les butyrophénones.....	70
2.1.3. Les thioxanthènes.....	71
2.1.4. Les benzamides ou orthopramides.....	72
2.1.5. Autres.....	72
2.2. <u>Classification thérapeutique</u>	73
2.2.1. Classification de Lambert et Revol (1960).....	73
2.2.2. Classification de Deniker et Ginestet.....	74
2.2.3. Classification de Simon <i>et al.</i> (1983).....	75
3. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES	76
3.1. <u>Mécanisme d'action</u>	76
3.1.1. Neuroleptiques classiques.....	77
3.1.2. Neuroleptiques atypiques.....	78

3.2. <u>Pharmacocinétique</u>	81
3.2.1. Résorption.....	81
3.2.2. Distribution.....	82
3.2.3. Métabolisation.....	83
3.2.4. Elimination.....	84
4. ACTIONS ET INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES	85
4.1. <u>Actions des neuroleptiques : la triade thérapeutique</u>	85
4.1.1. Action sédatrice.....	85
4.1.2. Effet désinhibiteur ou psychostimulant.....	86
4.1.3. Action anti-productive ou réductrice.....	87
4.2. <u>Indications et efficacité</u>	87
4.2.1. Indications majeures.....	88
4.2.2. Indications accessoires et extensions.....	89
5. EFFETS INDESIRABLES ET ACCIDENTS DUS AUX NEUROLEPTIQUES	90
5.1. <u>Les effets indésirables</u>	91
5.2. <u>Incidents et accidents</u>	93
5.2.1. Manifestation cutanées ou oculaires.....	93
5.2.2. Accidents hématologiques.....	94
5.2.3. Accidents digestifs.....	94
5.2.4. Accidents cardiaques.....	95
5.2.5. Accidents thromboemboliques.....	95
5.3. <u>Le syndrome malin</u>	95

6. CONTRE-INDICATIONS ET PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	98
6.1. <u>Contre-indications</u>	98
6.2. <u>Principales interactions médicamenteuses</u>	98
7. MISE EN PLACE ET SUIVI DU TRAITEMENT	99
7.1. <u>Précautions d'emploi</u>	99
7.2. <u>Le choix du neuroleptique</u>	100
7.2.1. Traitement d'attaque.....	100
7.2.2. Traitement d'entretien.....	101
7.3. <u>Modes d'administration</u>	102
7.4. <u>Surveillance du traitement</u>	103
7.5. <u>Associations médicamenteuses</u>	104
7.5.1. Association de traitements correcteurs des effets indésirables....	104
7.5.1.1. Les anti-parkinsoniens anti-cholinergiques.....	104
7.5.1.2. Autres correcteurs.....	105
7.5.2. Association d'anxiolytiques.....	105
7.5.3. Association d'antidépresseurs.....	106
7.5.4. Association de neuroleptiques.....	107
7.6. <u>Arrêt du traitement</u>	108

TROISIEME PARTIE : ABILIFY®, aripiprazole 109

1. ABILIFY® : NOUVEL ANTIPSYCHOTIQUE	111
1.1. <u>Un mode d'action innovant</u>	111
1.1.1. Activité agoniste partiel.....	111
1.1.2. Un profil d'action original.....	113

1.2. <u>Profil pharmacocinétique</u>	116
1.2.1. Absorption et distribution.....	117
1.2.2. Métabolisme.....	117
1.2.3. Elimination.....	118
1.2.4. Pharmacocinétique des populations à risque.....	118
2. ETUDES CLINIQUES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE.....	119
2.1. <u>Etudes à court terme</u>	122
2.1.1. Etudes de phase II, dose-croissantes.....	122
Etude A).....	122
Etude B).....	123
2.1.2. Etudes à court terme de phases III versus placebo.....	125
Etude C).....	125
Etude D).....	128
Etude E).....	130
2.2. <u>Etudes contrôlées à long terme (>26 semaines)</u>	132
2.2.1. Etude F).....	132
2.2.2. Etude G).....	136
2.3. <u>Rapport bénéfice/risque de l'Aripiprazole</u>	140
3. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT.....	141
3.1. <u>Forme et présentation des comprimés</u>	141
3.2. <u>Composition</u>	141
3.3. <u>Indication thérapeutique</u>	142
3.4. <u>Posologie et mode d'administration</u>	142
3.5. <u>Contre-indications</u>	143
3.6. <u>Mise en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</u>	143

3.7. <u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions...</u>	146
3.7.1. Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY®.....	146
3.7.2. Effets potentiels d'ABILIFY® sur les autres médicaments.....	148
3.8. <u>Grossesse et allaitement</u>	149
3.8.1. Grossesse.....	149
3.8.2. Allaitement.....	149
3.9. <u>Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines...</u>	149
3.10. <u>Effets indésirables</u>	150
3.10.1. Symptômes extrapyramidaux.....	150
3.10.2. Autres données.....	151
3.10.3. Effets indésirables rapportés après la commercialisation.....	152
3.11. <u>Surdosage</u>	153
4. LIMITES DU TRAITEMENT	154
4.1. <u>Populations à risque</u>	154
4.2. <u>Etudes à long terme</u>	154
4.3. <u>Coût du traitement</u>	155
CONCLUSION	156
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	159

INTRODUCTION

Avec un taux de prévalence mondiale se situant entre 0.5% et 1.5% de la population selon les études, la schizophrénie est un réel problème de santé publique.

L'introduction du premier antipsychotique, la chlorpromazine en 1952, marque un tournant décisif dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie car il représentait le premier traitement efficace pour les patients souffrant de schizophrénie.

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui a considérablement augmenté le contrôle de cette maladie. Il s'avère malheureusement insuffisant chez certains patients et présente de nombreux problèmes de tolérance.

La prise de conscience de l'implication de plusieurs voies neurologiques dans la physiopathologie de la schizophrénie a orienté tout naturellement les recherches vers de nouvelles stratégies.

Ainsi est apparu le premier agoniste partiel du système dopamine-sérotonine : ABILIFY® (aripiprazole).

Nous nous intéresserons, dans un premier temps, à la schizophrénie et nous verrons comment l'étude de sa physiopathologie, encore mal connue, ouvre la voie de stratégies thérapeutiques nouvelles.

Par la suite, nous analyserons l'arsenal thérapeutique classique disponible en France.

Enfin, nous nous pencherons sur l'étude des agonistes partiels du système dopamine-sérotonine dont nous analyserons l'efficacité et la tolérance.

PREMIERE PARTIE

LA SCHIZOPHRENIE

Véritable problème de santé publique, la schizophrénie est une pathologie qui touche 1% de la population mondiale (28), soit environ 600 000 personnes en France, et pour laquelle on enregistre un taux de mortalité 3,8 fois plus élevé que dans la population générale par accident, maladie ou suicide.

On peut également noter qu'en terme de pharmaco économie, cette maladie a été classée parmi les plus coûteuses pour la santé publique : les patients atteints occupent 25 % des lits d'hôpitaux psychiatriques (72) et représentent 50 % des admissions des hôpitaux psychiatriques américains (20).

Pourtant, et malgré les grands progrès réalisés depuis dix ans grâce à la neurobiologie, la pharmacologie et la génétique, la schizophrénie est encore très discutée sur le plan fondamental, psychopathologique et clinique : ses mécanismes complexes restent non élucidés, ses formes multiples peuvent varier d'un individu à l'autre, et ses traitements partiels n'améliorent que certains symptômes.

1. HISTOIRE ET DEFINITION.

1.1. Histoire.

Nous devons les premières descriptions des manifestations comportementales apparentées à la schizophrénie à un médecin français nommé Philippe Pinel (1745-1829). A partir de 1809, il propose de nombreuses descriptions de cas typiques de schizophrénie en affublant chacune d'entre elles de noms différents.

Ce n'est que bien plus tard que l'on trouve dans l'histoire une description médicale de cette folie que le français Bénédicte Auguste Morel (1809-1873) nomme : démence précoce.

Le psychiatre allemand Emil Kraepelin (1856-1914) retient, pour la première fois en 1896, le critère évolutif de la maladie comme un critère fondamental. Selon lui, les signes extérieurs de la maladie doivent être relégués au second plan devant les conditions d'apparition, d'évolution et de terminaison de celle-ci.

La même année, il décrit une entité pathologique unique à partir de trois états jusque là considérés comme distincts :

- L'hébéphrénie, marquée par un comportement désorganisé et incongru,
- La catatonie, caractérisant une personne alternativement négativiste et immobile, agitée et incohérente,
- La démence paranoïaque, dominée par le délire de la persécution et de la grandeur.

Malgré la justesse de ses descriptions, qui selon Sylvano Arieti (62), demeurent les plus complètes jusqu'à la fin des années 1970, il ne vient pas à l'idée de Emil Kraepelin que le schizophrène puisse être le résultat de la société et qu'il est influencé par des forces sociales. Il s'intéresse à la structure du phénomène plutôt qu'à son contenu, à la manière de penser du patient plutôt qu'à ce qu'il pense.

Un peu plus tard, le psychiatre suisse Eugène Bleuler applique la psychoanalyse naissante à la démence précoce et utilise en 1911, pour la première fois, le terme schizophrénie (du grec schizo, « séparé », et phrénie « esprit ») : « *je nomme la dementia praecox, schizophrénie, parce que la dissociation des fonctions psychiques en est l'une des caractéristiques les plus importantes* ».

Eugène Bleuler travaillera principalement sur les symptômes de la maladie. En effet, il s'attachera dans un premier temps à expliquer leurs contenus psychologiques plutôt que leurs structures.

Puis, dans un deuxième temps, il en propose une classification:

- Les symptômes fondamentaux et accessoires : présents dans tous les cas, les symptômes fondamentaux regroupent les désordres de l'association, de l'affectif et un type particulier de pensée et de comportement qu'il nomme « autisme ». Les symptômes accessoires, qui se produisent ou pas, incluent les manifestations les plus aiguës de la psychose comme les délires, les hallucinations, les postures catatoniques et plusieurs autres.
- Les symptômes primaires et secondaires : de la tentative d'adaptation aux symptômes primaires (essentiellement les désordres de l'association) et de l'action des facteurs pathogènes apparaissent les symptômes secondaires.

Cette conception de la schizophrénie selon un processus interactif de composantes primaires et secondaires constitue une explication de la maladie qui sépare une fois pour toutes les notions Kraepeliennes et une description statique de la personne atteinte, de la vision Bleulerienne qui présente un être humain qui lutte contre la pression psychique et tente de composer avec un désordre qui perturbe complètement sa relation au monde.

Plus tard, le développement de la psychanalyse propose une nouvelle vision de la schizophrénie. Elle décrit les forces présentes dans la psyché du malade et les pressions internes qu'il subit.

Ainsi Sigmund Freud (1856-1939), en 1914, applique sa théorie de la libido sur l'interprétation de la schizophrénie.

Selon cette théorie, la caractéristique essentielle de la schizophrénie porte sur le changement des relations du patient et de son entourage. Le retrait et le désintéressement du schizophrène envers les autres, le conduit à diriger son énergie libidinale vers son propre ego.

Sigmund Freud développe d'autres concepts analytiques comme la dimension régressive de la maladie dont la cause principale est, pour lui, la frustration sexuelle.

A peu près à la même époque, un autre psychanalyste, Carl G. Jung (1875-1961), développe plusieurs concepts qui élargissent les horizons et les visions de la schizophrénie.

Carl G. Jung, qui travaille d'abord avec Sigmund Freud, se sépare de lui parce qu'il trouve réductrice l'idée selon laquelle la pulsion sexuelle constitue la principale énergie à l'origine des conflits psychiques. Il élabore ses propres concepts dont le plus important est celui « *d'inconscient collectif* ». Selon cette notion, plusieurs symptômes de la schizophrénie consistent dans la reproduction d'archétypes déposés dans notre inconscient collectif. La schizophrénie est donc une forme de vie psychique marquée par la prévalence des archétypes.

Autour des années 1920, il règne en Europe une certaine effervescence intellectuelle autour de la schizophrénie et de la récente découverte de la psychanalyse. Au même moment, en Amérique, Harry Stack Sullivan (1892-1949) contribue aussi à l'avancement des connaissances sur la schizophrénie.

Son plus grand mérite est sans doute d'ajouter la dimension interpersonnelle au champ de la psychiatrie. Plus que n'importe quel autre clinicien, il démontre à quel point nos relations déterminent ce que nous sommes.

1.2. Définition.

La schizophrénie est définie comme une affection mentale fréquente et grave, caractérisée par la perte du contact avec la réalité (PSYCHOSE), de fausses perceptions (HALLUCINATION), des convictions erronées (DELIRE), des anomalies de la pensée, des émoussements affectifs (COARCTATION EMOTIVE), une diminution de la motivation, des troubles du fonctionnement social et professionnel. (52).

Il n'est pas si facile de définir la schizophrénie. Elle représente, en effet, une classe d'affections hétérogènes, avec des limites nosographiques (atteintes fonctionnelles) variables.

Une approche plus précise peut être rapportée en envisageant successivement plusieurs « aspects » de la maladie.

1.2.1. Définition en terme de psychose.

La schizophrénie peut se définir dans un premier temps comme une :

- psychose,
- évoluant vers la chronicité,
- d'une période prolongée d'au moins six mois.

On entend par psychose, une pathologie mentale caractérisée par une altération profonde des rapports du sujet avec la réalité, par des troubles de l'identité, de la

communication et des perturbations spécifiques de l'activité mentale, en particulier le délire et les hallucinations.

Les multiples symptômes de la maladie affectent la pensée, les perceptions, la volonté, la mémoire et les émotions. Ils peuvent prendre des proportions si importantes qu'ils en viennent à entraver les capacités d'adaptation du sujet dans les différents domaines : relationnel, familial, social et professionnel.

La maladie transforme alors peu à peu le psychotique en marginal qui devient très souvent incapable de garder sa place dans la société.

Dans un deuxième temps, il est important de pouvoir différencier les psychoses des névroses dans lesquelles les rapports du sujet avec la réalité sont maintenus malgré des perturbations mentales et comportementales. Les psychotiques, et donc les schizophrènes n'ont, en revanche, aucune connaissance de l'existence de leur problème.

Ainsi, dans cet aspect de la définition, la schizophrénie est : « une altération des rapports du sujet vis à vis de la réalité » avec « une méconnaissance de tout caractère pathologique qui l'affecte ».

1.2.2. Approche symptomatique de la schizophrénie.

Un autre aspect de la définition est l'aspect bidimensionnel de la schizophrénie. La pathologie comporte au moins deux versants dans la symptomatologie :

- Un versant négatif pouvant être assimilé à la perte d'une partie de la réalité sans que le sujet ne se rende compte d'un quelconque trouble.
- Un versant positif correspondant à la création d'une nouvelle réalité : « néoréalité », représentation strictement personnelle de la réalité par le malade schizophrène.

Ces deux aspects sont caractéristiques de la schizophrénie et constituent une possibilité d'étude de la sémiologie selon deux registres :

- Négatif : manifestations en relation avec la tendance du sujet malade à s'enfermer dans un monde intérieur (repli autistique),
- Positif : lié à la perte de l'unité de la personnalité et à la rupture de contact avec la réalité intérieure et extérieure du sujet.

1.2.3. Définition en terme de « dissociation ».

Nous avons vu précédemment que Eugène Bleuler définit cette maladie comme une séparation de l'esprit en lui donnant le nom de schizo « séparé », phrénie « esprit ». Cette dissociation des fonctions psychiques est, selon lui, à l'origine de l'éventail hétérogène des syndromes schizophréniques. Elle s'exprimerait directement par un trouble des processus associatifs responsable des anomalies de langage, du comportement et de la pensée.

Précisons que dissociation n'est pas dédoublement et que la schizophrénie n'est pas une personnalité « multiple ».

2. « ORIGINE » DE LA SCHIZOPHRENIE.

2.1. Facteurs de risques

Un immense chantier de recherche a été ouvert depuis une dizaine d'année pour démembrer ce syndrome plurifactoriel extrêmement complexe qui, à l'instar du diabète, de l'asthme ou de l'hypertension artérielle, est vraisemblablement irréversible. A terme, l'ensemble des voies actuellement à l'étude devra permettre d'élucider de nombreux mécanismes impliqués et d'envisager des actions thérapeutiques somatiquement efficaces et aux effets sensibles sur la qualité de vie.

2.1.1. Origine génétique

La génétique a eu des rapports difficiles avec les sciences humaines, d'abord pressentie par les philosophes (Vème siècle avant JC), elle ne fut utilisée en psychiatrie que beaucoup plus tard et est devenue aujourd'hui une voie de recherche puissante et originale dans l'approche de la souffrance psychique.

Trois concepts, souvent mal connus, renvoient plus particulièrement à ce que l'on peut dire du rôle des facteurs génétiques :

a- la notion de « *déterminisme* » *génétique* ne s'applique pas aux pathologies polyfactorielles telles que la schizophrénie.

Les facteurs génétiques actuellement incriminés peuvent augmenter un risque, favoriser l'expression d'un trouble, modifier l'expression de cette maladie, mais non l'expliquer totalement ou la provoquer.

On parle dorénavant de « susceptibilité » génétique, de « vulnérabilité » génétique, de facteurs génétiques interagissant avec les autres facteurs impliqués (interactions environnement/gènes). Il en découle que la génétique est une voie de recherche dans la compréhension des facteurs étiologiques en cause, et nécessite donc une confrontation avec les autres voies de recherche, notamment pharmacologiques et biologiques, mais aussi familiales et psychopathologiques.

L'autre conséquence de la notion de vulnérabilité (opposée au déterminisme) est la possibilité d'intervenir de manière environnementale et/ou familiale sur une pathologie dont la vulnérabilité est majoritairement génétique, ce qui peut paraître étonnant.

b- Les termes *d'héritabilité*, de « poids des facteurs génétiques », de l'importance de la « variance expliquée par les facteurs génétiques » renvoient à des concepts théoriques assez éloignés de ce qui est généralement compris. Ainsi, l'héritabilité correspond au pourcentage d'explications de la maladie due aux différences (polymorphisme) interindividuelles du génome (ensemble des 30 000 gènes qui nous constituent). On considère, en général, l'héritabilité au sens large, c'est-à-dire comprenant les facteurs génétiques additifs (le poids de un ou plusieurs gènes, y compris leurs interactions). Cette distinction est importante dans le sens où l'information apportée par les gènes en cause est inférieure à l'héritabilité totale. Ainsi, une forte héritabilité ne signifie pas forcément qu'un gène candidat (actuellement étudié) ait un poids considérable.

L'héritabilité doit donc plutôt être considérée comme le seuil maximal de ce que la génétique peut apporter plutôt que la portée à venir des gènes candidats analysés.

c- Les études d'agrégations familiales, de jumeaux et d'adoption permettent de repérer le poids des facteurs génétiques, familiaux et environnementaux avec une assez bonne précision. Néanmoins, cette séparation artificielle ne correspond pas à une séparation aussi claire dans la réalité. En effet, si la définition des facteurs génétiques est intuitivement aisée (ressemblance entre apparentés due à l'importance des facteurs génétiques en commun), cela est plus complexe pour les facteurs familiaux et environnementaux.

Ces différentes remarques d'ordre sémantique étant posées, nous pouvons passer en revue les différentes voies de recherche qui tentent de prouver, mesurer et de délimiter le poids des facteurs génétiques :

- Les antécédents familiaux.

Comme pour l'essentiel des pathologies psychiatriques, c'est l'anamnèse familiale qui donne la meilleure notion du risque individuel (prédictivité du trouble en population générale), bien avant tout polymorphisme génétique. Néanmoins, l'information qui découle des antécédents familiaux est de puissance modérée (majorité de faux négatifs et de faux positifs). Certains auteurs ont tout de même donné une évaluation du risque individuel selon le nombre d'apparentés informatifs et l'existence d'antécédents familiaux ou non de schizophrénie (tableau 1.1).

Apparentés	Statut des parents		
	Sain	Un atteint	Tous les deux atteints
Aucun	0,9%	8,5%	14,1%
Un frère sain	0,9%	7,6%	36,5%
Un frère atteint	6,7%	18,7%	45,9%
Un frère atteint et un frère sain	6,2%	16,6%	41,9%
Un frère malade, deux frères sains	5,5%	14,8%	38,9%
Deux frères malades	14,5%	27,8%	50,6%
Deux frères malades, un frère sain	13,3%	25,0%	46,4%
Deux frères malades, deux frères sains	12,0%	22,4%	43,4%

Tableau 1.1 : Estimation du risque de schizophrénie selon les informations disponibles dans la famille étudiée (23.Gorwood P, 2002)

L'ensemble des études réalisées sur le sujet (41, 24, 78) tendent à montrer que :

- le risque global dans la fratrie d'un individu atteint augmente lorsqu'un parent est également atteint,
- un enfant de deux parents et ayant deux frères atteints à une chance sur deux de devenir schizophrène.

- Etude de jumeaux.

La concordance observée est, dans toutes les études, plus grande chez les monozygotes (vrai jumeau) que les dizygotes (faux jumeaux).

Cette différence de concordance est en faveur de la participation du facteur génétique au déterminisme de la schizophrénie (tableau 1.2).

Etudes	MZtotal(N)	MZconc(%)	DZtotal(N)	Dzconc(%)
Luxenburger	19	58	13	0
Rosanoff	41	61	53	13
Kallman	174	69	296	11
Slater	37	65	58	14
Inouye	58	59	20	15
Essen-moller	11	64	27	15
Tienari	17	35	20	13
Kringlen	55	45	90	15
Fischer	21	56	41	27
Gottesman	22	58	33	12
Kendler	164	31	268	7
TOTAL	619	58	919	13

Tableau 1.2 : Revue des études de jumeaux sur la schizophrénie.(23). (MZ :monozygote, DZ :dizygote)

On remarque néanmoins qu'il existe une grande hétérogénéité des taux de concordance d'une étude à l'autre puisqu'elle varie de 65% à 30% chez les monozygotes (MZ), vrais jumeaux, et de 5% à 27% chez les dizygotes (DZ), faux jumeaux. Si l'héritabilité est probablement assez fixe pour la schizophrénie (autour de 40 à 60%), l'hétérogénéité des estimations renvoie à l'hétérogénéité de la maladie, variable selon les critères choisis, les lieux et les méthodes de recrutement. Ainsi, en tenant compte d'un indice de gravité (hospitalisation du proposant durant les six derniers mois ou incapacité de travailler), la concordance chez les monozygotes dans le groupe sévèrement atteint est de 75% alors que dans le groupe moins sévèrement atteint, elle n'est que de 17%.

Les études de jumeaux peuvent aussi rappeler un concept essentiel des pathologies poly-factorielles, la *pénétrance incomplète*. Cette notion renvoie au fait que tous les sujets porteurs de gènes de vulnérabilité n'expriment pas forcément la maladie (25).

- Etude des adoptés.

Les études d'adoption constituent une situation expérimentale intéressante pour départager les influences héréditaires des influences du milieu, et plus particulièrement dans ce cas, du milieu socioculturel et éducatif. Plusieurs études concluent en faveur de l'importance du déterminisme génétique dans la survenue des schizophrénies notamment celle de Kety et al. (34).

L'adoption – c'est-à-dire l'impact éventuel de conditions socioculturelles différentes de celles du milieu d'origine – ne paraît pas ni diminuer, ni augmenter, le risque de développer la maladie chez les enfants appartenant à une famille biologique à risque, et dans ce cas le risque est tout à fait similaire à celui qui est observé dans les études familiales classiques (risque 10 fois plus élevé chez les apparentés de premier degré).

Pour tempérer ces considérations, il faut citer l'étude d'adoption finlandaise qui, tout en insistant sur l'importance étiologique fondamentale des facteurs génétiques, permet aussi d'observer un plus grand nombre de cas de schizophrénie et une plus grande sévérité clinique chez les sujets prédisposés vivants au contact de parents adoptifs souffrant d'une pathologie mentale (74).

Ces études des antécédents familiaux, des adoptés et des jumeaux, précisent donc le rôle incontestable de la génétique dans l'origine de la schizophrénie.

Cependant, le mode de transmission de la schizophrénie demeure inconnu.

Les études dites de « clonage positionnel », en réunissant des grands échantillons de familles dont plusieurs membres sont atteints, ont permis d'étudier un grand nombre de gènes couvrant l'ensemble de la carte génétique. Ainsi, 27 localisations ont été suggérées, dont 4 ont été établies (sur les chromosomes 6p, 22q, 8p et 3p). Il est donc peu probable qu'un gène majeur explique la majorité des cas de schizophrénie et l'on peut faire l'hypothèse que la maladie soit la conséquence de l'effet interactif de plusieurs gènes mineurs et de facteurs environnementaux.

En outre, la recherche de gènes « candidats », c'est-à-dire dont le produit est a priori impliqué dans le processus pathologique en cause, constitue une autre voie de la recherche génétique, qui permet de travailler sur un regroupement de symptômes plus homogènes et potentiellement plus proches du ou des gènes recherchés. A cet égard, plusieurs arguments confirment que l'âge du début de la maladie est un symptôme candidat permettant de montrer l'existence d'un phénomène d'"anticipation" génétique, c'est-à-dire, au cours des générations successives, d'aggravation de la symptomatologie et/ou d'avancée de l'âge du début de la pathologie.

L'identification de ces facteurs, en améliorant la compréhension des anomalies du fonctionnement cérébral qui sous-tendent la schizophrénie et en identifiant la manière dont les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques, devrait avoir un impact considérable à long terme. Elle devrait permettre de développer des stratégies thérapeutiques mieux ciblées et éventuellement de fournir des outils d'aide au diagnostic.

2.1.2. Origines neuro-développementales et facteurs bio-environnementaux

La mise en évidence fréquente d'anomalies neuro-anatomiques, fonctionnelles ou cognitives chez des patients schizophrènes a naturellement conduit à une hypothèse neuro-développementale de l'étiologie de cette maladie (19)

Cette hypothèse s'appuie sur des anomalies structurelles cérébrales observées dans le cortex, plus particulièrement le cortex frontal, dont le rôle est essentiellement associatif.

Selon des études épidémiologiques rétrospectives, ces anomalies seraient des séquelles de perturbations précoces du développement cérébral intervenues lors de la vie fœtale ou périnatale et seraient à l'origine d'une désorganisation importante des connexions synaptiques. Cette hypothèse est notamment suggérée par la mise en évidence de plusieurs facteurs bio-environnementaux potentiellement impliqués dans la pathogénie du neuro-développement :

- un facteur viral avec une plus forte incidence de naissances de patients schizophrènes ayant été observée aux mois de mars et avril, période correspondant aux épidémies de grippe, lorsque celles-ci interviennent lors du second trimestre de la grossesse,
- un facteur nutritionnel, notamment lié à des carences vitaminiques précoces pouvant être à l'origine de malformations du système nerveux central (comme la fermeture du tube neural),
- un facteur d'origine inconnue (peut-être génétique) lié aux complications obstétricales (71, 73) (terme anormal, travail prolongé...), observées lors de la naissance de patients schizophrènes, sans que l'on sache la nature du lien existant entre ces complications et la survenue de la maladie.

Ces anomalies se traduiraient, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, par l'émergence d'un trouble schizophrénique (ce qui signifie notamment qu'une symptomatologie fruste à l'adolescence, marquée par des perturbations cognitives, psychomotrices ou comportementales, pourrait correspondre à une phase de " latence " de la maladie).

Cette approche fait aujourd'hui l'objet de recherches de modèles animaux visant à identifier la protéine impliquée dans ces désorganisations structurelles synaptiques.

D'autre part, l'utilisation de l'imagerie cérébrale est fondamentale dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la schizophrénie, « parce qu'elle apporte, d'une part, une compréhension fine de la façon dont certaines régions sont liées à des symptômes précis, d'autre part, un modèle de compréhension de la maladie qui serait une anomalie du développement d'un ensemble de régions du cerveau » (19)

- **L'imagerie fonctionnelle** permet d'abord de mieux étudier et comprendre les trois groupes de symptômes de la schizophrénie que sont les troubles du langage, les troubles des fonctions cognitives et les troubles de l'affectivité. Ainsi, l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP : mesure de manière quantifiée le métabolisme énergétique ou les débits sanguins régionaux) montre-t-elle une activation anormalement symétrique des régions cérébrales sollicitées par le langage (hémisphère gauche et régions frontales antérieures), dysfonctionnement qui suggère une altération des processus de sélection des mots (1). De la même façon, la TEP montre que les régions responsables du contrôle de l'exécution d'une tâche (régions pariétales, frontales, cingulaires) sont moins actives chez les patients schizophrènes, ce qui pourrait expliquer la difficulté à sélectionner des informations.

Par ailleurs, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a permis d'observer que les régions impliquées dans l'intégration des émotions sont proches de celles impliquées dans les fonctions cognitives et qu'il existe vraisemblablement des relations étroites et inverses entre ces régions : une charge affective trop intense perturberait le fonctionnement des régions intervenant dans le contrôle des fonctions cognitives (83). Enfin, il a été possible d'observer des régions activées au moment même où des hallucinations survenaient.

- En outre, **l'imagerie de la morphologie** du cerveau a révélé l'existence d'anomalies anatomiques discrètes chez les schizophrènes : légère dilatation des ventricules (82), symétrie de certaines régions temporales supérieures (régions normalement plus grandes à gauche qu'à droite ; le langage étant plutôt sous la dominance de l'hémisphère gauche), réduction du volume des régions temporales internes limbiques (82, 8, 40, 57) (qui interviennent dans la mise en mémoire à long terme et la mise en relation entre émotions et mémoire).

Ainsi, un modèle de la schizophrénie peut être évoqué : les anomalies anatomiques apparaîtraient pendant la petite enfance, alors que les anomalies fonctionnelles des régions corticales, dont la maturation est tardive, apparaîtraient à l'adolescence. L'association de ces deux groupes d'anomalies semble spécifique de la schizophrénie.

2.1.3. Facteurs psychosociaux.

Certains facteurs socio-démographiques sont associés à l'augmentation du risque de schizophrénie :

- La pauvreté et l'appartenance à une classe sociale défavorisée ont, depuis longtemps, été corrélées à une augmentation du taux de schizophrénie. Deux hypothèses sont avancées pour rendre compte de cette corrélation : une cause environnementale (les conditions de stress augmentent les risques de schizophrénie) et une cause sociale (la schizophrénie diminue les liens sociaux et favorise l'exclusion sociale).(14).
- La densité de la population est également un facteur de risque. Les populations urbaines possèdent un risque plus élevé de développer la schizophrénie que les populations rurales (60). Le facteur de stress urbain est donc à prendre en compte.
- Certaines études démontrent que l'appartenance à un groupe ethnique minoritaire (par exemple les nord-américains d'origine africaine et la deuxième génération d'africains en Grande-Bretagne) (5) peut aussi être corrélée à une augmentation des risques de schizophrénie. Ceci est le reflet d'une situation stressante qui augmente la vulnérabilité d'un individu déjà prédisposé biologiquement à la schizophrénie.

- La consommation de drogues et notamment de cannabis est aussi incriminée (2).

Depuis quatre ans, des études longitudinales prospectives sur différentes populations ont été publiées et permettent de conclure que, bien que n'étant ni nécessaire ni suffisant pour développer une schizophrénie, le cannabis est un facteur causal de schizophrénie (3, 84). Un élément intéressant et important est l'existence, d'une part, d'un facteur dose-dépendant et, d'autre part, d'un facteur âge-dépendant (77).

Il convient de souligner également que la consommation de cannabis suit celle de l'alcool et que les études prenant en compte le facteur alcool n'ont pas permis de montrer un risque relatif supérieur de développer une schizophrénie chez les consommateurs d'alcool ne consommant pas de cannabis (3).

2.2. Physiopathologie de la maladie

Bien que la schizophrénie ait été décrite, pour la première fois, il y a plus d'un siècle, la physiopathologie sous-jacente de ce trouble reste encore imprécise. Nous avons vu que les données issues d'études de jumeaux et d'adoption apportent la preuve manifeste d'une composante génétique de la schizophrénie, et que les analyses de liaison ou « clonage positionnel » ont identifié plusieurs localisations chromosomiques associées de façon régulière à la maladie. (43) Nous savons également que d'autres voies de recherche ont identifié des changements morphologiques dans la structure cérébrale chez des individus atteints de schizophrénie. (27)

Ces changements, dans l'architecture du cerveau, s'accompagnent de modifications des systèmes des neurotransmetteurs et de l'activité des récepteurs.

2.2.1. Rôle de la dopamine.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie propose que les symptômes résultent de troubles de la neurotransmission dopaminergique cérébrale normale (11). Ces anomalies affectent deux des principales voies dopaminergiques cérébrales, à savoir la voie mésolimbique et la voie méso corticale, induisant des changements dans l'activité cérébrale.

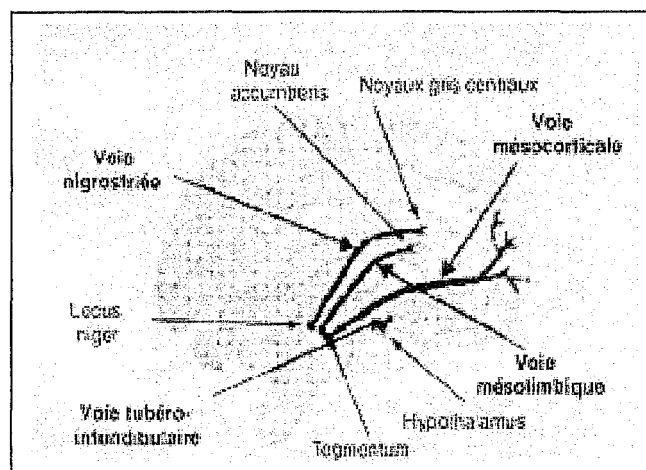


Figure 1.1 : Quatre voies dopaminergiques au niveau cérébral.

L'augmentation de la transmission dopaminergique au niveau de la **voie mésolimbique** est supposée être à l'origine des symptômes positifs ou psychotiques de la schizophrénie, lesquels englobent délires et hallucinations. L'activité réduite au niveau de la **voie mésocorticale**, qui a des projections dans le cortex frontal, induit une hypoactivité dopaminergique dans ces régions. Cet effet est supposé sous-tendre les symptômes négatifs (apathie, anhédonie, retrait social et pauvreté de la pensée) ainsi que le déficit cognitif observé chez les patients schizophrènes.

L'hypothèse dopaminergique a été avancée pour la première fois dans les années 1960 et reste au centre de la vision actuelle de la schizophrénie (9). La preuve du rôle clé joué par la dopamine provient initialement de l'observation des effets des médicaments qui, soit stimulaient l'activité dopaminergique, soit la réduisaient.

Il a été démontré que les médicaments psycho-stimulants qui augmentent la libération de dopamine, tels que l'amphétamine, induisent des états de psychose chez des individus sains après administration répétée et peuvent exacerber les symptômes psychotiques chez les patients atteints de schizophrénie (44). De même, le traitement par la lévodopa, précurseur de la dopamine, induit des symptômes psychotiques (typiquement, hallucinations et délires) chez une proportion élevée de patients atteints de la maladie de Parkinson (68, 79) l'inverse, tous les antipsychotiques typiques, qui sont efficaces dans le traitement de la psychose, démontrent une activité antagoniste au niveau des récepteurs D2 (67).

La preuve directe de taux anormaux de dopamine chez les patients atteints de schizophrénie a été moins nettement définie. Des études post-mortem de cerveaux de sujets schizophrènes ont démontré des taux accrus de dopamine et de ces métabolites, bien que les résultats n'aient pas été uniformes (16). Toutefois, des études récentes *in vivo* utilisant l'imagerie médicale nucléaire ont démontré que les patients souffrant de schizophrénie libèrent plus de dopamine au niveau synaptique après stimulation neurale que les sujets sains.

Concernant les récepteurs D2, les études sont contradictoires : Wong *et al* (81) montrent une augmentation de la densité des récepteurs D2 chez les sujets schizophréniques, alors que Farde *et al* (18) ne prouvent aucune différence significative entre les groupes de sujets schizophrènes et les témoins.

Les changements dans les taux ou la distribution de sous-types de récepteurs dopaminergiques spécifiques pourraient être un facteur de schizophrénie. Une étude de tomographie par émission de positons (TEP) (58) a rapporté une réduction des récepteurs D1 dans le cortex préfrontal qui était en corrélation avec la sévérité des symptômes négatifs. Dans une autre étude, (67), ont rapporté des taux accrus de récepteurs D4 dans les cerveaux de sujets atteints de schizophrénie.

Bien que le dysfonctionnement dopaminergique semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de la schizophrénie, il semble de plus en plus évident que d'autres voies de neurotransmission sont également impliquées dans ce trouble, ce qui, par conséquent, ouvre la voie, pour sa prise en charge, à d'autres cibles thérapeutiques.

2.2.2. Rôle de la sérotonine.

Peu d'études concluent sur le rôle de la sérotonine et de ces récepteurs dans les états schizophrènes.

Cependant cette voie semble être impliquée dans cette pathologie puisque Krystal *et al* (37), montrent que l'agoniste sérotoninergique qu'est la m-chlorophénylpipérazine (mCPP) augmente les états de psychose chez les patients schizophréniques non traités.

Lieberman *et al* (45) montrent que la sérotonine agit principalement comme un modulateur d'autres systèmes de neurotransmission (tels que celui de la dopamine et, peut-être, du glutamate) impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie plutôt que comme le principale système dysfonctionnel. Les interactions fonctionnelles, entre le système dopaminergique et le système sérotoninergique, sont bien établies.

Par exemple, les neurones sérotoninergiques situés dans le noyau du raphé médian et dorsal innervent les neurones dopaminergiques du locus niger et de l'aire tegmentale ventrale, et interagissent avec les terminaisons synaptiques des neurones dopaminergiques au niveau du striatum, du noyau accumbens (région limbique) et du cortex préfrontal médian (figure 1.2). L'activité sérotoninergique dans ces neurones agit pour réduire la transmission dopaminergique et par conséquent, module l'activité au niveau de ces voies dopaminergiques.

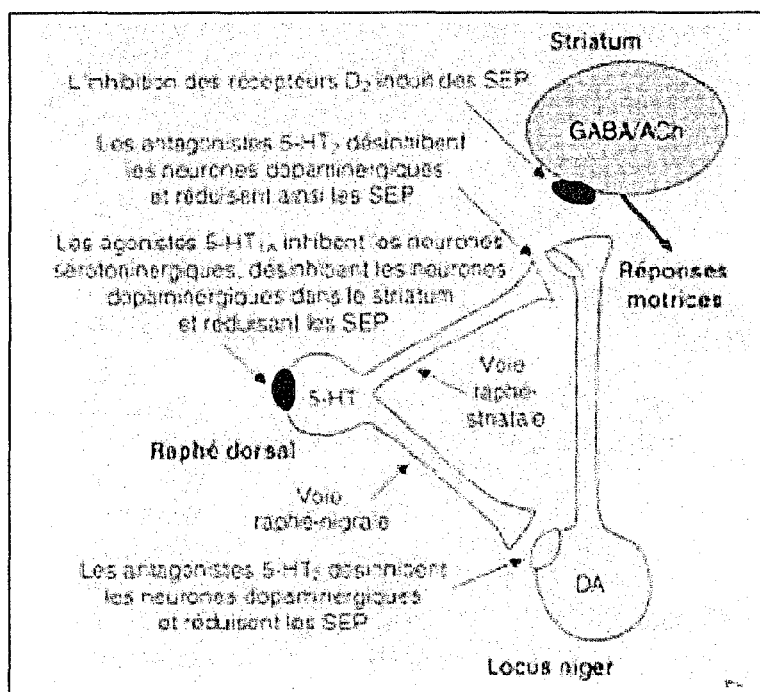


Figure 1.2 : Schéma des interactions fonctionnelles entre le système dopaminergique et sérotoninergique qui influent sur la survenue de symptômes extrapyramidaux induits par les médicaments antipsychotiques. (Ach : acétylcholine, DA : dopamine, GABA : acide gamma-aminobutyrique ; 5-HT : sérotonine). (46).

L'activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques ($5-HT_{2A}$) est supposée être responsable de la faible propension à induire des symptômes extrapyramidaux (SEP) et de l'amélioration du contrôle des symptômes négatifs observée avec les antipsychotiques atypiques.

La réduction de l'activité sérotoninergique qui en résulte au niveau des voies dopaminergiques **nigrostriées (SEP)** et **méso limbiques (POSITIF)** accroît la transmission dopaminergique, venant contrer l'activité antagoniste D2 de ces agents.

Les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A sont présents sur les fibres afférentes et les corps cellulaires des cellules pyramidales corticales et sont aptes à exercer des effets modulateurs sur la libération du glutamate.

2.2.3. Autres neurotransmetteurs.

D'autres systèmes de neurotransmission peuvent être également impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie et pourraient fournir de futures cibles d'intervention thérapeutique. Les neurones glutamatergiques et GABAergiques sont tous deux largement répandus dans tout le cerveau et sont impliqués dans la régulation de l'activité des projections dopaminergiques et sérotoninergiques au niveau du cortex (ou, dans le cas du glutamate, sont régulés par ces projections dopaminergiques et sérotoninergiques).

Une étude réalisée en 2001 par Goff et al. (22) montre que, chez des sujets sains, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA induisent des changements comportementaux et cognitifs qui ressemblent aux changements observés dans la schizophrénie tandis que, chez des patients atteints de schizophrénie chronique, ils aggravent ces symptômes.

De plus, les molécules, agissant en augmentant l'activité au niveau des récepteurs NMDA, se sont avérées améliorer les symptômes négatifs et, dans certains cas, la fonction cognitive.

Des études post-mortem ont révélé des modifications des taux des récepteurs glutamatergiques, vers le bas, dans plusieurs régions cérébrales, dont le cortex frontal, chez des patients atteints de schizophrénie (55). Les antipsychotiques peuvent également influencer sur les taux de glutamate, soit par le biais d'interactions indirectes entre les neurones dopaminergiques et/ou sérotoninergiques d'une part, et les neurones glutamatergiques d'autre part, soit en modifiant l'activité allostérique au niveau des récepteurs NMDA (16).

Des réductions du nombre des neurones GABAergiques, observées dans les régions limbiques et du cortex préfrontal de cerveaux schizophrènes post-mortem, de même que des élévations de la densité des récepteurs, suggèrent la possible implication de ce système de neurotransmission dans la schizophrénie (4 : Benes et al, 2001 ; 35 : Kervene et al, 1999).

2.3 Modèle de « vulnérabilité-stress ». (56)

Depuis l'introduction du concept de schizophrénie, de nombreuses hypothèses ont été avancées pour tenter de cerner l'étiopathogénie de cette affection.

Les premières hypothèses formulées étaient essentiellement mono-factorielles, c'est-à-dire envisagent une seule cause à l'origine de la schizophrénie. Mais, bien que pertinent sur certains aspects considérés isolément, ce type de modèle apparaît aujourd'hui trop réductionniste pour rendre compte de la complexité de la maladie. En effet, les modèles mono-factoriels se heurtent inévitablement à la diversité clinique et évolutive de la schizophrénie bien mise en évidence par les études longitudinales de patients schizophrènes.

C'est pourquoi les recherches sur l'étiologie de la schizophrénie tendent de plus en plus aujourd'hui à se situer dans le cadre d'un modèle dit de « vulnérabilité à la schizophrénie », théorie intégrative qui permet de rendre compte de la variabilité des données expérimentales et cliniques.

Dans ce type d'approche, on considère que la survenue d'un trouble schizophrénique est déterminée par des interactions complexes entre divers facteurs ; il s'agit par conséquent de modèles « multifactoriels » dont l'objectif est d'ouvrir de nouvelles perspectives en proposant des hypothèses explicatives tant sur l'étiopathogénie de la schizophrénie que sur la variabilité au cours de son évolution. Ces modèles sont en rupture avec la conception traditionnelle de la schizophrénie comme entité morbide chronique et leur approche bio-psycho-sociale se veut « écologique ».

Selon ces modèles, la schizophrénie est causée par une vulnérabilité psychobiologique fondamentale déterminée très tôt dans la vie par des effets génétiques et environnementaux précoces (pré ou périnatale). Une fois la vulnérabilité établie, l'entrée dans la maladie, son évolution et surtout les rechutes, sont la conséquence d'interactions dynamiques entre les facteurs biologiques (essentiellement les médicaments et les toxiques : opiacés, cannabis...) et psychosociaux.

Alors que les antipsychotiques peuvent réduire la sévérité des symptômes et diminuer le nombre de rechutes, les substances toxiques contribuent à augmenter les symptômes et accroître le nombre de rechutes.

Le stress est sans doute le plus important des facteurs psychosociaux. Il agit directement sur la vulnérabilité fondamentale du patient en provoquant une aggravation de ses symptômes.

3- CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE.

3.1. Modes d'entrée dans la maladie.

La schizophrénie apparaît généralement au début de l'âge adulte. Chez l'homme, l'âge moyen d'apparition des symptômes est d'environ 23 ans, bien que de nombreux cas se manifestent à la fin de l'adolescence et, chez la femme, les symptômes apparaissent plus tard, 27 ans en moyenne.

Nous distinguerons deux modes d'entrée dans la maladie.

3.1.1. Début insidieux sous une sémiologie d'emprunt.

La schizophrénie se déclare souvent lentement. Au début, elle se manifeste par une difficulté à se relaxer, à se concentrer et trouver le sommeil. Progressivement, les patients fuient leurs amis, négligent leur apparence physique ; leurs discours se dégradent, des perceptions inhabituelles surviennent, et il ne devient plus possible de poursuivre leur vie professionnelle. C'est une rupture du comportement antérieur plus ou moins marquée par les manifestations suivantes :

- Un repli apathique, une asthénie et un désintérêt progressif, avec une baisse de l'activité intellectuelle et fléchissement scolaire.
- Des changements insensibles du caractère et de la personnalité, qui deviennent négligents, capricieux, énigmatiques, soupçonneux, imprévisibles, teintés de puérilité et de bizarreries.
- Des délires de développement sournois (en rapport avec des questions philosophiques, mystiques, politiques...).
- Une transition graduelle de la personnalité vers un retrait « autistique » de la réalité.

- Des phobies ainsi que des symptômes pseudo névrotiques : obsessions étranges, mal inexplicable.
- Anorexie mentale secondaire, inscrite dans un système délirant qui porte sur la nourriture, le fonctionnement digestif.
- Passage à l'acte inopiné, surprenant par leur côté inhabituel, incompréhensible.

C'est ce tableau clinique qui se complique souvent par un retrait social, une descente vers la toxicomanie qui est le point de départ de la suspicion et de la découverte de la pathologie schizophrénique.

3.1.2. Début aigus, bruyants et ouvertement psychotiques.

Le mode de début de la maladie peut également être beaucoup plus rapide. En moins de six mois, le patient est plongé dans des états dépressifs et maniaques atypiques où des bouffées délirantes et des troubles du comportement (fugues immotivées, tentatives de suicide et autres automutilations) peuvent être associés.

Cette rupture dans la trajectoire existentielle est caractérisée soit par :

- Des délires aigus : production délirante et/ou hallucinatoire aigue d'emblée.
- Des troubles thymiques aigus.
- Des syndromes catatoniques aigus : affection cérébrale revêtant tour à tour l'aspect de la mélancolie, de la manie, de la stupeur, finalement de la démence, et caractérisée par une perte de l'initiative motrice et une inertie confinant à l'immobilité complète.

3.2. Symptômes et classification de la schizophrénie.

3.2.1. Aspect symptomatique bidimensionnel de la schizophrénie.

Cliniciens et chercheurs s'accordent sur la description de symptômes psychotiques classés en deux grandes catégories : les symptômes dits « positifs » ou « productifs » marqués par des comportements influencés et les symptômes « négatifs » ou « déficitaires » marqués par des comportements passifs.

Les symptômes positifs « produisent » des idées délirantes, des hallucinations, des troubles du cours de la pensée, des comportements incompréhensibles.

- **Les délires** se traduisent par des idées fausses, notamment de persécution (espionnage, vol de la pensée, idées imposées...), qui sont une interprétation ou une reconstitution de la réalité.
- **Les hallucinations** prennent souvent la forme de voix commentant les comportements du sujet, l'insultant ou lui donnant des ordres.
- **Les troubles de la pensée** peuvent provoquer une grande confusion dans le discours et l'action.

Compte tenu de l'intensité de ces manifestations et parfois de leur fréquence, des signes de dépression et d'anxiété les accompagnent souvent.

Les symptômes négatifs comprennent :

- **L'émoussement affectif** qui se traduit par un visage immobile, avec un faible contact visuel et un manque d'expressivité.
- **La pauvreté du discours** comprend une diminution du flux de la pensée qui se reflète dans une diminution du flux de la parole et dans des réponses brusques aux questions, ce qui crée l'impression de vide intérieur.

- **L'anhédonie** (diminution de la capacité d'éprouver du plaisir) peut se manifester par un manque d'intérêt des activités avec beaucoup de temps perdu.
- **L'asociabilité** se manifeste par un manque d'intérêt dans les relations humaines.

Les symptômes négatifs sont souvent associés à une perte générale de motivation et à une diminution du sens des buts et des objectifs.

En pratique, les patients présentent une association de symptômes positifs et négatifs dans des proportions variables ce qui contribue à l'existence de la multitude de formes de la symptomatologie schizophrénique. D'une façon générale, il apparaît que les symptômes dits positifs caractérisent la phase aiguë de la maladie alors que lorsqu'elle passe à la chronicité, même si certains symptômes positifs subsistent, les symptômes négatifs deviennent prédominants.

La tendance, aujourd'hui, n'est plus limitée à ce concept bidimensionnel mais va vers un concept pluridimensionnel où se rajoute des dimensions :

- Cognitives : troubles de la pensée, incohérence du langage, etc., difficultés d'apprentissage et d'attention,
- Agressives et hostiles : diminution du contrôle des impulsions,
- Dépressives ou « d'anxio-dépression » —souvent associées, nous l'avons souligné, à l'intensité des manifestations positives.

Mais tous ces symptômes peuvent être observés dans d'autres affections ce qui rend le diagnostique difficile.

3.2.2. Tableau symptomatique essentiel de la schizophrénie.

On peut définir de façon plus précise les grandes caractéristiques de la schizophrénie puisque les manifestations cliniques de la maladie s'ordonnent autour de trois grandes dimensions sémiologiques : la dissolution, le délire et l'autisme. C'est l'association de ces trois aspects dans des proportions variables qui détermine les différents tableaux cliniques de la schizophrénie.

- Le syndrome dissociatif.

C'est le trouble fondamental de la schizophrénie. Il s'agit d'un manque de concordance entre le ton, la pensée, la cognition et l'exécution. C'est à dire la perte de la cohésion et de l'unité de la personnalité chez le schizophrène.

Ce syndrome peut être décrit par quatre notions : l'ambivalence, la bizarrerie, le détachement et l'impénétrabilité.

Il en résulte, au niveau de la pensée, des troubles du cours de la pensée, au niveau du langage des pertes de la fonction de communication (néologisme, paralogisme, logolâtrie), au niveau de l'affectivité d'un émoussement des affects et au niveau du comportement d'impulsions, de négativisme, d'ambitendance et de sourires discordants....

- Le syndrome délirant.

On peut définir le délire comme « la croyance absolue et inébranlable du sujet dans la réalité de contenus de pensées imaginaires ».

Les thèmes de ces pensées imaginaires sont nombreux mais on trouve parmi les plus fréquents : la persécution, la grandeur, l'influence de forces extérieures, les idées érotiques et sexuelles, les idées mystiques et religieuses, les idées hypochondriaques et la notion d'indignité.

Les mécanismes à l'origine de ces idées délirantes sont nombreux. Notons cependant l'automatisme mental. Ce phénomène, décrit par Gaëtan de Clérambault dans son ouvrage : « *les psychoses passionnelles* » (1942) affecte le sentiment intime que nous possédons toute liberté d'idées, de sentiments et d'actes et reflète l'apparition d'un fonctionnement mental qui échappe au contrôle du schizophrène. L'automatisme mental associe des phénomènes idéiques, des phénomènes verbaux : énonciation « forcée » de mots et de phrases et des phénomènes comportementaux involontaires : tics, mouvements parasites.

- Le syndrome de retrait autistique.

Cet état de repli appelé autisme se retrouve chez certains schizophrènes dont la maladie est très marquée par la notion de détachement.

Le repli s'accompagne d'une évasion de la réalité et témoigne d'une prédominance de la vie et de la réalité intérieure du sujet avec un refus total de contact avec le monde qui l'entoure.

3.2.3. Classification des différentes formes clinique de la maladie.

La variabilité et le nombre des symptômes rendent illusoire la possibilité de définir la schizophrénie d'une manière générale. Il existe plusieurs formes cliniques de la maladie que la littérature et la médecine classent selon les signes à caractères prédominants observables chez les schizophrènes.

Classiquement, les patients sont regroupés dans des groupes plus uniformes comprenant le sous-type paranoïaque, désorganisé (hébéphrénique), catatonique et indifférencié.

- La schizophrénie paranoïde

C'est la forme typique que l'on peut se faire de la schizophrénie. Elle associe les trois syndromes fondamentaux et est caractérisée par une préoccupation concernant les idées délirantes ou les hallucinations auditives, sans la prévalence de la désorganisation du discours ou des affects inappropriés.

Cette forme clinique de la maladie débute plus tardivement que les autres formes et évolue par poussées.

Le sujet va souvent pouvoir reprendre une vie sociale plus ou moins complète sans pour autant espérer une rémission. Pour autant les patients peuvent avoir une activité socioprofessionnelle quasi normale et être relativement intelligents et cultivés.

- La schizophrénie désorganisée (hébéphrénique).

Le syndrome de dissociation se trouve au premier plan. Elle est caractérisée par une désorganisation du discours et du comportement et par des affects émoussés ou inadéquats.

L'évolution est lente et insidieuse et s'accompagne d'un appauvrissement intellectuel progressif.

Le pronostic est péjoratif et les patients atteints de cette forme sont très souvent internés durant toute leur vie.

- La schizophrénie catatonique

Dans ce type de schizophrénie, les symptômes physiques tels que l'immobilité ou l'activité motrice excessive et les postures bizarres sont prédominants. On retrouve également chez ces patients un négativisme extrême allant jusqu'au mutisme, un maniérisme manifeste, une écholalie, une position fœtale du corps.

- La schizophrénie indifférenciée.

Elle se situe entre la schizophrénie paranoïde et la schizophrénie désorganisée, les symptômes sont mixtes.

- La schizophrénie résiduelle.

Elle correspond à un stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique, avec une progression nette à partir du début jusqu'à un stade tardif caractérisé par des symptômes négatifs durables, mais pas obligatoirement irréversibles. On retrouve, dans cette forme clinique, un ralentissement psychomoteur, une hypoactivité, un émoussement affectif, une passivité et un manque d'initiative.

- La schizophrénie simple.

Cette forme est caractérisée par la survenue insidieuse et progressive de bizarrerie du comportement, d'une impossibilité de répondre aux exigences de la société et d'une diminution globale des performances. C'est une forme de « base » de la maladie qui aboutit peu à peu à une désinsertion sociale croissante due à une vie ritualisée et stéréotypée.

3.3. Diagnostic et échelles d'appréciation des symptômes

Jusqu'à la fin des années 1960, la clinique de la maladie reposait sur des diagnostics dits « subjectifs », placés sous l'égide de deux mouvances :

- celle des psychiatres européens, qui l'inscrivaient dans une approche de type psychoanalytique, plutôt attachée à identifier l'évolution du trouble,
- celle des psychiatres américains qui adoptaient un point de vue plus large, de type symptomatologique, cherchant plutôt à caractériser les déficits

spécifiques, point de vue qui les amenait à poser ce diagnostic deux fois plus souvent que leurs confrères européens.

Ce n'est que dans les années 1970 que, pour répondre aux exigences de reproductibilité de la recherche, des systèmes internationaux de diagnostic opérationnel standardisés furent mis au point et adoptés.

Aujourd'hui deux classifications internationales dominent :

- Le **diagnostic and statistical manual of mental disorders** élaboré par des psychiatres américains et paru au milieu des années 1970. Il en est aujourd'hui à sa 4^{ème} édition : **DSM IV**.
- La **classification internationale des maladies** élaborée par l'organisation mondiale de la santé, OMS, qui en est à sa 10^{ème} édition : **CIM 10**.

Le diagnostic de schizophrénie repose généralement sur des critères cliniques et évolutifs.

Les critères cliniques nécessitent l'association de troubles de la pensée et de dissociation mentale, de repli autistique et d'appauvrissement affectif et enfin de délire non-systématisé.

Les critères évolutifs sont également d'une grande importance. La durée d'évolution doit être supérieur à 6 mois dont 1 mois de symptômes actifs.

Il est par ailleurs intéressant de préciser que les formes à symptomatologie positive sont généralement d'un diagnostic plus facile que les formes autistiques qui peuvent rester longtemps méconnues.

3.3.1. Diagnostic différentiel.

Le diagnostic de schizophrénie ne doit pas être posé, avant de s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'une autre pathologie à la symptomatologie proche.

Le clinicien s'attachera à écarter tout risque de confusion, avec entre autre :

- Les troubles médicaux et neurologiques :

Psychotiques secondaires et induits par des substances de type amphétamines, hallucinogènes, alcaloïdes de la belladone, hallucinose alcoolique, sevrage de barbiturique, cocaïne, ecstasy.

Epilepsie, cancer, maladie cérébrovasculaire.

- Les troubles psychiatriques :

Troubles psychotiques brefs et troubles schizophréniformes, troubles délirants (paranoïa), troubles de l'humeur (bipolaire et état dépressif), TOC, troubles de la personnalité (schizotypique, borderline), crises d'adolescence à expression particulière.

- Autres troubles :

Certains troubles se présentent comme une psychose, par exemple le SIDA, le déficit en vitamine B12, l'intoxication au CO, la maladie de Creutzfeld-Jacob.

3.3.2. Aides au diagnostic.

Certains examens para-cliniques peuvent s'avérer utiles pour affiner le diagnostic de la schizophrénie. Ils permettent également de fournir des arguments concernant le diagnostic différentiel, le choix du traitement, son efficacité prévisible et les modalités évolutives.

- Les tests psychologiques permettent parfois de faire le diagnostic différentiel entre la schizophrénie et les troubles de la personnalité. Exemple d'un test psychiatrique : « test de Rorschach », test dans lequel on étudie l'interprétation, par le malade, d'une série de douze planches représentant des taches de formes et de couleurs données.

- Les tests neuropsychologiques, non utilisés en routine, permettent d'identifier et de quantifier les troubles cognitifs chez certains patients.
- Les explorations électrophysiologiques permettent notamment la détection de troubles des mouvements oculaires par oculo-électrographie ou par réflectométrie infrarouge. On trouve également l'enregistrement de l'activité électrophysiologique cérébrale provoquée par stimulation auditive (P300 : onde positive culminant à 300 ms après le stimulus).
- Imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle dans la schizophrénie : nous avons vu précédemment que certains patients présentaient des anomalies cérébrales morphologiques et fonctionnelles. Pour autant, si cela est démontré au niveau d'un groupe de patients atteints de schizophrénie, ces anomalies ne sont pas suffisamment spécifiques pour avoir une valeur diagnostic chez les patients isolés.

Ces tests et examens complémentaires sont essentiels car ils permettent un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge (49, 26).

3.3.3. Echelles d'appréciation des symptômes.

Parallèlement aux systèmes internationaux de diagnostic, des échelles d'appréciation des symptômes ont été créées pour homogénéiser le recueil d'informations cliniques :

- SAPS : scale for assessment of positive symptoms. Echelle d'appréciation des symptômes positifs.
- SANS : scale for assessment of negative symptoms. Echelle d'appréciation des symptômes négatifs.
- PANSS : positive and negative syndrome scale. Echelle des syndromes positifs et négatifs.
- BPRS : Brief psychopathologic rating scale. Mesure d'efficacité la plus largement utilisée dans les essais cliniques.

4. PRISE EN CHARGE ET PRONOSTIC DE LA MALADIE.

Le but de la prise en charge des schizophrènes consiste plus, aujourd'hui, à faciliter et à maintenir l'insertion sociale des patients, qu'à obtenir réellement une rémission totale des symptômes.

La prise en charge du schizophrène doit être globale et associer diverses modalités thérapeutiques : traitements chimio-thérapeutiques, psychothérapeutiques et socio-thérapeutiques, chacun renforçant les bénéfices thérapeutiques des autres.

Ces différentes stratégies thérapeutiques doivent s'inscrire dans le cadre d'un projet thérapeutique à long terme, spécifiquement adapté à chaque patient, élaboré par l'équipe soignante et le service social en collaboration avec le malade et son entourage. La continuité de la prise en charge est un facteur primordial dans sa réussite.

La conférence de consensus de janvier 1994 sur les « stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques » témoigne de l'importance de ce sujet et de la nécessité de concevoir des soins diversifiés pour cette maladie.

Cette conférence affirme la nécessité d'un abord « multidimensionnel » des personnes souffrant de schizophrénie et précise :

- « L'association de neuroleptiques à une méthode psychothérapeutique, présentées lors de la conférence de consensus, est toujours plus efficace que l'usage de l'un ou l'autre traitement seul.
- Aucune étude n'a mis en évidence la supériorité d'une méthode psychothérapeutique sur une autre.
- Ces méthodes ne sont pas exclusives l'une de l'autre. »

4.1. Prises en charges psychothérapeutiques.

Les psychothérapies de soutien aident les patients à s'adapter à la réalité et à trouver des modes relationnels satisfaisants. Ainsi, il existe plusieurs formes de psychothérapie.

4.1.1. Les psychothérapies individuelles.

- **Psychothérapies d'inspiration psychanalytique** : elles font référence aux divers courants issus de la psychanalyse, et se proposent d'aider le malade à vivre avec sa subjectivité, sa souffrance, ses symptômes en lui permettant d'établir des relations et développant sa personnalité. Ces psychothérapies conviennent à des patients structurés psychiquement.
- **Psychothérapies comportementales et cognitives** : elles visent à faciliter le développement de nouvelles compétences sociales et relationnelles chez des patients très démunis dans ce domaine.

Ces psychothérapies font référence à des modèles de traitement de l'information, d'altération de la communication, de conditionnement opérant. Elles se proposent de modifier les comportements, les procédures cognitives et d'améliorer l'entraînement aux habilités sociales.

4.1.2. Les psychothérapie de groupe.

Elles peuvent se classer en fonction :

- des références qui vont de la théorie de la communication jusqu'à celle de la psychanalyse,
- des modalités techniques : groupes de paroles, groupes utilisant des objets transitionnels, groupes avec interprétation, etc.,

- des objectifs recherchés.

En fonction de leur fréquence, les groupes thérapeutiques de verbalisation facilitent, dans les institutions, la prise en charge de plusieurs patients dans un temps et dans un lieu donné.

Ces méthodes offrent aux malades un lieu d'échange permettant une libre expression verbale et favorisant la prise de conscience de sa propre souffrance et de celles des autres participants.

Ces psychothérapies sont adaptées aux patients dont la gravité de la maladie rend difficile la prise en charge individuelle.

4.1.3. Les thérapies familiales.

Introduire l'approche familiale, c'est donner aux familles la place qui leur revient dans la prise en charge de la personne souffrant de schizophrénie et dans l'institution qui l'accueille. C'est se donner les moyens de clarifier les fonctions et les rôles de chacun, et permettre ainsi aux différents partenaires de maintenir leur identité si souvent mise en cause par les effets de la pathologie schizophrénique. C'est enfin développer une collaboration, pour éviter les pièges des jeux de disqualification si destructeurs pour tous.

Ces approches familiales peuvent avoir plusieurs objectifs :

- La famille peut apporter aux soignants des informations concernant le malade.
- Les soignants doivent donner aux familles l'information complète et objective correspondant aux troubles du malade, au diagnostic et si possible au pronostic. Les familles pourront, à leur demande, bénéficier d'une formation qui leur permettra de reconnaître les manifestations de la maladie, de dédramatiser, d'organiser et d'infléchir éventuellement la vie familiale et

l'environnement social, de mieux maîtriser les affects dans les interactions avec le patient souffrant de schizophrénie.

- Les équipes soignantes peuvent proposer une psychothérapie qui vise à entendre la souffrance familiale, apaiser l'éventuelle culpabilité, réparer le narcissisme, analyser les jeux relationnels pathologiques lorsqu'ils existent, donner du sens au comportement et aux communications observés hors contexte et co-organiser avec les familles les changements relationnels nécessaires pour favoriser l'autonomisation du patient.

Selon le consensus de Paris, il est recommandé : « d'offrir aux patients et à sa famille une information la plus complète et la plus objective possible afin de développer autour de la personne souffrant de schizophrénie un véritable partenariat. »

4.2. Prise en charge psychosociale.

La prise en charge psychosociale de la schizophrénie est capitale ; elle permet de définir les objectifs et les limites de la thérapeutique. Son but est de favoriser l'accès du patient à une autonomie financière, à l'hébergement, au travail et aux activités culturelles et de loisir. Elle a pour objectif la réadaptation du sujet schizophrène et sa réinsertion sociale et/ou professionnelle.

La prise en charge psychosociale évolue avec la maladie et comporte notamment des passages en appartement thérapeutique, en hospitalisation de jour ou de nuit, l'intégration d'une activité en milieu protégé par exemple dans un centre d'accueil et de thérapeutique à temps partiel (CATTP), dans un foyer thérapeutique ou dans un centre d'aide par le travail (CAT).

L'essentiel de la prise en charge est réalisé autant que possible en ambulatoire avec des consultations régulières dans un centre médico-psychologique (CMP), même si l'hospitalisation est, dans presque tous les cas, un passage obligé.

L'hospitalisation à plein temps est souvent nécessaire en début de maladie et dans les cas d'exacerbation de la symptomatologie psychotique, particulièrement devant un risque de passage à l'acte agressif ou de troubles important du comportement. Dans le cas d'urgence psychiatrique, le transfert à l'hôpital peut être facilité par l'administration de neuroleptique ou d'un médicament sédatif permettant un certain apaisement de l'agitation psychomotrice.

Lorsque le patient refuse l'hospitalisation ou s'il n'est pas en mesure de l'accepter librement, le praticien peut avoir recours à une mesure d'hospitalisation d'office ou d'hospitalisation sur demande d'un tiers, prévue dans le cadre de la loi du 27 juin 1990 :

- L'hospitalisation sur demande d'un tiers (Art. L333 du CSP) concerne actuellement 15% des patients admis en milieu psychiatrique et nécessite la demande écrite d'un proche ou d'une personne acceptant de prendre la responsabilité (assistante sociale), et deux certificats médicaux (un seul en cas de « péril imminent pour la santé du malade »).
- L'hospitalisation d'office (Art. L342 et L343 du CSP) se fait sur certificat du praticien lorsque « les troubles mentaux compromettent l'ordre public ou la sûreté des personnes ».

Après une phase initiale d'hospitalisation à plein temps presque obligatoire, les risques de désinsertion sociale, professionnelle et affective sont grands. C'est pourquoi la construction d'un projet socioprofessionnel ou occupationnel, au travers d'un suivi en hôpitaux de jours ou de nuit, en foyers thérapeutiques, en centres d'accueils thérapeutiques à temps partiel, en centres d'aides par le travail, en ateliers protégés ou sur la base d'emplois protégés, est de la plus grande importance.

Dans cette perspective, l'accompagnement personnalisé de chaque patient est essentiel, afin de lui offrir des perspectives d'évolution parfaitement adaptées à ses capacités et à ses besoins, évitant à la fois le renoncement et les ambitions démesurées.

Dans cet accompagnement coordonné au long cours, le médecin généraliste et le pharmacien sont des interlocuteurs privilégiés du malade et de ses proches, notamment pour fournir soutien, information et conseil, ainsi que des médiateurs institutionnels.

Des associations et tout un cadre juridico-économique sont également prévus, notamment par un recours à la COTOREP (commission technique d'orientation et de reclassement professionnel) dans le cadre du statut de travailleur handicapé, de l'allocation adulte handicapé (AAH), de l'admission dans un établissement de formation ou de travail type CAT, ainsi que des mesures de protection (tutelle, curatelle).

4.3. Prise en charge chimiothérapeutique.

Les neuroleptiques restent aujourd'hui encore un traitement de référence pour la schizophrénie. Leur étude sera développée ultérieurement dans la deuxième partie.

- Les antidépresseurs.

Ils sont souvent indiqués dans la schizophrénie quand la dépression devient une complication grave, en particulier du fait du risque suicidaire qui y est souvent associé. Ils sont utilisés tout au long de la maladie et pendant les épisodes dépressifs qui ponctuent les troubles schizo-affectifs.

L'association neuroleptique-antidépresseur est largement utilisée, cependant des troubles extrapyramidaux sévères ont été décrits lors d'association neuroleptique-fluoxétine.

- Les anxiolytiques et tranquillisants

Ils sont utilisés dans la schizophrénie pour leurs effets hypnotique et myorelaxant qui contribuent à la maîtrise des états d'agitation psychotique.

L'association neuroleptique-anxiolytique est recommandée, si il en est besoin, par la conférence de consensus de 1994.

On utilise, par exemple, les benzodiazépines (agitation) ou les bêta-bloquants, dont certains comme le propranolol ont une efficacité dans le cas de crises violentes et agressives.

- Les thymorégulateurs.

Les sels de lithium : THERALITHE®, la carbamazépine : TEGRETOL® ou le valpromide : DEPAMIDE®, sont parfois prescrits en association avec les neuroleptiques dans certaines formes de dysthymie (ou trouble schizo-affectif).

4.4. L'électroconvulsivothérapie.

Soixante ans après sa découverte, l'électroconvulsivothérapie demeure un traitement d'actualité dont les conditions pratiques et de réalisation se sont améliorées et les indications affinées.

Prescrite chez les schizophrènes lors d'exacerbation délirante, de catatonie ou d'état schizo-affectif, l'électroconvulsivothérapie est un traitement de seconde intention.

Deux modalités thérapeutiques peuvent être envisagées : l'électroconvulsivothérapie curative et l'électroconvulsivothérapie d'entretien.

4.5 Pronostic et complications.

A long terme, le pronostic pour les schizophréniques est le suivant :

- Dans 20% à 25% des cas, la maladie évolue vers une guérison, c'est à dire absence ou extrême discrétion des symptômes, ou vers une stabilisation sans altération massive de la personnalité et de l'insertion sociale.
- Dans 50% à 60% des cas, les malades vont avoir, et cela malgré un apragmatisme important, une vie communautaire possible avec des atteintes variables de l'adaptation sociale et des relations interpersonnelles. Une prise en charge thérapeutique soutenue est alors nécessaire.
- Dans 20% à 25% des cas, l'évolution est gravement déficitaire ou il existe des symptômes bruyants et permanents qui entraînent des dégradations sociales et intellectuelles imposant l'hospitalisation constante ou une assistante permanente.

L'évolution et le pronostic de la schizophrénie ne sont donc plus inéluctablement péjoratifs. Cependant, ces patients restent une population à risque. En effet le taux de mortalité est 3,8 fois plus élevé que dans la population générale, par accident, maladie ou suicide (10% des schizophrènes se suicident).

4.5.1. Facteurs pronostiques favorables.

- Sur le plan symptomatique : présence des symptômes positifs (hallucinations, délire), du syndrome de dépersonnalisation, déréalisation ; symptômes thymiques ; absence des symptômes négatifs (aboulie, indifférence et retrait affectif).
- Sur le plan évolutif : début aigu et tardif, facteurs déclenchant évidents, évolution oscillante, bonne adaptation pré morbide sur le plan professionnel, social, sexuel ; antécédent de trouble de l'humeur dans la famille.

4.5.2. Facteurs pronostiques défavorables.

- Début précoce et insidieux,
- Absence de facteurs déclenchant,
- Mauvaise adaptation pré morbide,
- Symptômes négatifs : comportement autistique, d'isolement,
- Antécédents familiaux de schizophrénie, de traumatisme périnatal,
- Absence de rémission au bout de trois ans,
- Rechutes nombreuses.

4.5.3. Les rechutes.

Une rechute est la réapparition de symptômes antérieurs de la maladie et nécessite, la plus part du temps, une ré-hospitalisation. Les rechutes font partie intégrante de la schizophrénie et surviennent chez 60% à 80% des patients non traités (contre 15% des patients traités).

Les causes des rechutes sont multiples, notons par exemple :

- L'arrêt de la médication antipsychotique,
- L'abus de drogue et d'alcool qui augmente la vulnérabilité biologique,
- Le stress qui peut être chronique comme vivre dans une famille avec un haut niveau d'Emotion Exprimée, ou aigu.

Il est possible de déceler et prévenir les rechutes car elles sont souvent précédées de signes avant-coureurs. Il s'agit de symptômes, comme de l'insomnie, de l'agitation, des changements d'humeur, un retrait social plus marqué, des préoccupations excessives qui surviennent quelques jours avant la rechute.

Ces signes d'alarme doivent être identifiés par le patient et la famille en se remémorant les périodes qui ont précédé les rechutes.

Ils est alors utile pour les patients, la famille et le médecin de décider pendant les périodes de rémission des mesures à prendre lors de l'apparition de ces signes et d'établir un plan d'action (augmentation des doses de médicaments, consultation d'un psychiatre, arrêt du travail, etc.).

La schizophrénie reste encore aujourd'hui une pathologie difficile à cerner, recouvrant une grande hétérogénéité clinique voire étiologique.

Le diagnostic précoce et une prise en charge globale sont des aspects importants dans la gestion de la pathologie.

En complément des mouvements psychothérapeutiques (psychanalytiques, sociologiques et anthropologiques), les recherches épidémiologiques et neurobiologiques proposent une nouvelle approche de la maladie.

DEUXIEME PARTIE

LES NEUROLEPTIQUES.

1. HISTOIRE ET DEFINITION.

1.1. Histoire des neuroleptiques.

Avec la découverte, dans les années 1950, des propriétés thérapeutiques des neuroleptiques, le devenir des malades mentaux allait être profondément transformé. Cette révolution de la prise en charge thérapeutique du patient schizophrène devait modifier son vécu psychologique et son comportement, lui offrant des alternatives aux hospitalisations en structure asilaire.

En effet, la chimiothérapie des maladies mentales bouleverse les perspectives de la thérapeutique psychiatrique et laisse en désuétude les camisoles de force, les cellules capitonnées et insonorisées, ainsi que tout l'attirail médico-policier de la contention et de l'isolement des malades agités.

L'histoire des neuroleptiques se confond avec celle de deux médicaments, dont le premier naquit aux Indes : la Résérpine, et le deuxième en France : la Chlorpromazine. Ces deux médicaments ont été les prototypes historiques et les chefs de file des médicaments neuroleptiques.

- En 1931, des médecins indiens se préoccupent d'extraire le principe actif des racines du *Rauwolfia serpentina* utilisées depuis des siècles aussi bien contre les morsures de serpents que pour faire dormir les enfants et soigner la folie. Ils décrivent une série d'alcaloïdes comme l'ajmaline et la serpentine et font l'essai

de ces substances en psychiatrie. Pendant 20 ans, ils poursuivent ces travaux, qui demeurent pratiquement inconnus en Occident.

En 1952, des chimistes Suisses, de l'équipe CIBA à Bâle, décrivent un nouvel alcaloïde sédatif extrait du *Rauwolfia serpentina* : c'était la Réserpine. Elle est mise à l'essai en thérapeutique psychiatrique en Suisse et en Amérique avec des résultats encourageants. L'extrait total de *Rauwolfia serpentina* était le SARPAGAN®. La réserpine pure était le SERPASIL®. Même si la réserpine n'est pas à proprement parler un neuroleptique : elle vide les stocks de monoamines mais ne bloque pas de manière compétitive les récepteurs dopaminergique.

- L'histoire de la Chlorpromazine, en revanche, est une histoire bien française. Avant la guerre déjà, en 1937, Daniel Bovet, pharmacologue, avait décrit des substances originales capables de protéger le cobaye contre plusieurs doses mortelles d'histamine.

Pendant la 2^{ème} guerre mondiale, entre 1940 et 1945, de nombreuses molécules anti-histaminiques furent préparées : ce fut d'abord l'ANTERGAN®, puis le NEOANTERGAN®.

En 1947, RHONE POULENC, qui travaillait sur la série chimique de la phénothiazine, propose un nouveau dérivé de cette molécule : la prométhazine qui devait s'appeler PHENERGAN®, anti-histaminique, hypnotique et anti-algique aux indications multiples.

Après avoir progressé toutes deux parallèlement, la réserpine et la chlorpromazine sont expertisées dans des indications psychiatriques par le Service du Professeur Jean Delay à l'Hôpital Sainte Anne. C'est là que se situent les premières observations qui devaient conférer leur originalité à la famille des neuroleptiques. En effet, ces substances sont douées, en clinique psychiatrique, d'effets sédatifs tout à fait particuliers : une espèce d'indifférence vigile, de

neutralité affective et de ralentissement psychomoteur, différent de ce que l'on avait jamais observé.

Un peu plus tard, une nouvelle phénothiazine RHONE POULENC émerge: c'est la Chlorpromazine, LARGACTIL®. Elle va révolutionner la prise en charge du schizophrène et ouvrir la voie vers la synthèse de nombreux autres produits comme l'halopéridol, HALDOL® (P. Janssen en 1958).

A partir de 1960, des études cliniques, évaluant l'efficacité de chacun des produits, vont être réalisées, avec un développement de molécules connexes dans chaque classe. C'est à partir de ces études que l'on commence à poser diverses hypothèses neurochimiques concernant l'origine des troubles mentaux, en particulier l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. C'est en 1968 que l'action pharmacologique d'antagoniste des récepteurs dopaminergiques des neuroleptiques est véritablement précisée par Carlson et Linnquist.

Pourtant, on identifie très tôt l'existence d'effets secondaires invalidants (symptômes extrapyramidaux) atteignant de nombreux sujets traités par ces neuroleptiques de première génération. D'autre part, l'efficacité thérapeutique particulièrement prégnante sur les symptômes positifs reste plus limitée sur les symptômes négatifs et thymiques (thymie: comportement extérieur de l'individu envisagé plus spécialement par rapport à son activité ou à son humeur gaie ou triste) de la schizophrénie.

La recherche continue et à la fin des années 1980, J. Kane, constatant que la clozapine se distingue des autres molécules du fait de son activité sur les formes résistantes de schizophrénie, donne naissance à une nouvelle génération de neuroleptique, qui en agissant à la fois sur le système dopaminergique et le système sérotoninergique, se caractérise par un profil pharmacologique intéressant :

- un spectre d'action amélioré autant sur les symptômes positifs et négatifs,

- un risque moins important d'effets secondaires de type neurologique (extrapyramidaux).

Aux neuroleptiques ou antipsychotiques classiques, de première génération ou typiques, succèdent les neuroleptiques ou antipsychotiques nouveaux, de deuxième génération ou atypiques.

Nous remarquons qu'il se pose très vite une question de terminologie. Cette question est importante, dans le sens où la dénomination des médicaments utilisés dans la psychose traduit les propriétés que les cliniciens et les chercheurs leur attribuent (12).

Le terme de « neuroleptique » a été proposé par J. Delay et P. Deniker pour signifier « prise sur les nerfs » afin de qualifier l'action de cette nouvelle catégorie de médicaments entraînant des effets extrapyramidaux (31). Ce terme va rapidement remplacer celui de « tranquillisant majeur » jusqu'alors utilisé en France.

Du fait de l'apparition des nouvelles molécules antipsychotiques ayant moins d'effets secondaires, le terme de neuroleptique ne correspond qu'imparfaitement aux réalités cliniques de ces nouvelles molécules. Cette appellation conserve néanmoins une certaine légitimité, dans le sens où les nouveaux antipsychotiques peuvent tout de même entraîner des effets extrapyramidaux.

Le terme « atypique » peut alors être ajouté à ces nouveaux neuroleptiques du fait de cette atypicité en terme d'effets extrapyramidaux.

Le terme d'« antipsychotique », insiste sur la cible clinique. Néanmoins le traitement de la schizophrénie n'est que symptomatique.

Au total :

- Les neuroleptiques atypiques pourront également être dénommés antipsychotiques de seconde génération ou nouveaux antipsychotiques.
- Les neuroleptiques traditionnels seront, quant à eux, également dénommés neuroleptiques classiques ou antipsychotique de première génération.

1.2. Définitions des neuroleptiques. (70)

1.2.1. Définition selon J. Delay et P. Deniker (1957)

Au premier congrès mondial sur les psychotropes de Milan en 1957, J. Delay et P. Deniker ont proposé une définition pharmacoclinique des neuroleptiques comprenant cinq critères psychophysiologiques :

« Est neuroleptique tout produit qui possède les cinq caractéristiques suivantes :

1. - Création d'un état particulier d'indifférence psychomotrice ;
2. - Efficacité vis-à-vis des excitations et agitations les plus violentes ;
3. - Réduction progressive des troubles psychiques aigus et chroniques ;
4. - Production de symptômes diencephaliques et extrapyramidaux secondaires ;
5. - Caractère primordial des effets sous-corticaux. »

Examinons ces cinq effets plus en détail :

• **Etat particulier d'indifférence psychomotrice :**

Il s'agit d'un état d'indifférence profonde aux stimulations extérieures, d'une espèce d'assoupissement qui ressemble à de la somnolence, mais s'en distingue par le maintien de la possibilité d'éveil.

Il n'y a pas de glissement obligatoire vers l'état de sommeil comme on l'observe avec un barbiturique par exemple, mais installation d'une sorte de neutralité émotionnelle et affective et d'une diminution de l'initiative. Si le sommeil apparaît, il est de courte durée

Fait essentiel, il n'existe jamais chez l'homme d'effet euphorisant, ni de sensation d'ébriété comme avec l'alcool, l'éther et un bon nombre d'hypnotiques classiques.

Au fond, c'est dans cette différence que réside la définition même de l'effet tranquillisant, par opposition à l'effet hypnotique, de drogues qui " induisent " le sommeil sans y contraindre, permettant l'interruption du sommeil sans obnubilation et respectant l'activité onirique, c'est à dire le rêve (ou le cauchemar) en assurant un réveil lucide.

- **Efficacité vis-à-vis de l'agitation, de l'excitation et de l'agressivité :**

Cette propriété est un corollaire de la première, tandis que les hypnotiques ne font cesser l'excitation que dans la mesure où ils font apparaître le sommeil, les neuroleptiques l'apaisent tout en respectant la vigilance et c'est, ici encore, une propriété essentielle. Les neuroleptiques permettent aujourd'hui de calmer sans endormir les patients, et c'est là une acquisition fondamentale, comme nous l'avons déjà vu.

- **Réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques :**

Par troubles psychotiques, il faut entendre ici, non pas l'excitation, les cris, les violences et les désordres du comportement, mais les productions délirantes, hallucinatoires ou oniriques. Les neuroleptiques s'opposent aux effets du L.S.D. et de la mescaline, dont ils représentent un véritable antidote : cette action n'est d'ailleurs pas particulière aux neuroleptiques mais elle est comprise dans leur définition globale.

- **Production de syndromes diencephaliques et extrapyramidaux :**

Il s'agit ici de quelques effets secondaires généralement défavorables des neuroleptiques.

Mais leur présence est apparue si étroitement liée à l'action thérapeutique de ces médicaments qu'elle a pris, pour Jean Delay, la valeur d'un véritable critère de leur efficacité et qu'à ce titre elle est entrée dans leur définition. Le plus typique de ces syndromes rappelle la maladie de Parkinson.

- **Effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales :**

Ces effets, localisés plus précisément au niveau du diencephale et de la structure réticulée, participent à l'efficacité antipsychotique et à l'apparition d'effets secondaires de type neurologique (SEP : syndromes extrapyramidaux).

Cette définition utilisée comme référence est souvent critiquée car elle mélange à la fois les effets thérapeutiques, les effets indésirables et les mécanismes d'action. Pourtant, elle reste encore valable aujourd'hui puisque les nouveaux neuroleptiques ne la remettent pas fondamentalement en cause.

1.2.2. Définition en terme de « TYPICITE »

D'un point de vue historique, les neuroleptiques atypiques ont succédé aux neuroleptiques typiques.

Cette nouvelle classe de neuroleptiques est un groupe hétérogène, dont les effets neurochimiques ne sont pas univoques mais que l'on distingue des neuroleptiques typiques par un certain nombre de critères d'atypicité :

- Critères pré-cliniques : absence de catalepsie,
- Critères cliniques : effets antipsychotiques sur les syndromes négatifs, absence ou diminution des effets extrapyramidaux, des dyskinésies tardives et de l'hyperprolactinémie.

Ce n'est pas une affinité particulière pour un type de récepteurs qui définit un neuroleptique atypique (mécanismes d'action très variés) mais bien leurs profils particuliers.

La clozapine (dibenzo-diazépine) constitue le modèle des neuroleptiques atypiques, au même titre que la chlorpromazine constitue le modèle des neuroleptiques typiques.

D'autres molécules constituent cette classe :

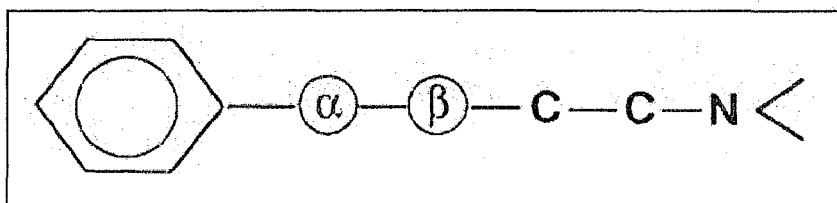
- Les benzamides substituées (amisulpride), bien qu'il n'agisse guère que sur les récepteurs D2 et D3.
- Les benzisoxazoles (rispéridone),
- Les dibenzo-oxazépines (loxapine).

2. LA CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES

2.1. La classification chimique

Malgré des caractéristiques communes au niveau de leurs activités et de leurs mécanismes d'action, les neuroleptiques présentent une grande variabilité de structure. Pourtant, Janssen en 1970 (29) a mis en relief un dénominateur commun constitué par l'enchaînement suivant : un noyau benzénique, par l'intermédiaire d'un segment diatomique, sans préjuger de la nature de ces atomes, est relié à un segment dicarbone, lui-même lié à un atome d'azote comportant deux substituants. (Figure 2.1).

Figure 2.1 : structure générale selon Janssen. (29)



2.1.1. Les phénothiazines.

Le noyau phénothiazine est tricyclique. Il constitue la portion lipophile de ces molécules tandis que la partie hydrophile de celle-ci est constituée par la chaîne aminoalkyle liée à l'azote du cycle central. Ces phénothiazines diffèrent les unes des autres par leur chaîne latérale (R1) et par les substituants sur le noyau en position 2 (R2). Plus R2 est électro-attracteur, plus le neuroleptique est puissant.

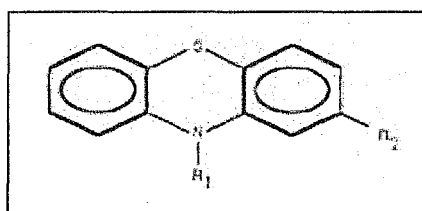


Figure 2.2 : structure chimique commune des phénothiazines.

Les phénothiazines sont subdivisées en plusieurs groupes selon la chaîne latérale R1 :

- R1 : chaîne aliphatique. (les substituants méthyle de l'azote de R1 sont libres)

Les molécules représentatives de ce groupe sont :

- Chlorpromazine (LARGACTIL®)
- Lévomépromazine (NOZINAN®)
- Cyamémazine (TERCIAN®)

Elles sont caractérisées par une activité relativement faible et des effets indésirables non négligeables.

La chlorpromazine est la première molécule ayant été utilisée, mais elle est, aujourd'hui, surtout réservée aux patients violents du fait de son action sédatrice très marquée. Elle demeure la molécule de référence malgré des effets indésirables très importants : hypersensibilité, agranulocytoses, anémies hémolytiques, hépatites cholestatiques, photosensibilisation.

- R1 : chaîne de type pipéridine. (les substituants méthyle de l'azote de R1 participent à la constitution d'un cycle saturé pipéridine)

Les molécules représentatives de ce groupe sont :

- Thioridazine (MELLERIL®)
- Propériciazine (NEULEPTIL®)

La thioridazine, principal médicament de ce groupe, est surtout prescrite chez les personnes âgées et présente l'avantage d'être assez rarement associée à des troubles du mouvement du fait d'une activité anticholinergique marquée. Cette activité anticholinergique peut, en revanche, être à l'origine de troubles sexuels plus ou moins importants. Par ailleurs, de fortes doses peuvent dans de rares cas entraîner des phénomènes de dégénération de la rétine.

- Chaîne pipérazinée (les substituants méthyle de l'azote de R1 participent à la constitution d'un cycle saturé pipérazine)

Les molécules représentatives de ce groupe sont :

- Fluphénazine (MODITEN®)
- Pipotiazine (PIPORTIL®)
- Thiopropérazine (MAJEPTIL®)
- Trifluopérazine (TERFUZINE®)
- Perphénazine (TRILIFAN®)

Ces médicaments sont en général désinhibiteurs, moins sédatifs et moins anticholinergiques que la chlorpromazine. Ils sont, en revanche, susceptibles d'entraîner des troubles du mouvement, en particulier chez les patients âgés, à qui l'on prescrit plutôt de la thioridazine.

2.1.2. Les butyrophénones.

Ils ont en commun la structure chimique suivante :

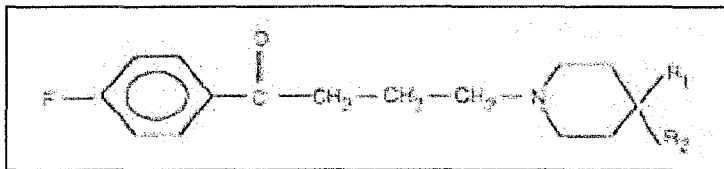


Figure 2.3 : structure chimique commune des butyrophénones

L'atome de fluor greffé sur le noyau phényl conditionne l'accès central des produits. Il est aussi à noter qu'une chaîne à trois carbones entre l'atome d'azote et la fonction cétone est nécessaire à l'activité neuroleptique, tout comme le reste de la molécule.

Les principales molécules retenues dans cette classe sont :

- halopéridol (HALDOL®)
- dropéridol (DROLEPTAN®)
- pipampérone (DIPIPERON®)

Des dérivés diphénylbutylpipéridines ont été obtenus à partir des butyrophénones par remplacement de la fonction cétone. Ce sont principalement le penfluridol (SEMAP®) et le pimozide (ORAP®) :

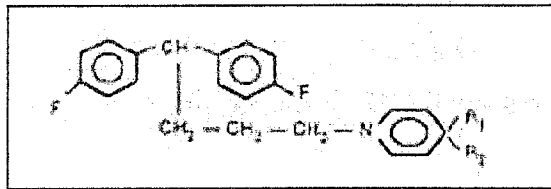


Figure 2.4 : structure commune des diphenylbutylpiperidines

L'halopéridol est le chef de file de cette famille chimique qui constitue le groupe des neuroleptiques polyvalents anti-hallucinatoires, anti-délirants et sédatifs puissants. Toutefois, l'halopéridol est moins sédatif et moins hypotenseur que la chlorpromazine et présente peu d'effets anticholinergiques.

2.1.3. Les thioxanthènes.

Leur structure chimique commune est la suivante :

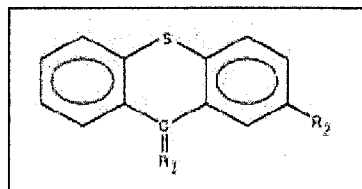


Figure 2.5 : structure chimique commune des thioxanthènes.

Chimiquement proches des phénothiazines (noyau tricyclique), ils s'en distinguent par la substitution à l'atome d'azote du cycle central d'un atome de carbone sur lequel est fixé, par une liaison éthylénique, la chaîne latérale.

On retrouve :

- flupentixol (FLUANXOL®)
- zuclopenthixol (CLOPIXOL®).

Le profil d'activité du zuclopenthixol est voisin de l'halopéridol.

2.1.4. Les benzamides ou orthopramides.

Proches des butyrophénones, la différence essentielle est la substitution d'un groupement -CH₂- dans la chaîne active à trois carbones par un groupement -NH-

La structure commune est :

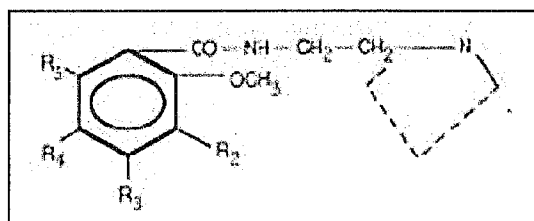


Figure 2.6 : structure chimique commune des benzamides.

Les molécules caractéristiques de cette classe sont :

- amisulpride (SOLIAN®)
- sulpiride (DOGMATIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL®)
- tiapride (TIAPRIDAL®, EQUILIUM®, CLEMENTAL®)
- sultopride (BARNETIL®)

Le sulpiride et l'amisulpride sont des neuroleptiques à double polarité d'action thérapeutique anti-déficitaires à faible dose, mais anti-productifs à forte dose.

2.1.5. Autres.

D'autres structures tricycliques, apparentées aux phénothiazines et aux thioxanthènes, mais qui en diffèrent par une modification du noyau central, sont des dérivés oxazépines, diazépines :

- Dibenzo-oxaépines : loxapine (LOXAPAC®)
- Dibenzo-diazépines : clozapine (LEPONEX®), olanzapine (ZYPREXA®)
- Benzisoxazoles : rispéridone (RISPERDAL®)

2.2. Classification thérapeutique.

Il existe diverses classifications des neuroleptiques en fonction de leurs effets cliniques, constituant des modèles des effets de ces produits.

Ces modèles, issues de la recherche clinique européenne, sont ignorés, quand ils ne sont pas récusés, par les ouvrages anglo-saxons (pour ces derniers, les neuroleptiques seraient équivalents).

Les échelles les plus citées en France sont celle de Lambert et Revol, celle de Deniker et Ginestet et celle, plus récente, de Simon *et al.*

2.2.1. Classification de Lambert et Revol (1960).

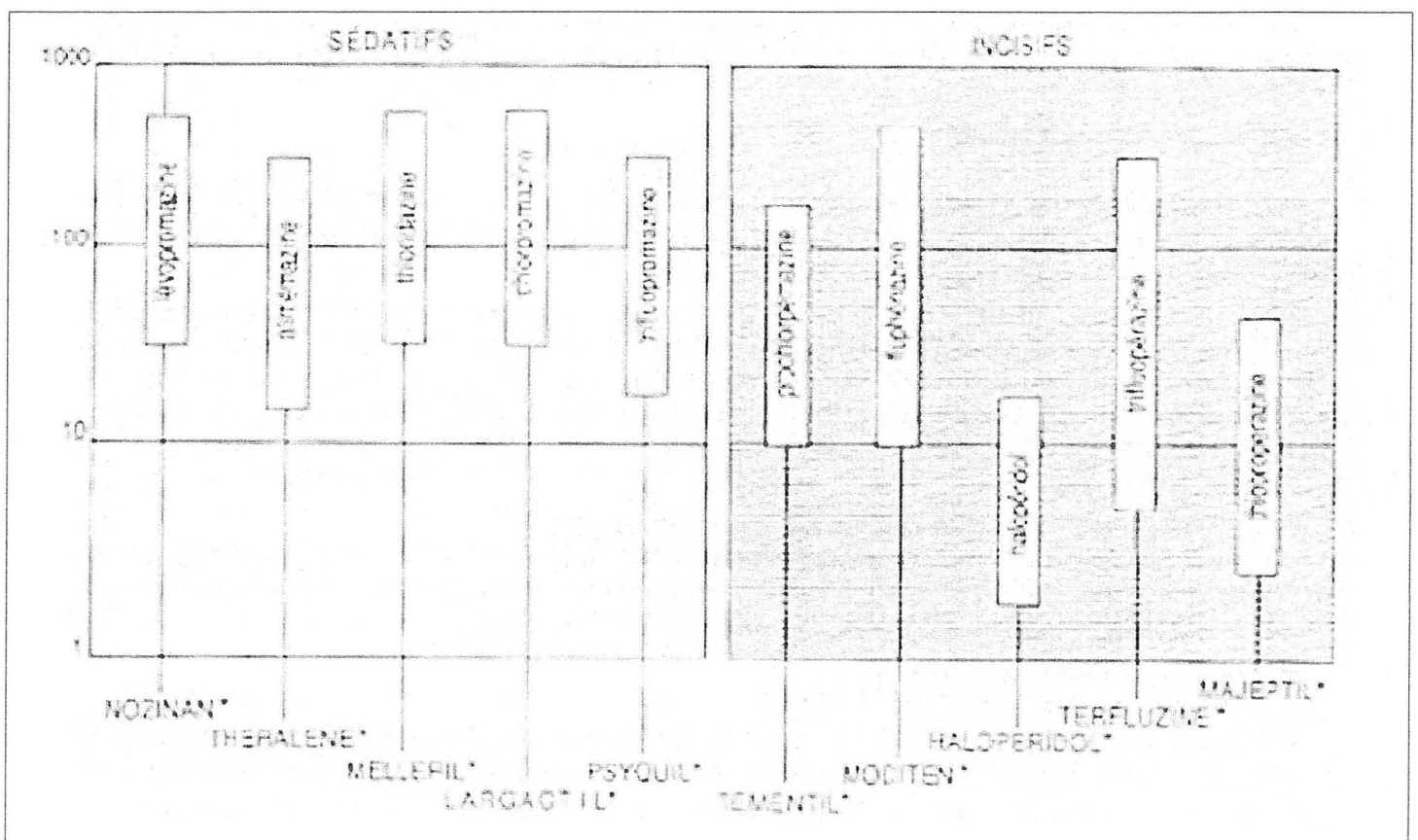


Figure 2.7 : classification de Lambert et Revol.

Ils ont préconisé une répartition des neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif, à gauche, à un pôle « incisif » (ou antipsychotique), à droite.

Dans une telle classification :

- La chlorpromazine occupe une position médiane,
- Les neuroleptiques dits « de gauche » (levopromazine, cyamémazine) sont les plus actifs sur les manifestations d'anxiété et d'agitation : manifestations neurovégétatives,
- Les neuroleptiques dits « de droite » (halopéridol) sont les plus incisifs sur les manifestations délirantes des psychoses : manifestations neurologiques.

Ce modèle a le tort de ne pas tenir compte de l'effet désinhibiteur.

2.2.2. Classification de Deniker et Ginestet.

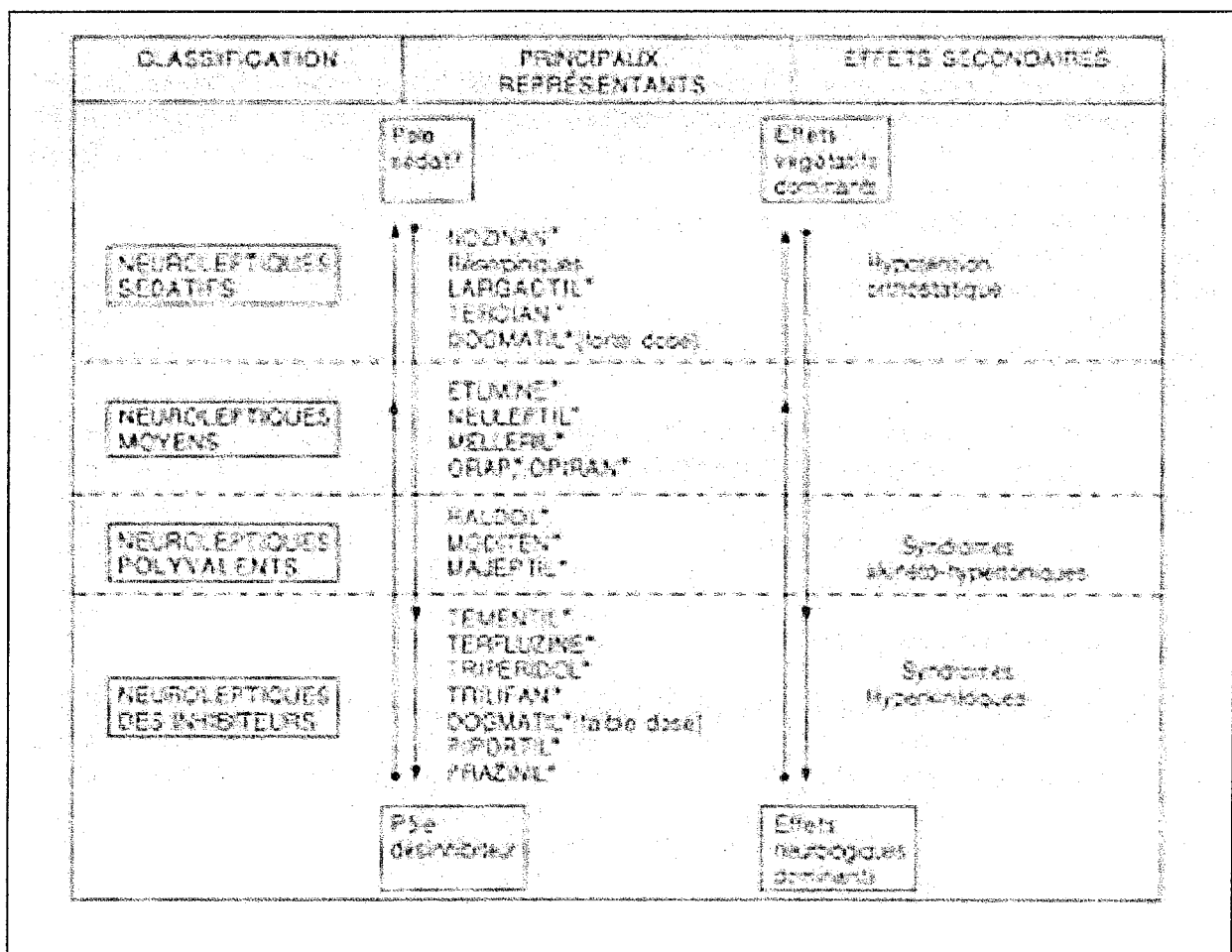


Figure 2.8 : classification de Deniker et Ginestet.(29)

Deniker et Ginestet ont proposé une classification bipolaire en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs tout en tenant compte d'une relative corrélation aux effets secondaires.

Les médicaments les plus efficaces sur le plan de l'action antipsychotique se situent dans la partie médiane de l'axe, on parle de neuroleptiques polyvalents.

- **Neuroleptiques sédatifs** : action anti-anxieuse et anti-excitation dans les états délirant : NOZINAN®, TERCIAN®, LARGACTIL®, DIPIPERON®, BARNETIL®, DROLEPTRAN®, MELLERIL®, NEULEPTIL®...
- **Neuroleptiques polyvalents** : action anti-anxieuse et anti-excitation et désinhibitrice avec une variation dose-dépendente, désinhibiteur à faible dose et sédatif à forte dose. On retrouve surtout : HALDOL®, MODITEN®, MAJEPTIL®, PIPORTIL®, SOLIAN®, LOXAPAC®....
- **Neuroleptiques désinhibiteurs** : action anti-déficitaire, c'est à dire effet sur l'apragmatisme, l'indifférence et l'inertie émotionnelle : TRIPERIDOL®, PRAZINIL®, ORAP, FLUANXOL®.

2.2.3. Classification de Simon *et al.* (1983)

Cette classification reprend les effets principaux des neuroleptiques : sédation, effets antipsychotiques et effets désinhibiteurs, dans la perspective du modèle bifocal de la schizophrénie.

C'est-à-dire :

- Schizophrénie déficitaire : prédominance de la symptomatologie négative,
- Schizophrénie productive : prédominance du délire et des hallucinations.

Selon cette classification, on distingue les neuroleptiques :

- Sédatifs à faible dose et anti-productifs à forte dose,
- Appartenant à un groupe médian,

- Anti-déficitaires à faible dose, anti-productifs à forte dose et sédatifs à très forte dose.

Nous pouvons également citer :

- La classification en étoiles de Bobon (1972-1975)

Bobon propose un modèle en étoile à six branches dont les longueurs sont proportionnelles de 0 à 5 à l'effet observé pour un neuroleptique prescrit à une posologie donnée.

- La classification pharmacologique : degré de décalage dans les courbes dose effet de l'antagonisme vis-à-vis de l'apomorphine et celles montrant la capacité à induire la catalepsie (bonne différence entre les neuroleptiques atypiques et classiques, sauf les neuroleptiques anticholinergiques)

3. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES.

3.1. Mécanisme d'action.

Tous les neuroleptiques typiques et atypiques sont des antagonistes des récepteurs D2 et cette activité est à la base de leur efficacité sur les symptômes positifs de la maladie. Plus récemment, la plus grande compréhension des autres systèmes de neurotransmission a permis de mettre à jour d'autres cibles thérapeutiques potentielles ayant une action antipsychotique, comme le système sérotoninergique. Des molécules plus récentes ont été développées – ou sont en cours de développement – en vue d'exploiter ces cibles.

3.1.1. Neuroleptiques classiques.

La forte affinité pour les récepteurs D2 et l'activité antagoniste pure au niveau de ces récepteurs semble être responsables du profil clinique des neuroleptiques classiques. Les neuroleptiques classiques sont efficaces dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie mais démontrent une activité limitée, voire une aggravation, sur les symptômes négatifs et le déficit cognitif associé à la maladie. Cet état de fait est compatible avec leur activité antagoniste sur les récepteurs D2 qui entraîne une réduction de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique (laquelle sous-tend les symptômes positifs) mais qui induit peu d'effets bénéfiques au niveau de la voie mésocorticale (laquelle sous-tend les symptômes négatifs et certains déficits cognitifs) où l'activité dopaminergique, déjà réduite, l'est encore plus (blocage des récepteurs D2). (figure 1.1 partie 1).

Les neuroleptiques classiques induisent également des taux élevés de syndromes extrapyramidaux aux doses thérapeutiques (42).

Ces effets indésirables sont supposés résulter de l'activité antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques de la voie nigrostriée ; il en résulte une réduction de l'activité dopaminergique qui conduit à une élévation relative de l'activité cholinergique et à l'apparition de troubles moteurs non souhaités (syndrome parkinsonien, akathisie, dystonie). Ainsi, les neuroleptiques anticholinergiques, mêmes classiques, induisent peu de SEP.

La dyskinésie tardive est également fréquemment observée avec le traitement au long cours par les neuroleptiques classiques. La physiopathologie de cet état n'est pas totalement comprise mais est supposée correspondre à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du système nigrostrié provoquée par la régulation à la hausse des récepteurs post-synaptiques en réponse à leur inhibition prolongée. Un élément en est que la

réduction des doses augmente les SEP, qui seraient au contraire réduits par un accroissement des doses.

L'activité antagoniste dopaminergique des agents classiques influe également sur la sécrétion de prolactine, par le biais de la voie tubéro-infundibulaire. Ceci conduit à une élévation du taux de prolactine qui peut être associé à un dysfonctionnement sexuel à la fois chez l'homme et la femme (13).

3.1.2. Neuroleptiques atypiques.

Les neuroleptiques atypiques, comme les classiques, sont des antagonistes des récepteurs D2.

Cependant, les neuroleptiques atypiques se caractérisent par leur faible capacité à induire des symptômes extrapyramidaux et leurs effets bénéfiques sur les symptômes négatifs.

Ils démontrent également un profil d'activité variée, dépendant de leurs liaisons avec d'autres types de récepteurs.

Plusieurs propositions ont été formulées pour expliquer l'activité particulière des neuroleptiques atypiques; retenons en trois :

1. L'activité au niveau d'autres neurorécepteurs, et notamment au niveau des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2A}), est supposée être responsable des différences observées entre les antipsychotiques de première et de deuxième génération.

Les neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal interagissent avec les neurones dopaminergiques au niveau de la voie nigrostriée pour moduler l'activité dopaminergique. (Figure 1.2, partie I).

L'activité antagoniste des agents atypiques au niveau des récepteurs 5-HT_{2A} inhibent l'inhibition exercée par la sérotonine sur la transmission dopaminergique par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{2A} conduisant à une augmentation de la transmission dopaminergique (45). Cet effet s'oppose à la réduction de l'activité dopaminergique dans le striatum induite par l'activité antagoniste D₂, réduisant ainsi la propension à induire des syndromes extrapyramidaux et une dyskinésie tardive. La dopamine, libérée en plus grande quantité, et les neuroleptiques entrent alors en compétition vis à vis des récepteurs D₂

Il a également été suggéré que l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} pourrait être responsable des effets bénéfiques des agents atypiques sur les symptômes négatifs, par augmentation de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal. (Selon le même mécanisme de compétition qu'au niveau du striatum : interaction au niveau des corps neuronaux et des terminaisons axonales).

2. Toutefois, il a été suggéré que l'amisulpride (SOLIAN®) exhibe une activité antipsychotique atypique (62), mais a une faible activité pour les récepteurs 5-HT_{2A} (75), suggérant que cette hypothèse 5-HT_{2A}/D₂ peut ne pas être exacte ou que d'autres systèmes de récepteurs jouent également un rôle dans l'activité antipsychotique atypique (surtout les benzamides qui possèdent une grande affinité pour les récepteurs D₃).

L'activité antagoniste au niveau des autorécepteurs dopaminergiques pré-synaptiques et l'affinité préférentielle pour les récepteurs dopaminergiques dans des régions particulières du cerveau ont également été proposées comme étant responsables de l'activité antipsychotique atypique, notamment celle de l'amisulpride (61; 65).

La liaison agoniste au niveau des autorécepteurs dopaminergiques pré-synaptiques diminue la synthèse et la libération de dopamine, en inhibant le « *firing* » (décharge) neuronal (contrairement à la liaison antagoniste/récepteurs pré-synaptiques qui ferait l'inverse. Ce qui pourrait expliquer l'effet antiautistique des benzamides).

3. Plus récemment, il a été suggéré que les différences en terme d'occupation et de dissociation des antipsychotiques au niveau des récepteurs D2 peuvent expliquer l'activité antipsychotique atypique (69 ; 32) : les molécules, démontrant une affinité relativement faible pour les récepteurs D2 et une dissociation rapide de ces récepteurs, administrés à des doses entraînant un taux d'occupation des récepteurs < à 80%, induiront des effets atypiques. Toutefois, au vu du large spectre des symptômes associés à la maladie, l'activité au niveau de récepteurs non-D2 dans le traitement de la schizophrénie n'est pas remis en cause.

La grande variété des différentes activités sur d'autres récepteurs, observée avec les antipsychotiques atypiques, suggère que d'autres systèmes récepteurs pourraient bien être impliqués dans l'activité de ces médicaments.

Par exemple, les récepteurs 5-HT1A ont été proposés comme cible thérapeutique importante pour l'atténuation des déficits cognitifs et des troubles de l'humeur dans la schizophrénie et certains agents atypiques, mais pas tous, agissent en agonistes partiels au niveau des récepteurs 5-HT1A (53).

Rappelons que les neuroleptiques classiques possèdent, eux aussi, de nombreuses cibles responsables notamment de beaucoup de leurs effets indésirables.

3.2. Pharmacocinétique.

3.2.1. Résorption.

Les neuroleptiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale (exclusivement intramusculaire en psychiatrie, la voie intraveineuse étant réservée à l'anesthésiologie).

- Résorption par voie orale.

Les neuroleptiques sont résorbés au niveau de l'intestin grêle (diffusion transépithéliale passive). Cette résorption dépend de la liposolubilité du produit (les phénothiazines les plus liposolubles sont les plus rapidement résorbées) et de la dégradation éventuelle de la paroi de l'intestin grêle.

Les biodisponibilités sont variables : faibles pour la chlorpromazine (10% à 30%), plus élevés pour l'halopéridol (40% à 70%). Les solutions sont souvent mieux absorbées que les comprimés. Les taux de résorption varient en fonction du patient et de certaines interactions médicamenteuses (par exemple, avec les anticholinergiques qui diminuent la motilité digestive) et alimentaires (précipitation des phénothiazines par modification du pH du milieu par le lait) au niveau de la lumière intestinale.

- Résorption par voie parentérale.

La résorption après I.M. est la plus rapide et les taux plasmatiques sont obtenus plus rapidement qu'après administration *per os*. La résorption est totale dans un délai variant entre 3 et 4 heures. La biodisponibilité est généralement supérieure à 90%.

- Neuroleptiques à action prolongée (N.A.P).

Il s'agit de molécule à délitement progressif dont le principe actif, possédant une fonction alcool, est estérifié par un acide gras à longue chaîne actif et inclus dans un soluté huileux.

Ces neuroleptiques sont administrés par I.M. et une hydrolyse lente libère progressivement la molécule mère avec une régularité établie. Les durées d'action paraissent proportionnelles à la longueur de la chaîne d'acide gras.

Certains dérivés ont des caractères cinétiques singuliers : ils diffusent de façon lente à partir de leur zone de stockage dans le tissu adipeux. C'est le cas du penfluridol (SEMAP®) dont la posologie est d'un à trois comprimés par semaine.

Au long cours, les avantages sont évidents : on notera la simplicité des modalités et la certitude d'une bonne observance du traitement.

3.2.2. Distribution.

- Fixation aux protéines plasmatiques.

Cette fixation concerne l'albumine, accessoirement les lipoprotéines, dans une proportion variable selon les molécules (90% pour l'halopéridol, 90% à 99% pour la chlorpromazine). Dans certaines pathologies, la fixation augmente du fait d'un accroissement du taux de certaines protéines circulantes : la fraction libre devient très basse, d'où résistance possible au traitement.

- Volume de distribution.

Les volumes de distribution sont larges (5 à 20 l/kg) avec une diffusion dans tous les tissus. Les concentrations sont plus importantes dans les tissus très vascularisés : cerveau, foie, reins, cœur et poumons.

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

Seuls les neuroleptiques, possédant une activité thérapeutique vis-à-vis des expressions psychotiques, traversent la barrière hémato-encéphalique. Leur concentration dans le LCR est corrélée à la fraction libre plasmatique circulante. Certaines molécules comme le sulpiride ont, même à très forte dose, des concentrations centrales modérées ce qui pourrait expliquer aussi ses propriétés atypiques.

L'affinité des neuroleptiques pour le tissu adipeux étant importante, un stockage prolongé ainsi qu'un relargage tardif sont possibles. On a pu détecter des métabolites de la chlorpromazine dans l'urine de malades plusieurs mois après arrêt du traitement.

3.2.3. Métabolisation.

Le métabolisme des neuroleptiques varie quantitativement, et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (interactions médicamenteuses, pathologies intercurrentes...).

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans les urines. Leur métabolisme aboutit à des métabolites hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein.

La plupart des neuroleptiques subissent une dégradation hépatique avec effets de premier passage important, notamment pour les formes orales. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques extra-hépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (fluphénazine par exemple) et la moindre efficacité, en règle générale, de la voie orale comparée à la voie parentérale.

La biotransformation se déroule dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Elle comprend des réactions d'hydroxylation, de sulfoxydation, de désalkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison, etc...

Plusieurs voies de dégradations peuvent concerner une seule molécule, d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité, d'autres étant à l'origine d'effets indésirables adrénolytiques ou anticholinergiques.

Par ailleurs, après un certain temps d'administration, il peut apparaître une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique.

Toute altération de la fonction hépatique modifie le catabolisme, notamment l'induction ou l'inhibition enzymatique par des médicaments associés.

La plupart des produits ont des demi-vies relativement longues. Les corrélations entre concentration sanguine et activité antipsychotique sont, à l'heure actuelle, mal établies. En conséquence, les neuroleptiques ne sont pas dosés dans le sang en pratique médicale courante, sauf cas particulier (problème d'observance, intoxication massive)

3.2.4. Elimination.

Les neuroleptiques sont essentiellement éliminés par voie rénale après biotransformation en métabolites hydrosolubles ; ils le sont aussi accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fécès.

La clairance métabolique, rendant compte de la capacité de l'organisme à éliminer les neuroleptiques, élevée pour l'ensemble des produits, est principalement dépendante du catabolisme hépatique.

4. ACTIONS ET INDICATIONS DES NEUROLEPTIQUES.

4.1. Actions des neuroleptiques : la triade thérapeutique.

La triade des effets cliniques des neuroleptiques représente les trois actions thérapeutiques les plus généralement admises en France.

4.1.1. Action sédative.

Cette action fut la première décrite en tant qu'effet apaisant des neuroleptiques apparaissant dans tous les états d'agitation et d'excitation maniaque.

L'effet sédatif est précoce, ce qui fait de ces produits le médicament de référence des urgences comportant une agitation psychique et s'apparentant à ce que Delay et Deniker ont décrit comme « la création d'un état d'indifférence psychomotrice ».

Lorsque cette sédation est observée, elle s'accompagne régulièrement d'une akinésie précoce associée ou non à une hypertonie discrète.

L'interprétation neurophysiologique de cette sédation initiale pourrait procéder de plusieurs mécanismes agissant isolément ou de façon associée :

- effets alpha bloquant noradrénergiques ;
- effets de blocage des récepteurs post-synaptiques dopaminergiques des régions méso-limbiques et méso-corticales (effets psychiques) et nigro-striées (effets neurologiques).

L'effet sédatif apparaît, dans le cas des neuroleptiques, comme un puissant effet anxiolytique (et non hypnotique) et cette anxiolyse se manifesterait de façon privilégiée sur l'angoisse psychotique.

Il est surtout marqué avec les phénothiazines, DROLEPTAN®, BARNETIL®, et tous les neuroleptiques à forte dose.

4.1.2. Effet désinhibiteur ou psychostimulant.

Cet effet désinhibiteur vrai est original et distinct :

- de l'effet stimulant initial, souvent éphémère et indésirable (alors que l'effet désinhibiteur vrai est durable et recherché),
- de l'effet euphorisant d'autres psychotropes, en particulier de certains tranquillisants,
- de la conséquence de l'effet réducteur susceptible de se traduire par une ouverture au contact et un regain d'investissement.

Par effet désinhibiteur vrai, il faut entendre effet bénéfique sur la symptomatologie fondamentale de la schizophrénie, c'est-à-dire :

- les troubles des associations,
- les troubles de l'affectivité,
- l'ambivalence,
- l'autisme,
- les troubles de l'attention.

Il est obtenu avec de faibles doses de neuroleptiques polyvalents (phénothiazines pipérazinées et pipéridinées, certains benzamides).

Dans la pratique, cet effet n'apparaît qu'après un délai de plusieurs semaines de traitement et présente une inconstance, avec une tendance fréquente à l'épuisement après une première amélioration clinique.

Il n'est pas sans rapport avec les manifestations extrapyramidales comme l'hyperkinésie, l'akathisie (impossible de rester assis), la tasikinésie (impatience des jambes), ni avec les manifestations d'agitation anxieuse parfois observées en début de traitement chez les patients schizophrènes de versant autistique.

Cette action psycho-stimulante peut être illustrée par une réduction des symptômes négatifs schizophréniques souvent liée à une amélioration de l'état du schizophrène qui lui permet de réaliser des projets, d'avoir de nouveaux buts et de reprendre contact avec la réalité.

4.1.3. Action anti-productive ou réductrice.

Il s'agit de l'effet le plus net et le mieux connu des neuroleptiques. On parle aussi d'effet incisif dans le sens de coupant, tranchant, c'est-à-dire éliminant les manifestations psychotiques.

Il s'agit de l'action permettant une réduction progressive des idées délirantes et des hallucinations avec un effet plus marqué :

- sur les hallucinations que sur les idées délirantes,
- sur les hallucinations et les idées délirantes d'apparition brutale et d'aspect aigu, désorganisé que sur les formes évoluant au long cours.

L'effet anti-hallucinoire le plus rapide et efficace est obtenu avec l'halopéridol (HALDOL®), suivi par la clozapine (LEPONEX®), par le fluphénazine (MODITEN®)...

4.2. Indications et efficacité.

Les neuroleptiques seront étudiés ici pour leurs indications dans les affections psychiatriques. Cependant, nous remarquerons que certains d'entre eux sont également utilisés dans d'autres indications en raison de leurs aptitudes à passer, ou pas, la barrière hémato-encéphalique.

4.2.1. Indications majeures.

- **La psychose** : c'est l'indication électorive et historique des neuroleptiques. La schizophrénie est l'indication de choix. La chimiothérapie associée à d'autres modalités de prise en charge a considérablement modifié le pronostic évolutif de ces pathologies, permettant la poursuite du traitement en ambulatoire et une relative insertion socioprofessionnelle des patients.
- **Etats psychotiques aigus** : les neuroleptiques sont particulièrement efficaces dans les bouffées délirantes, les poussées processuelles d'états psychotiques chroniques et accès maniaques. Dans ces troubles, les neuroleptiques représentent précisément l'âme d'un traitement autour duquel sont instaurées des mesures psychothérapeutiques et sociothérapeutiques.
- **Etats confuso-onirique idiopathiques** : ces états réagiront favorablement à la chimiothérapie neuroleptique, avec une préférence pour les molécules sédatives. La rispéridone (RISPERDAL®) a ici un intérêt particulier.
- **Etats d'agitation** : cet état constitue l'indication électorive des formes injectables intraveineuses (loxapine) ou intramusculaires (sultopride). Le tiapride (TIAPRIDAL®) s'avère, quant à lui, intéressant dans les agitations iatrogènes ou organiques du vieillard.
- **Accès maniaque et mélancolique** : les patients peuvent bénéficier de la prescription de neuroleptiques, mais cette thérapeutique s'efface devant son nécessaire complément, antidépresseurs pour la mélancolie et sels de lithium pour la cure de l'accès maniaque.

Au cours des états mélancoliques, l'utilisation de neuroleptiques permet d'atténuer l'anxiété réactivée par les thérapeutiques antidépressives, de limiter le risque suicidaire et d'éviter la survenue d'une inversion de l'humeur.

- **Sevrage alcooliques ou toxicologiques** : il est possible d'administrer des neuroleptiques lors de cures de désintoxication.

4.2.2. Indications accessoires et extensions.

Citons quelques autres indications des neuroleptiques :

- Atténuation de l'expression somatique des affections psychosomatiques en complément de la psychothérapie. (rispéridone, RISPÉRIDAL®),
- Certains troubles neurologiques : chorée de Huntington, syndrome de Gilles de la Tourette, hémiballisme, tics de l'enfant (halopéridol, HALDOL®), dystonies, mouvement choréïformes,...
- Nausées et vomissement rebelles, notamment induits par les anticancéreux (chlorpromazine, LARGACTIL® ; halopéridol, HALDOL®),
- Hoquet,
- Vertiges (sulpiride, DOGMATIL®),
- Algies chroniques des cancéreux (lévomépromazine, NOZINAN®),
- Névralgies faciales (tiapride, TIAPRIDAL®),
- Troubles post-ménopausiques et bouffées de chaleurs hormonales (véralipride, AGREAL®).

5. EFFETS INDESIRABLES ET ACCIDENTS DUS AUX NEUROLEPTIQUES.

Traitement de choix de la schizophrénie, les neuroleptiques présentent, malheureusement, un grand nombre d'effets indésirables à l'origine d'une mauvaise observance du traitement. Ces effets secondaires, parfois graves, peuvent survenir en dehors d'un surdosage et dépendent de la sensibilité individuelle du patient.

Ils entraînent, dans de nombreux cas, la nécessité de réduire la posologie, de changer de traitement ou même parfois un arrêt complet malgré les bénéfices qu'ils pouvaient apporter.

Les recherches, aujourd'hui, développent des neuroleptiques de meilleure efficacité mais surtout comportant moins d'effets indésirables. Les neuroleptiques « atypiques » sont une piste intéressante car de nombreuses études montrent que leurs effets latéraux, en particulier extrapyramidaux, sont, pour certains, de moindre importance. D'autres effets sont néanmoins très ennuyeux.

Nous développerons les effets secondaires sous forme de tableau résumant leurs origines, leur fréquence et les éventuelles corrections à apporter. Nous nous attacherons, ensuite, à étudier les incidents puis le syndrome malin dus aux neuroleptiques.

5.1. Les effets indésirables.

Les principaux effets indésirables des neuroleptiques classiques et atypiques peuvent être regroupé en cinq groupes en fonction de leur manifestation : effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs, endocriniens et mixtes.

Cependant, les neuroleptiques atypiques provoquent des effets indésirables qui leurs sont propres, comme les risques de neutropénie et d'agranulocytose important avec la clozapine.

Effets indésirables	Origine	Fré- quence	Molécules incriminées	Corrections chimiothérapeu- tiques et autres	
Effets psychiques	Indifférence psychomotrice (asthénie, perte de l'affectivité, refus des contacts, désintérêt)	Action sédativ et thymoleptique des neuroleptiques	++	Phénothiazine aliphatiques et pipérazinées, butyro- phénones	Diminution de la dose, prise vespérale unique, choix d'une molécule plus adaptée
	Dépression (morosité à mélancolie et suicide)	« réaction de deuil à la perte du délire »	25%		Antidépresseur tricyclique, Prévention des risques suicidaires
	Somnolence		++	Neuro- leptiques sédatifs à dose trop élevée	Diminution de la dose, prise vespérale unique, choix d'une molécule plus adaptée
	Réaction anxieuse et délirante	Reprise d'une vie psychique ou expression de délire préexistant	++	Neuro- leptiques désinhibiteurs	Benzodiazépine
	Effets psychodysleptiques : accès confuso- onirique	Action anticholinergique centrale	Rares, sujets âgés, alcooliques ou déshydratés		Diminution, arrêt du traitement, Réhydratation

Effets indésirables	Origine	Fré- quence	Molécules incriminées	Corrections chimiothérapeu- tiques et autres	
Effets neurologiques	Effets extrapyramidaux précoces				
	Dystonies aiguës (contracture et spasme musculaire surtout bucco faciale)		15% à 40%. Hommes surtout	Phénothiazines et butyrophénones	Rapidement : anticholinergique (benzodiazépine, ATARAX®)
	Syndrome parkinsonien (tremblement, rigidité, akinésie)		20% à 30%. Femmes âgées surtout		Diminution de la dose, anti-parkinsoniens anticholinergique, hydroxysine (ATARAX®)
	Syndrome hyperkinétique : akathisie, tasikinésie, ...		25% à 50%. Femmes surtout		Diminution de la dose, bêta-bloquant (propranolol), benzodiazépine, changement de neuroleptique
	Effets extrapyramidaux tardifs				
	Dyskinésies tardives (syndrome bucco-lingo masticateurs et syndrome axial et périphérique avec mouvements choréo-athétosique)		+	Tous	Pas de chimiothérapie corrective donc prévention
	Dystonies, akathisies tardives		Rare		
	Epilepsie	Abaissement du seuil épileptogène	Exceptionnelle	Clozapine à forte dose	
	Effets neuro- végétatifs	Anticholinergiques (atropiniques)			
		Vision floue	Blocage des récepteurs muscariniques	+	Phénothiazines aliphatiques
Glaucome à angle fermé		Augmentation pression intraoculaire	Laxatifs doux		
Constipation			Anétholtrithione (SULFARLEM S25®)		
Hyposialie (risque cariogène et délabrement dentaire)			Diminution de la dose		
Rétention urinaire					
Adrénolytiques					
Hypotension orthostatique	Blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques	++	Phénothiazines aliphatiques et butyrophénones	GUTRON®, EFFORTIL®, SEGLOR®...	

Effets indésirables	Origine	Fré- quence	Molécules incriminées	Corrections chimiothérapeu- tiques et autres	
Effets neurovégétatifs (suite)	Adrénolytiques (suite)				
	Tachycardie réflexe	Réponse de l'organisme face à l'hypotension.			
Effets endocriniens	Hyperprolacti- némie <u>Femme</u> :dysmé- norrhée, aménorrhée, galactorrhée <u>Homme</u> :gynéco- mastie	Blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau tubéro- infundibulaire	+	Phénotiazines pipéridinées, éthylbenza- mide	Arrêt du traitement, Bromocriptine
Effets mixtes	Prise de poids (une dizaine de kilo)	Augmentation de la prise calorique, diminution de la lipolyse et de l'activité physique	++	Phénotiazine, éthylbenzamide	Hygiène de vie, mais difficile à corriger
	Diminution de la libido		+	Phénotiazine, éthylbenzamide	Réduction des doses, yohimbine, antidépresseurs

Tableau 2.1 : Principaux effets indésirables des neuroleptiques.

5.2. Incidents et accidents.

5.2.1. Manifestations cutanées ou oculaires.

Outre des réactions parfois aiguës de photosensibilisation (en particulier avec les phénothiazines), on peut observer une coloration mauve violacée, en aile de papillon, de la face, chez des sujets traités par de trop fortes doses de chlorpromazine : « purple-people ».

Des dépôts cornéens et cristalliniens ont été rapportés. Surtout observé lors de traitements prolongés par les phénothiazines, un examen ophtalmique est conseillé, notamment dans les régions ensoleillées.

5.2.2. Accidents hématologiques.

Des agranulocytoses très rares mais graves, voire mortelles, ont été décrites avec tous les neuroleptiques usuels. Des atteintes plus modérées, voire discrètes, avec leucopénie, sont en revanche fréquentes et ne devront pas faire suspendre le traitement.

Les cas d'agranulocytose apparaissent dans 0,46% des cas chez les patients traités par clozapine (LEPONEX®). Ce médicament est donc soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie ou neurologie et son renouvellement ne peut être effectué que par un spécialiste en psychiatrie, en neurologie ou en gériatrie. L'instauration d'un traitement par LEPONEX® impose également, un bilan pré-thérapeutique hématologique et une surveillance de la NFS (numération formule sanguine) hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuelle.

5.2.3. Accidents digestifs.

Les accidents digestifs à redouter sont les cas d'ileus paralytique : occlusions provoquées par un phénomène d'atonie intestinale que l'on attribue, d'une part à l'action anti-cholinergique des neuroleptiques et d'autre part, aux anti-cholinergiques anti-parkinsoniens prescrits en chimio-correction du syndrome pseudo-parkinsonien.

On observe également des complications hépatiques dominées par l'hépatite cholestatique (1 à 5% des patients traités par chlorpromazine). Elle demeure souvent infra clinique et réversible.

Les formes cytolytiques sont plus rares. Une cytolyse biologique est décrite avec les butyrophénones (20 à 30% des cas), avec constitution d'ictère (0,2% des cas). Ces ictères résulteraient d'une modification de la viscosité biliaire jointe à une hypertonie du canal d'Oddi.

5.2.4. Accidents cardiaques.

En plus des risques neurovégétatifs de type hypotension orthostatique et tachycardie, les neuroleptiques peuvent être à l'origine de survenue de torsades de pointes. D'origine multifactorielle, leurs déclenchements font intervenir un certain nombre de facteurs de risques :

- Maladies cardiaques antérieures,
- Troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie),
- Association de substances médicamenteuses arythmogènes ou bradycardisantes.

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'allonger l'espace QT et de provoquer de graves arythmies, en particulier le sultopride, BARNETIL®, dont l'usage est uniquement hospitalier et dont de nombreuses associations sont contre-indiquées (antiarthmiques, antidépresseurs imipraminiques, bêta-bloquants...).

5.2.5. Accidents thromboemboliques.

Des accidents thromboemboliques, sans doute plutôt liés à l'alitement des malades qu'au traitement lui-même, peuvent intervenir en début de traitement.

5.3. Le syndrome malin.

Bien que rare (incidence assez faible, <0,5%), le syndrome malin des neuroleptiques mérite une étude particulière en raison de son exceptionnelle gravité qui engage le pronostic vital (mortalité de 20% sans traitement, de 10% avec).

La phase d'installation de ce syndrome est marqué par :

- Des signes neurovégétatifs : tachycardie, sueurs et surtout **hyperthermie**,
- Une akinésie, des troubles du tonus, hypertonie parfois discrète,
- Une hébétude,
- Une hyper ou hypotension artérielle.

Tous ces symptômes sont associés à :

- une **déshydratation**,
- une **pâleur intense**.

A ce stade, les signes biologiques sont évocateurs : hyperleucocytose supérieure à 15000 Globules Blancs/l avec polynucléose, troubles électrolytiques, et surtout élévation des enzymes musculaires traduisant une rhabdomyolyse (CPK : créatine phosphokinase, LDH : lacticodéshydrogénase).

Il survient le plus souvent dans les premiers jours d'un traitement par voie injectable, chez des patients présentant des antécédents neurologiques. Il est cependant possible de le rencontrer à tout moment de n'importe quelle prescription de neuroleptique, quels que soit la posologie et le mode d'administration du dérivé.

Plusieurs hypothèses étiopathologiques concernant le syndrome malin ont été proposées :

- Dysrégulation des deux systèmes dopaminergiques thermorégulateurs ;
- Hypothèse sérotoninergique en raison de l'implication de la sérotonine dans la thermorégulation chez l'animal ;
- Hypothèse cholinergique, en raison des propriétés atropiniques de certains neuroleptiques ;
- Vasoconstriction périphérique (propriétés anti-cholinergiques de certains neuroleptiques et surtout des correcteurs) ;

- Modification de la perméabilité au calcium de la membrane des fibres musculaires striées sous l'influence des neuroleptiques, ce qui engendrerait la rhabdomyolyse. Ce processus serait à rapprocher des hyperthermies malignes survenant au cours des anesthésies par l'utilisation d'halothane et de succinylcholine qui provoque, chez certains sujets prédisposés, une myolyse gravissime.

La prévalence de cette dernière hypothèse, confirmée par les effets bénéfiques du dantrolène (qui inhibe la libération du calcium à partir du réticulum endoplasmique) ne doit cependant pas faire négliger la pertinence des autres hypothèses et la possibilité d'une étiopathogénie les associant.

Le traitement du syndrome malin, outre sa prévention qui est essentiellement d'interrompre le neuroleptique en cas d'hyperthermie inexplicée, consiste à :

- Transférer le malade en unité de soins intensifs,
- Corriger la déshydratation, les désordres électrolytiques, tensionnels, respiratoires et rénaux,
- Prescrire du dantrolène (DANTRIUM®), ce traitement paraissant supplanter les plus anciens (agoniste dopaminergique, anticholinergique...).

A la suite d'un épisode de syndrome malin, la possibilité d'une éventuelle reprise d'un traitement neuroleptique demeure objet de controverse (risque de récurrence voisin de 50%). Certains auteurs, toutefois, initieront, après un délai de deux à trois semaines, un nouveau traitement avec une molécule appartenant à une autre famille chimique, avec éventuellement, une association préventive de bromocriptine pendant quelques semaines.

6. CONTRE-INDICATIONS ET PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

6.1. Contre-indications.

Nous retiendrons :

- la maladie de Parkinson pour les neuroleptiques très «parkinsonisants» (HALDOL®, PIPORTIL®, MODITEN®) ;
- le glaucome (et les autres contre-indications des atropiniques) pour les neuroleptiques à forte capacité anticholinergique (MELLERIL®, LARGACTIL®, FLUANXOL®) ;
- le phéochromocytome pour certains benzamides (sulpiride : DOGMATIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL® ou amisulpride : SOLIAN®) en raison d'accidents hypertensifs ;
- les allergies (surtout pour les phénothiazines).

Rares, les contre-indications ne sont, pour la plupart, que relatives.

6.2. Principales interactions médicamenteuses.

- Les boissons alcoolisées majorent l'effet sédatif des neuroleptiques entraînant une baisse de vigilance ;
- La lévodopa et les neuroleptiques exercent un antagonisme réciproque ;
- Parmi les médicaments psychotropes, l'association neuroleptiques et lithium augmente le tremblement et le risque confusionnel avec élévation de la lithiémie, l'association avec des médicaments antidépresseurs sérotoninergiques spécifiques (PROZAC®, ZOLOFT®, DEROXAT®, SEROPRAM®) peut majorer le syndrome extrapyramidal ;

- Les dépresseurs du système nerveux centrale, SNC, (analgésiques, antitussifs, les histaminiques, les anxiolytiques, certains antidépresseurs, la clonidine et les antihypertenseurs apparentés) potentialisent l'effet sédatif des neuroleptiques et entraînent une baisse de vigilance.

7. MISE EN PLACE ET SUIVI DU TRAITEMENT.

7.1. Précautions d'emploi.

Avant tout, le prescripteur s'attachera à éliminer toute possibilité de contre-indication chez le patient en question.

Les contre-indications des neuroleptiques sont rares ; le réel problème de cette classe de médicament étant surtout représenté par de nombreuses précautions d'emploi.

- Grossesse.

Même si un effet tératogène des neuroleptiques n'a jamais été démontré, leur prescription ne sera faite, au cours de la grossesse, qu'en cas d'extrême nécessité et on évitera le premier trimestre : on choisira les produits de référence les plus anciens, comme le LARGACTIL® par exemple.

La posologie du neuroleptique sera réduite lors du dernier trimestre ainsi que celle d'un éventuel anti-parkinsonien associé : les fortes posologies peuvent déterminer, chez le nouveau-né, des troubles digestifs (distension abdominale), liés aux propriétés atropiniques, ainsi qu'un syndrome extrapyramidal.

- Allaitement

L'allaitement sera évité pour les femmes traitées par antipsychotiques.

- Age

Les règles consistent à éviter les neuroleptiques à action anti-cholinergique chez les sujets âgés du fait du risque d'accentuation ou d'engendrement d'un symptôme confusionnel.

Pour les enfants, les neuroleptiques peuvent être utilisés dans les psychoses et l'autisme.

- Pathologies associées

Certaines atteintes neurologiques, comme la maladie de Parkinson, nécessitent la prescription de produit entraînant peu d'effets extra-pyramidaux comme RISPERDAL® ou ZYPREXA®.

Il convient, d'une manière générale, d'utiliser avec prudence les neuroleptiques chez les sujets épileptiques (diminution du seuil épileptogène), insuffisants rénaux ou hépatiques (risque de surdosage), et dans les affections cardiovasculaires (hypotension) et les scléroses en plaques en poussées.

7.2. Le choix du neuroleptique.

Réalisé, autrefois, en fonction des habitudes du prescripteur, il s'effectue aujourd'hui en fonction des données pharmacologiques rationnelles : efficacité, tolérance, observance.

7.2.1. Traitement d'attaque.

Instauré dans la plupart des cas en milieu hospitalier, le traitement d'attaque est le traitement précoce de la maladie.

- Dans les formes positives,

Le traitement associe généralement un neuroleptique anti-productif à forte dose et un médicament à activité sédatrice.

Dans les premiers jours, une monothérapie constituée d'un neuroleptique sédatif par voie parentérale peut être justifiée (dropéridol, DROLEPTAN®, ou CLOPIXOL®). La voie parentérale, utilisée dans un contexte de crise, devra, rapidement, être remplacée par la voie orale.

- Dans les formes déficitaires,

La règle de base de la monothérapie à doses progressives et modérées est appliquée. On prescrira un neuroleptique désinhibiteur par exemple : SOLIAN®, HALDOL® ou RISPERDAL®.

L'évolution lente de la maladie contraint le patient à une hospitalisation de plusieurs mois avant une évaluation de l'efficacité du traitement. Il peut alors, en fonction des résultats, être décidé de poursuivre le traitement, de passer en forme retard, ou de changer de classe de neuroleptique.

De nombreux auteurs conseillent actuellement la prescription, en première intention, de neuroleptiques « atypiques » afin de prévenir le risque d'une mauvaise réponse par les neuroleptiques classiques (30% des cas).

7.2.2. Traitement d'entretien.

Il obéit, lui aussi, au principe de la monothérapie et de la posologie minimale efficace. Il a pour objectif la prévention de nouveaux épisodes aigus. Dans le cadre des psychoses chroniques, l'amélioration peut se manifester dès la troisième semaine, la posologie doit alors être diminuée jusqu'à obtention de la dose minimale préventive d'une rechute.

Deux stratégies sont envisageables :

- Un traitement continu à faible dose ;
- Un traitement « discontinu », intermittent, de crise.

Il n'y a pas, actuellement, de consensus concernant ces deux modalités. Alors que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) conseille un traitement discontinu, la conférence de consensus de janvier 1994 privilégie les cures continues : « les cures continues à doses modérées exposent à moins de rechutes, à moins de ré-hospitalisations, peut-être à un risque moindre de dyskinésies tardives ; elles favorisent une meilleure observance du traitement vraisemblablement liée à une meilleure alliance malade/thérapeute ».

7.3. Modes d'administration.

La mauvaise observance des schizophrènes à suivre leurs traitements, estimée à 30% des patients ambulatoires, tient à des causes très diverses : effets indésirables jugés insupportables, médicaments considérés comme persécutifs, non reconnaissance de la pathologie, nostalgie des phases productives de la maladie, manque de support social, complexité de la prescription.

Tous ces facteurs incitent à prescrire un traitement initial par voie parentérale et ce, d'autant plus que ce type de traitement n'implique pas la participation du malade.

Ultérieurement, le recours à un neuroleptique à action prolongé (NAP) peut être envisagé, à la condition d'avoir été précédé, si la forme ordinaire existe, par sa prescription *per os* destinée à apprécier sa bonne tolérance.

La prescription d'un NAP offre de meilleures possibilités d'observance ; ceci n'est souvent vrai qu'en théorie car des abandons définitifs avec les NAP sont loin d'être rares, et, dans ce cas, plus néfastes pour l'effet psychotrope qu'un traitement oral pris de manière irrégulière.

Enfin, l'introduction d'un NAP n'offre pas la possibilité d'interrompre immédiatement la prescription en cas de survenu d'accidents graves.

Tous ces arguments devant être pris en compte, les NAP doivent être réservés à des indications très particulières :

- Dangerosité potentielle du patient,
- Gravité particulière des rechutes,
- Demande explicite du patient.

7.4. Surveillance du traitement.

Il s'agit essentiellement de prévenir ou de traiter d'éventuels effets indésirables. Il est nécessaire en guise de préalable à tout traitement neuroleptique, d'informer le patient du risque de survenus d'effets secondaires, ceci afin que des manifestations extrapyramidales par exemple ne soient intégrées au délire en venant renforcer l'anxiété, la dépersonnalisation ou le symptôme d'influence. Par ailleurs, certains examens doivent être pratiqués, voire répétés afin d'étayer chaque suspicion clinique.

Tableau 2.2 : Examen à pratiquer avant et pendant un traitement par les neuroleptiques.

Examen	But de l'examen
NFS (numération formule sanguine)	Afin d'apprécier comparativement à cet examen initial une éventuelle toxicité sanguine ou son imputabilité au traitement.
Bilan hépatique	Afin d'apprécier une éventuelle toxicité hépatique des neuroleptiques ou de préciser le type d'atteinte.
Bilan ophtalmique	Si l'on prévoit un traitement à doses importantes de phénothiazine afin d'apprécier l'apparition d'éventuels dépôts pigmentaires .
Glycémie	Afin de comparer les glycémies sous traitement neuroleptiques.
Vitesse de sédimentation	En raison des discrètes accélérations décrites sous neuroleptiques
Electrocardiogramme	Afin d'apprécier le retentissement des effets cardiovasculaire des neuroleptiques.
Electroencéphalogramme	Afin d'avoir un tracé de référence sans traitement.

7.5. Associations médicamenteuses.

7.5.1. Association de traitements correcteurs des effets indésirables.

Pour remédier aux effets indésirables des neuroleptiques, la prescription de correcteurs est parfois nécessaire afin de garantir au patient une meilleure qualité de vie et pour favoriser l'observance thérapeutique.

7.5.1.1. Les anti-parkinsoniens anti-cholinergiques.

Les effets extrapyramidaux sont sans doute les plus invalidants. Pourtant, les anti-cholinergiques sont susceptibles d'entraîner eux-mêmes des effets secondaires de types atropiniques et d'aggraver des dyskinésies tardives.

Leur place dans le traitement correcteur des effets extrapyramidaux est un sujet actuel très discuté.

Les RMO (références médicales opposables) et les différentes commissions réunies sur le sujet partagent le même avis :

- éviter leurs prescriptions systématiques,
- les utiliser en cas d'apparition de réactions dystoniques aiguës ou à titre préventif uniquement chez les sujets à risque.

Devant l'apparition de troubles extrapyramidaux, la conférence de consensus recommande :

- dans un premier temps, de diminuer la posologie des neuroleptiques en gardant une dose minimale efficace ou de changer de molécule,
- si les manifestations extrapyramidales persistent, de prescrire, de manière légitime, un correcteur. Il doit être prescrit pour un minimum de trois à quatre mois et doit être arrêté en deux à trois semaines,
- De réévaluer systématiquement l'intérêt de la prescription.

Ces médicaments d'activité anti-cholinergique qui permettent de lutter contre les effets extrapyramidaux sont principalement :

- Biprénide, AKINETON®
- Trihexyphénidyle, ARTANE®, PARKINANE®
- Tropatépine, LEPTICUR®

Ils agissent par antagonisme des effets muscariniques de l'acétylcholine au niveau central.

7.5.1.2. Autres correcteurs.

D'autres effets indésirables des neuroleptiques peuvent être corrigés. Comme précédemment, ces traitements ne doivent pas être prescrits de manière systématique.

Il s'agit notamment de la correction :

- D'akathisie par le propranolol,
- D'hypotension orthostatique par l'heptaminol, HEPT-A-MYL®,
- Des effets atropiniques, par l'anétholthritone, SULFARLEM® (bouche sèche) ou les laxatifs (constipation).

7.5.2. Association d'anxiolytiques.

Les anxiolytiques, principalement les benzodiazépines, en association avec les neuroleptiques, peuvent contribuer à améliorer la symptomatologie des psychoses schizophréniques, essentiellement en agissant sur l'anxiété, l'irritabilité, les troubles de l'attention, la passivité, l'anhédonie et parfois même sur les effets secondaires des neuroleptiques tels que l'akathisie et les syndromes extra pyramidaux (SEP).

L'association est particulièrement indiquée lorsque des symptômes d'anxiété, d'agitation et les délires deviennent prédominants certains moments de la maladie.

7.5.3. Association d'antidépresseurs.

De manière générale, la monothérapie est souvent recommandée pour le traitement de la schizophrénie. L'association des neuroleptiques avec les antidépresseurs ne doit donc pas être systématique.

En effet, la pertinence de cette association peut être limitée par l'addition des effets extrapyramidaux. L'utilisation de ces antidépresseurs dans les manifestations aiguës de la schizophrénie pourrait même être un facteur d'aggravation.

Pourtant, l'adjonction d'un antidépresseur est légitime dans certaines conditions :

- Chez les patients souffrant de schizophrénie stabilisée associée à des troubles de l'humeur et des comportements suicidaires.

Cependant, il est à noter qu'un syndrome dépressif apparaissant chez les patients souffrant de schizophrénie stabilisée peut être prémonitoire d'une rechute qui nécessite, non pas un antidépresseur, mais la reprise ou l'augmentation des neuroleptiques.

- Lorsque le syndrome dépressif est diagnostiqué sans ambiguïté.

La distinction entre un syndrome dépressif et la réapparition de la symptomatologie productive est difficile à établir et nécessite, là encore, une augmentation de la dose du neuroleptique plutôt que la prescription d'un antidépresseur.

7.5.4. Association de neuroleptiques (76).

L'intérêt éventuel d'une association de neuroleptiques est un sujet très actuel.

Même si les RMO précisent « qu'il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques » et que la conférence de consensus insiste sur le fait que « cette pratique n'est validée par aucune étude contrôlée », un certain nombre d'arguments historiques et cliniques peuvent être avancés en faveur d'une association de neuroleptiques :

- La classification des propriétés des neuroleptiques en incisifs et sédatifs et l'individualisation de certaines propriétés thérapeutiques contribuent à leurs associations,
- Le concept de schizophrénies résistantes,
- Les propriétés sédatives différées des neuroleptiques atypiques comparativement aux molécules classiques,

En pratique, les associations de neuroleptiques peuvent être prescrites sous certaines conditions :

- Ne jamais associer les neuroleptiques de façon systématique et en première intention,
- Associer des neuroleptiques de classes chimiques différentes (exemple : phénothiazine à activité sédatrice et butyrophénone polyvalente à effet antipsychotique) ou des générations différentes (olanzapine + cyamémazine),
- Argumenter et réévaluer périodiquement toute prescription comportant une association de neuroleptiques.

7.6. Arrêt du traitement.

En dehors de cas précis, l'arrêt d'une cure de neuroleptiques, dans les pathologies chroniques, est plus une réflexion théorique qu'une réalité, dans la mesure où, en raison de la faible observance ou de l'évolution morbide de la maladie, l'éventualité d'un arrêt délibéré est rarement posé.

La conférence de consensus de 1994 précise les modalités d'arrêt : « l'arrêt concerté d'un traitement neuroleptique peut être décidé chez des patients ayant eu un épisode pathologique unique et après deux ans de traitement, ce qui correspond dans la nosologie française aux « bouffées délirantes à bon pronostic ». Dans les autres cas, après une longue période de stabilisation que beaucoup d'auteurs situent aux alentours de cinq ans, un arrêt peut aussi être envisagé. Lors de l'interruption du traitement neuroleptique institué depuis plusieurs mois, pour pallier les éventuels inconvénients de sevrage, il est conseillé une décroissance posologique étalée sur 8 semaines ; s'il y a polymédication de neuroleptiques, les produits prescrits seront arrêtés l'un après l'autre ».

TROISIEME PARTIE

ABILIFY®, aripiprazole.

Premier agoniste partiel du système dopamine-sérotonine dans le traitement de la schizophrénie, l'aripiprazole est un nouveau principe actif, dérivé de la quinolinone, dont la formule chimique est la suivante :

7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone.

Formule empirique : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

Structure chimique :

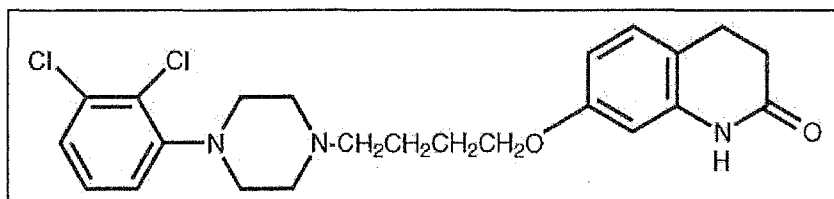


Figure 3.1 : structure chimique de l'aripiprazole

De par cette structure chimique particulière, il ne s'apparente à aucun autre antipsychotique.

Son classement dans la classification ATC (OMS) est : N05AX12

N : système nerveux

05 : psycholeptiques

A : antipsychotiques

X : autres antipsychotiques

12 : aripiprazole

Poids moléculaire : 448.38 g/mol.

ABILIFY® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne le 04 juin 2004.

En France, l'aripiprazole a d'abord été disponible à l'hôpital dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominative et depuis avril 2005, il peut être délivré en officine.

Nous allons dans un premier temps découvrir son mécanisme original. Différentes études nous renseigneront, ensuite, sur son efficacité et sa tolérance. Enfin nous nous pencherons sur la mise en place d'un traitement par aripiprazole et tenterons de mesurer l'importance de cette découverte.

1. ABILIFY® : UN NOUVEL ANTIPSYCHOTIQUE.

1.1. Un mode d'action innovant.

Le mode d'action particulier de l'aripiprazole repose sur deux principes innovants.

1.1.1. Activité agoniste partielle.

Les agonistes partiels sont des molécules qui présentent à la fois des propriétés agonistes et antagonistes vis à vis d'un récepteur.

Un agoniste pur se liera au récepteur pour propager la neurotransmission et induire une réponse biologique. Un antagoniste se liant au récepteur bloquera l'action du neurotransmetteur endogène ou d'un agoniste exogène.

On remarquera que l'antagoniste, à la différence de l'agoniste, ne possède pas d'activité intrinsèque (ou d'efficacité)

Les agonistes partiels possèdent une activité intrinsèque (ou d'efficacité) au niveau d'un récepteur, mais plus faible que les agonistes purs. Ils génèrent donc une réponse biologique plus faible que l'agoniste pur.

Ainsi, les agonistes partiels peuvent agir soit en agonistes fonctionnels, soit en antagonistes fonctionnels, en fonction du taux environnant du neurotransmetteur naturel (qui possède une activité agoniste pure).

- En l'absence de l'agoniste pur, un agoniste partiel démontrera une activité agoniste fonctionnelle, en se liant au récepteur pour générer une réponse. Cette réponse étant plus faible que celle engendrée par l'agoniste pur car l'activité intrinsèque de l'agoniste partiel est moins importante (figure 3.2).
- En présence de l'agoniste pur, un agoniste partiel démontrera une activité antagoniste fonctionnelle dans la mesure où sa liaison avec le récepteur réduira la réponse par rapport à celle observée avec l'agoniste pur (figure 3.2).

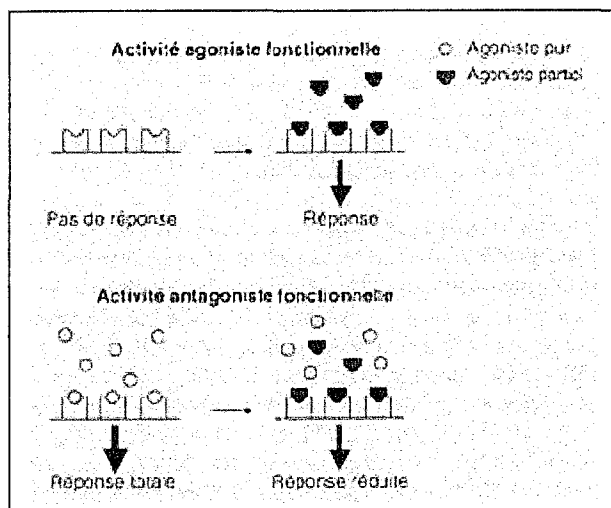


Figure 3.2 : mécanisme d'action d'un agoniste partiel. Ce type de molécule démontrera soit une activité agoniste soit antagoniste en fonction du taux d'agoniste pur dans le système.

L'agoniste partiel offre donc l'opportunité de traiter des états pathologiques pour lesquels les taux de neurotransmetteurs sont à la fois déficitaires et excédentaires, comme c'est le cas chez les patients atteints de schizophrénie.

1.1.2. Un profil d'affinité original.

De récentes études ont démontré (80) (33) un profil d'affinité très intéressant de l'aripiprazole vis à vis des récepteurs impliqués dans la schizophrénie.

ABILIFY® possède une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A.

Inversement, son affinité est très faible pour les récepteurs Histaminique H1, α 1-adrénergique et cholinergique muscarinique.

Tableau 3.1 : profil de liaison de l'aripiprazole au niveau des récepteurs. (50) (IC50 : concentration qui inhibe la liaison de 50% ; Ki : constante d'inhibition ; SERT : transporteur de la sérotonine)

Type de récepteur	Ki (nmol/l)
Récepteurs dopaminergiques	
D1	265
D2	0,34
D3	0,8
D4	44
D5	95
Récepteurs sérotoninergiques	
5-HT1A	1,7
5-HT2A	3,4
5-HT2C	15
5-HT6	214
5-HT7	39
Autres récepteurs	
Histaminique H1	61
SERT	98
α 1-adrénergique	57
Cholinergique muscarinique	IC50>1000 nmol/l

Ces affinités originales sur les récepteurs impliqués dans la schizophrénie confèrent à ABILIFY® un profil clinique différent des autres antipsychotiques :

- Activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2

ABILIFY® est un agoniste partiel qui, dans l'environnement hyperdopaminergique de la voie mésolimbique, agira comme antagoniste dopaminergique.

On observera donc une amélioration des symptômes positifs. Au contraire, dans l'environnement hypodopaminergique de la voie mésocorticale, l'aripiprazole devient agoniste dopaminergique et améliore les symptômes négatifs.

De plus, cette activité agoniste partiel sur les récepteurs D2 au niveau des systèmes nigrostriés et tubéro-infundibulaires serait également à l'origine d'une diminution de la survenue des effets secondaires de types extrapyramidaux (faible incidence des symptômes extrapyramidaux) et neuro-endocriniens (pas d'hyperprolactinémie).

Ceci confère donc à l'aripiprazole un profil de tolérance favorable qui s'explique par son mécanisme d'action.

- Activité agoniste partielle sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A.

L'aripiprazole est aussi un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A ce qui peut expliquer l'efficacité d'ABILIFY® sur les symptômes dépressifs associés à la schizophrénie (la dépression étant corrélé à un déficit en sérotonine).

- Activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A.

Comme d'autres antipsychotiques atypiques, l'aripiprazole possède une action antagoniste 5-HT2A. Il est admis aujourd'hui que la sérotonine inhiberait la libération de dopamine au niveau des différentes voies dopaminergiques, mais à des degrés différents en fonction de la voie. Ainsi, l'aripiprazole en supprimant le frein sérotoninergique, en particulier au niveau du cortex préfrontal, pourrait concourir à réduire les symptômes déficitaires de la schizophrénie par action sur les neurones dopaminergiques mésocorticaux.

Cet antagonisme 5-HT2A serait également à l'origine d'une diminution de l'incidence des mouvements extrapyramidaux par une action sur les neurones dopaminergiques nigro-striataux.

- Activité sur les autres récepteurs.

Concernant l'affinité sur les autres types de récepteurs, il a été démontré que l'aripiprazole n'interagit pas ou peu avec les récepteurs α 1-adrénérique et muscarinique M1, à l'origine du profil de tolérance favorable de l'aripiprazole caractérisé respectivement par peu d'hypotension orthostatique et peu d'effets indésirables de type anticholinergique (pas d'allongement QT : intervalle correspondant au temps de systole ventriculaire, ou d'effet délétère sur les fonctions cognitives). De plus, n'ayant qu'une faible affinité pour les récepteurs histaminiques H1, l'aripiprazole est peu sédatif et n'engendre qu'une faible prise de poids à court et long terme.

1.2. Profil pharmacocinétique.

Voici dans le tableau suivant les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole :

Paramètres	Valeurs
F	Voie orale : 87%
Cmax	55 μ g/L pour une dose unique de 15mg
Tmax	3-5 heures
T1/2	75 à 146 heures
Fixation aux protéines plasmatiques	99 %
Volume de distribution	4,9 L/kg
Métabolites actifs	Déhydro-aripiprazole
Elimination	27% dans les urines et 60% dans les selles

Tableau 3.2 : caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole.

(F : biodisponibilité ; Cmax : concentration du pic plasmatique ; Tmax : temps au bout duquel on constate le pic de concentration plasmatique ; T1/2 : demie vie ; L/kg : litres/kilogramme).

1.2.1. Absorption et distribution.

L'aripiprazole est bien absorbé avec un pic de concentration plasmatique atteint dans les 3-5 heures après administration. L'aripiprazole subit un métabolisme pré-systémique minime. La biodisponibilité orale absolue du comprimé est de 87%. Un repas riche en graisse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.

L'aripiprazole est un composé lipophile avec un volume de distribution moyen de 4,9 L/kg indiquant une distribution extravasculaire importante. A des doses thérapeutiques, l'aripiprazole est lié à 99% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

1.2.2. Métabolisme.

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation : la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation.

Les enzymes Cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 2D6) sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole ; la N-déalkylation étant catalysée par le CYP 3A4. L'aripiprazole est la principale entité présente dans la circulation systémique. A l'état d'équilibre, le métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, représente environ 40% de l'aire sous la courbe (= intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini, ceci permettant la mesure de la biodisponibilité d'un médicament) de l'aripiprazole dans le plasma.

1.2.3. Elimination.

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La clairance corporelle totale de l'aripiprazole est de 0,7 ml/min/kg, et est principalement hépatique.

Après administration orale unique de ¹⁴C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et 60% dans les selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% ont été retrouvé inchangé dans les selles.

1.2.4. Pharmacocinétique dans les populations particulières.

- Sexe : la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets sains de sexe masculin et ceux de sexe féminin. De plus, aucun effet détectable lié au sexe n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrènes.
- Patients âgés : la pharmacocinétique de l'aripiprazole n'est pas différente chez les sujets âgés sains et les adultes plus jeunes. De plus, aucun effet détectable lié à l'âge n'a été trouvé lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients schizophrène. (7) (48).
- Fumeurs et origines ethniques : l'analyse de population n'a pas révélé de différence cliniquement significative liée à l'origine ethnique ou d'effet lié au tabac sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole.
- Insuffisants rénaux : les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les sujets sains jeunes.

- Insuffisants hépatiques : des études (7) (48) en dose unique chez des sujets présentant une cirrhose hépatique de différents stades (selon la Classification de Child-Pugh : classification la plus connue qui, en fonction d'un score clinico-biologique définit 3 stades de gravité croissante. stade A, stade B et C) n'a pas montré d'effet significatif de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole et du déhydro-aripiprazole. Toutefois, cette étude a inclus seulement trois patients avec une cirrhose du foie de stade C, ce qui est insuffisant pour conclure sur leur capacité métabolique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'aripiprazole lui confèrent une utilisation simple avec une seule prise par jour (demi vie de 74h), sans contrainte horaire ou alimentaire.

Il est important de noter qu'aucune adaptation posologique n'est requise pour les populations particulières.

2. ETUDE CLINIQUE D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE.

Le programme de recherche de l'aripiprazole est constitué de 5 études Phase II/III à court terme, de 6 études à long terme et de 5 études spéciales.

Nous rendrons compte des plus pertinentes, désignées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 3.3 : Principales études d'efficacité et de tolérance.

Type d'étude	Durée (semaines)	Dose (mg/jour)	Patients (n)	Mesures d'efficacité	Résultats	Référence :
Études à court terme						
A)-Phase II 31-93-202	4	Aripiprazole de 5 à 30 mg/j, Halopéridol de 5 à 10 mg/j, Placebo	103	BPRS, CGI	Aripiprazole > placebo (pas de comparaison avec Halopéridol)	Petrie et al (1997)
B)-Phase II 31-94-202	4	Aripiprazole 2, 10 et, 30 mg/ Haloperidol 10 mg/j, Placebo	272	BPRS, CGI	Aripiprazole 30 mg/j >placebo Halopéridol 10 mg/j > placebo. (pas de comparaison avec Halopéridol)	Daniel et al (2000).
C)-Phase III 31-97-201	4	Aripiprazole 15, 30 mg/j Haloperidol 10 mg/j placebo	414	PANSS, CGI-S, CGI-I BPRS	Aripiprazole 15,30=Halopéridol 10mg/j Halopéridol 10 mg/j>placebo	Kane et al (2002)
D)-Phase III 31-97-202	4	Aripiprazole 20, 30 mg/j Rispéridone 6mg/j Placebo	404	PANSS, CGI	Aripiprazole 20, 30 mg/j =Rispéridone 6 mg/j > placebo	Potkin et al (2003)
E)-Phase III CN138-001	6	Aripiprazole 10,15, 30 mg/j placebo	414	PANSS, CGI,	Aripiprazole 10, 15,30 mg/j>placebo	Lieberman et al (2002)

Type d'étude	Durée (semaines)	Dose (mg/dose)	Patients (n)	Mesures d'efficacité	Résultats	Référence :
Etudes à long terme						
F)-Phase III 31-98-297 31-98-304-01	52	Aripiprazole 30, Halopéridol 10	1294	Meilleur temps de réponse, Meilleur observance, PANSS-neg, MADRS	Aripiprazole = Halopéridol, Aripiprazole = Halopéridol Aripiprazole > Halopéridol, Aripiprazole > Halopéridol.	Kasper et al (2003)
G)-Phase III CN138-O47	26	Aripiprazole 15, placebo	372	Diminution du temps entre les rechutes, PANSS	Aripiprazole > placebo	Carson et al (2002)

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale derived from the PANSS score, CGI = Clinical Global Impression scale (CGI-S: sévérité, CGI-I: amélioration), MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, PANSS = Positive And Negative Symptom Scale, PANSS-neg = negative symptom subscale of the PANSS.

2.1 Etudes à court terme.

2.1.1. Etudes de phase II, doses croissantes.

Etude A)- Efficacité et tolérance de doses croissantes d'aripiprazole (5mg à 30 mg) versus placebo et halopéridol (5mg à 20mg) chez des schizophrènes hospitalisés, en rechute.

Objectif : efficacité de l'aripiprazole dans le traitement des rechutes schizophréniques et tolérance aux doses efficaces.

Méthodologie : cette étude randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 4 semaines, compare l'aripiprazole, à des doses croissantes, versus placebo. Un bras halopéridol, à des doses croissantes, joue le rôle de contrôle actif.

Au total 103 patients, hommes et femmes, en crise schizophrénique aiguë selon les critères du DSM-IV (4^{ème} édition), ont été randomisés : 34 dans le groupe aripiprazole, 34 dans le groupe halopéridol et 35 dans le groupe placebo.

Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le score total de la BPRS (échelle abrégée d'évaluation psychiatrique) et le score de la CGI (impression clinique globale).

Résultats :

- Score total BPRS

	Effet estimé du traitement	<i>p</i> (degré de signification statistique)	Limite inférieur à 95%	Limite supérieur à 95%
Aripiprazole VS placebo	- 6.25	<0.02	- 11.21	- 1.29
Halopéridol VS placebo	- 6.41	<0.01	- 11.12	- 1.70

Tableau 3.4 :Score total BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) de l'étude 31-93-202

- Score CGI

Traitement du groupe	N total	Nombre de répondeurs	% de répondeurs	Comparaison des traitements	p(degré de signification statistique)
Aripiprazole	33	14	42.4	aripiprazole VS placebo	p=0.035
Halopéridol	33	18	54.5	halopéridol VS placebo	p=0.003
Placebo	35	7	20.0		

Tableau 3.5 : Score CGI (Clinical Global Impression) de l'étude 31-93-202.

Conclusion : l'aripiprazole est efficace et généralement bien toléré à une posologie de 30mg/jour.

L'efficacité maximale est obtenue après 2 semaines de traitements.

Le taux de répondeurs d'aripiprazole VS placebo est statistiquement significatif (p=0,035) au regard du score CGI.

Etude B)- Efficacité et tolérance d'aripiprazole dans le traitement des patients hospitalisés en crise aiguë de schizophrénie.

Objectif : le premier objectif de cette étude était de déterminer la dose efficace dans le traitement de crise de la schizophrénie.

Méthodologie : l'étude était randomisée, en double aveugle, versus placebo chez 272 patients hospitalisés.

Pendant 4 semaines, l'étude a comparé trois doses d'aripiprazole : 2 mg, 10 mg et 30 mg versus placebo. Un bras halopéridol (10 mg/jour) jouait le rôle de contrôle actif.

Les mesures d'efficacité ont été basées sur la comparaison des scores BPRS et CGI entre aripiprazole et placebo.

Résultats

• Score BPRS

Traitement de comparaison	Effet estimé du traitement	<i>p</i> (degré de signification statistique)	Limite inférieur à 95%	Limite supérieur à 95%
Aripiprazole 2mg VS placebo	-1.31	ns	-2.93	0.31
Aripiprazole 10mg VS placebo	-0.76	ns	-2.40	0.87
Aripiprazole 30mg VS placebo	-2.21	<.01	-3.82	-0.60
Halopéridol 10mg VS placebo	-2.26	<.01	-3.86	-0.66

Tableau 3.6 : Score BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) de l'étude 31-94-202.

• Score CGI

Traitement de comparaison	Effet estimé du traitement	<i>p</i> (degré de signification statistique)	Limite inférieur à 95%	Limite supérieur à 95%
Aripiprazole 2mg VS placebo	-0.41	ns	-0.97	0.13
Aripiprazole 10mg VS placebo	-0.56	<0.05	-1.11	-0.02
Aripiprazole 30mg VS placebo	-0.97	<0.01	-1.51	-0.44
Halopéridol 10mg VS placebo	-0.59	<0.05	-1.12	-0.06

Tableau 3.7 : Score CGI (Clinical Global Impression) de l'étude 31-94-202. (ns : non significatif)

Conclusion : au regard de « *p* » (degré de signification statistique), des scores BPRS ($p=0.003$) et CGI ($p=0.0004$), seul le groupe aripiprazole 30mg/jour est significativement supérieur au groupe placebo.

D'après ces deux études, la dose de 30mg/j d'aripiprazole est efficace et bien tolérée chez les patients schizophrènes en rechute et hospitalisés.

2.1.2. Etudes à court terme de phases III versus placebo.

Etude C)- Efficacité et tolérance d'aripiprazole et d'halopéridol versus placebo dans le traitement de la schizophrénie et des troubles schizoaffectifs.

Objectif : cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance d'aripiprazole et d'halopéridol versus placebo.

Méthodologie : l'étude randomisée en double aveugle d'une durée de 4 semaines a comparé aripiprazole (15 et 30 mg/j) au placebo avec un bras halopéridol (10 mg/j), jouant le rôle de contrôle actif.

Au total, 414 patients, répondant au diagnostic de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs conformes aux critères du DSM IV ont été randomisés.

Les critères d'évaluations de l'efficacité comprenaient le score total de la PANSS (échelle des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie), le score positif et négatif de la PANSS, le score BPRS (échelle abrégée d'évaluation psychiatrique) dérivé de la PANSS, ainsi que le score CGI-s (impression clinique globale sévérité) et le score CGI-I (impression clinique globale amélioration).

Les critères d'évaluation de la tolérance incluaient les symptômes extrapyramidaux (SEP), la prise de poids, la prolactinémie et l'intervalle QTc (intervalle correspondant au temps de systole ventriculaire, calculé grâce à une règle à électrocardiogramme).

Résultats

Données d'efficacité :

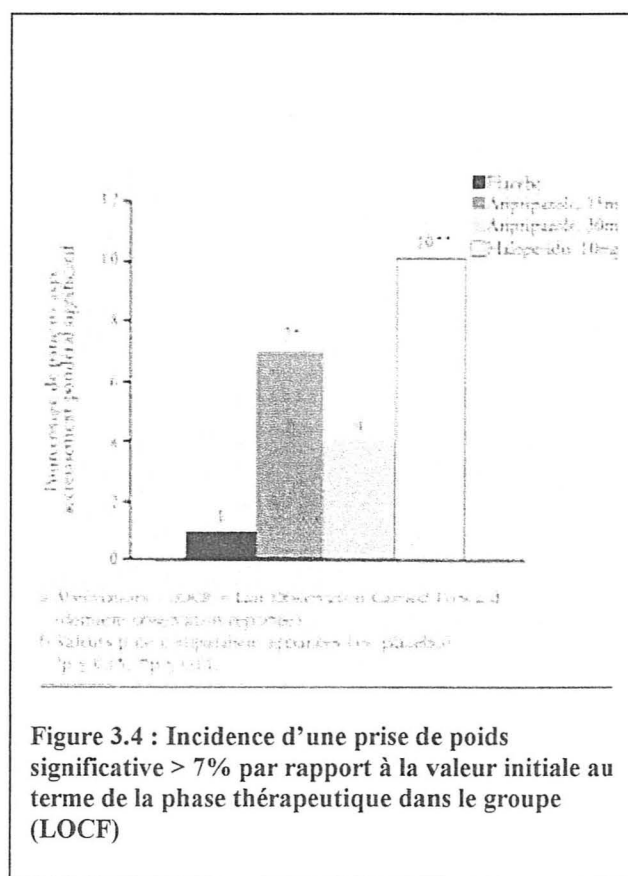
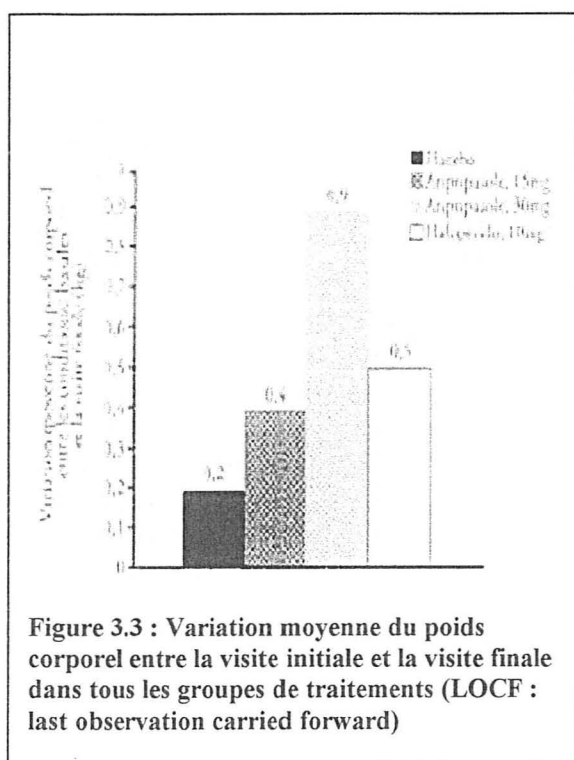
Aripiprazole aux deux dosages 15 et 30 mg/j et halopéridol 10mg/j ont démontré, comparativement au placebo et par rapport aux valeurs initiales, une amélioration statistiquement significative ($p < 0.005$) des scores totaux de la PANSS positif, de la PANSS, BPRS, CGS-S ainsi qu'une diminution significative du score CGI-I au terme de l'étude. Aripiprazole 15mg/j et halopéridol ont significativement amélioré le score de la PANSS négative par rapport au placebo.

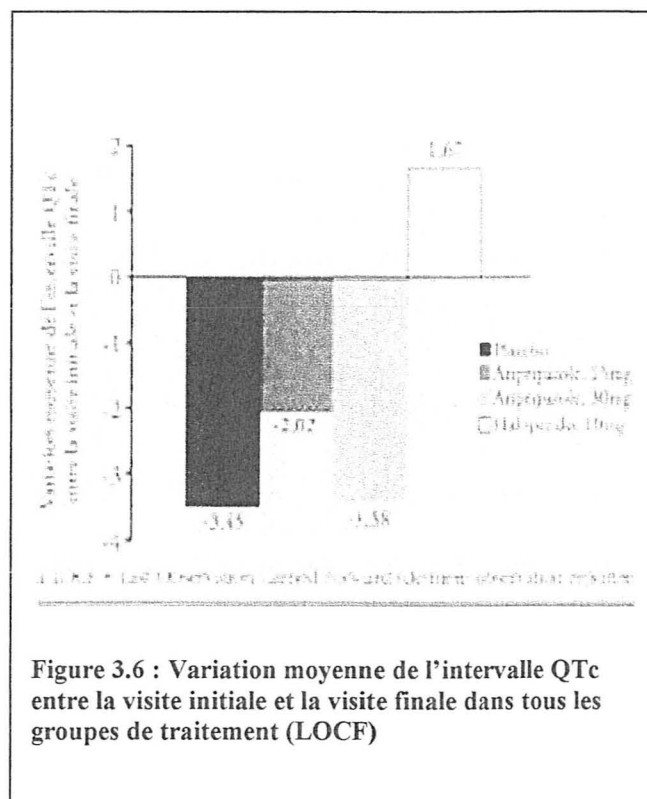
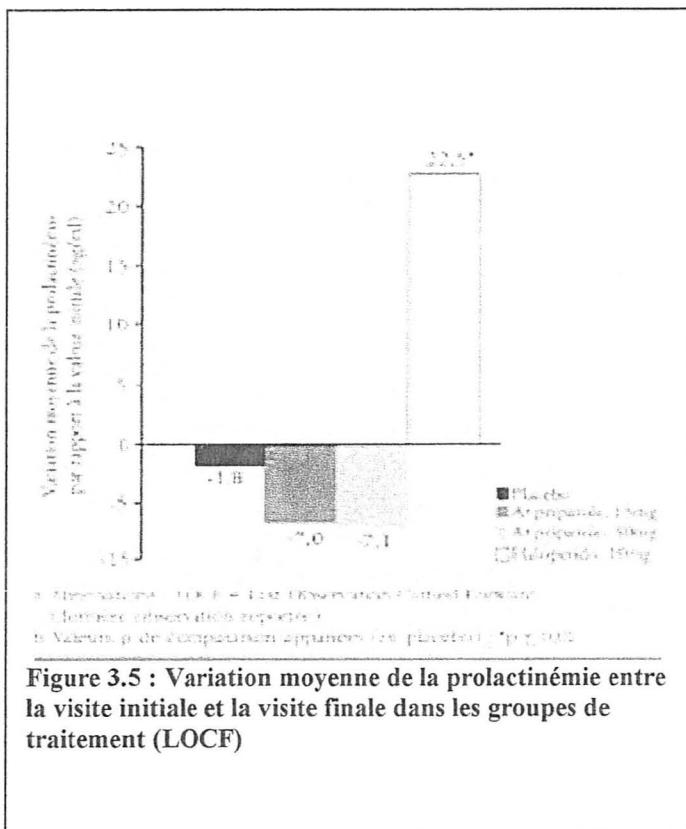
critères	Placebo	Aripiprazole 15mg/j	p (vs placebo)	Aripiprazole 30mg/j	p (vs Placebo)	Halopéridol 10 mg/j	p (vs placebo)
Score total PANSS	-2.9	-15.5	<0.001	-11.4	0.009	-13.8	0.001
Score positif PANSS	-0.6	-4.2	<0.001	-3.8	0.001	-4.4	<0.001
Score négatif PANSS	-1.2	-3.6	0.006	-2.3	0.213	-2.9	0.043
Score BPRS	-1.1	-3.1	0.001	-3.0	0.001	-3.5	<0.001
Score CGI-S (sévérité)	-0.1	-0.6	<0.001	-0.4	0.019	-0.5	0.002
Score CGI-I (amélioration)	4.3	3.5	<0.001	3.8	0.016	3.7	0.002
Répondeurs, %	17	35	0.002	28	0.050	26	0.089

Tableau 3.8 : Résultats d'efficacité analysée avec LOCF (Last Observation Carried Forward [dernière observation reporté]). p : Degré de signification statistique

Données de tolérance :

Contrairement à l'halopéridol, aripiprazole n'a pas été associé à une augmentation significative des syndromes extrapyramidaux ou de la prolactinémie versus placebo à la fin de l'étude. Les variations moyennes du poids corporel n'ont laissé apparaître aucune différence statistiquement significative entre les groupes thérapeutiques versus placebo, et il n'a été constaté aucun allongement significatif de l'intervalle QTc sous aripiprazole.





Conclusion : L'aripiprazole, qui est efficace sur les symptômes positifs et négatifs, s'avère être une alternative thérapeutique sûre et bien tolérée dans le traitement de la schizophrénie et des troubles schizoaffectifs.

Etude D)- Aripiprazole, un nouvel antipsychotique au mécanisme d'action innovant, et rispéridone versus placebo chez les patients atteints de schizophrénie et de troubles schizoaffectifs.

Objectif : cette étude évalue l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi de l'aripiprazole chez les patients atteints de schizophrénie et de troubles schizoaffectifs.

Méthodologie : Dans cette étude de 4 semaines en double aveugle, 404 patients ont été randomisés : 101 dans le groupe aripiprazole 20 mg/j, 101 dans le groupe 30 mg/j, 103 dans le groupe placebo et 99 dans le groupe rispéridone 6 mg/j.

Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le score positif et négatif de la PANSS, le score CGI (impression clinique globale).

Les critères d'évaluation de la tolérance incluaient les symptômes extrapyramidaux (SEP), la prise de poids, la prolactinémie et l'intervalle QTc.

Résultats

Données d'efficacité :

- Score PANSS total

Traitement	Patients (n)	Référence PANSS	évolution	Différence du traitement (95% confidence limit) vs placebo	p - valeur
Placebo	103	94.1	-5.0	--	--
Rispéridone 6mg/j	95	92.6	-15.7	-10.7 (-16.6, -4.9)	0.0004
Aripiprazole 20 mg/j	98	93.5	-14.5	-9.6 (-15.4, -3.8)	0.0013
Aripiprazole 30 mg/j	96	91.6	-13.9	-8.9 (-14.8, -3.1)	0.0029

Tableau 3.9 : Donnée d'efficacité, Score total PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) 31-97-202.

Données de tolérance :

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés sous aripiprazole : prise de poids, SEP : syndromes extrapyramidaux, insomnie, agitation, akathisie, somnolence, vomissement et tremblements.

Effets indésirables	Placebo (n=103)	Aripiprazole 20mg/j (n=101)	Aripiprazole 30mg/j (n=101)	Risperidone 6mg/j (n=99)
Prise de poids (> 7%)	2%	13%	9%	11%
SEP	20%	32%	31%	31%

Tableau 3.10 : Incidence des principaux effets indésirables de l'étude 31-97-202.

Conclusion : d'efficacité comparable à la Risperidone, l'Aripiprazole est bien toléré chez les patients atteints de schizophrénie et de troubles schizoaffectifs.

Etude E)- Efficacité et tolérance de trois doses fixes d'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie.

Objectifs : le premier objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de trois doses d'aripiprazole (10 mg/j, 15mg/j et 30 mg/j) versus placebo. Le deuxième objectif était de comparer versus placebo, la tolérance de cette nouvelle molécule.

Méthodologie : l'étude comprenant 414 patients randomisés en 4 groupes parallèles : groupe aripiprazole 10 mg/j, groupe aripiprazole 15 mg/j, groupe aripiprazole 30 mg/j et placebo a été réalisé en double aveugle.

L'efficacité a été évaluée par le score total de la PANSS. Le score de la CGI rendait compte de la tolérance.

Résultats

Données d'efficacité :

La moyenne des scores totaux initiaux PANSS a été de 92.7. Le score initial de la CGI-S a été de 4.7.

Traitement	Patients (n)	Score total PANSS	PANSS positif	PANSS Négatif	CGI-S	répondeurs
Placebo	107	-2.3	-1.10	0.08	-0.18	26%
Aripiprazole 10 mg/j	103	-15.0 b	-4.98 b	-3.52 b	-0.65 b	41% a
Aripiprazole 15 mg/j	103	-11.7 b	-3.81 b	-2.65 b	-0.51 a	35%
Aripiprazole 30 mg/j	97	-14.4 b	-4.51 b	-3.33 b	-0.64 b	45% b

Tableau 3.11. : Variations moyennes des scores par rapport à l'état initial ; (a : $p<0.05$;b : $p<0.01$)

Données de tolérance :

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés sous aripiprazole ont été céphalées, insomnie, nausées, anxiété, dyspepsie, vomissements, étourdissements, constipation, somnolence, douleurs des extrémités, diarrhées et akathisie.

Conclusion : les trois groupes traités par aripiprazole montrent une amélioration statistiquement significative versus placebo du score de PANSS total. Le nombres de répondeurs du score CGI était statistiquement supérieur au placebo dans le groupe aripiprazole 30 mg/j.

Dans ces trois études de Phase III court terme contrôlées versus placebo portant sur 1203 patients présentant un épisode aigu de schizophrénie, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante de ces symptômes comparativement au placebo dès la première semaine de traitement.

L'amélioration des symptômes positifs et négatifs était comparable à celle observée avec les comparateurs de référence, halopéridol 10 mg/j ou rispéridone 6 mg/j utilisés dans ces essais.

2.2 Etudes contrôlées à long terme (>26 semaines)

2.2.1. Etude F)- Efficacité et tolérance d'aripiprazole versus halopéridol dans le traitement d'entretien au long cours de la schizophrénie après rechute aiguë.

Objectifs : le premier objectif était d'évaluer le maintien de la réponse clinique au cours de 52 semaines chez les patients répondeurs au traitement.

Le second objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'aripiprazole versus halopéridol.

Méthodologie : l'étude randomisée en double aveugle comprend 1294 patients présentant un épisode aigu de schizophrénie. Ils ont été randomisés et séparés en deux groupes, 861 dans le groupe aripiprazole et 433 dans le groupe halopéridol. Les posologies étant fixes dans les deux groupes (30mg/j dans le bras aripiprazole et 10mg/j dans le bras halopéridol).

Evaluation de l'efficacité : le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai écoulé entre la randomisation et le maintien de la réponse chez les répondeurs (diminution de la PANSS de 20% par rapport au score initiale). Des critères complémentaires ont été définis afin de mieux caractériser une réponse cliniquement significative : diminution de 30% du score total de la PANSS par

rapport au score initial. Les autres paramètres d'efficacité comprenaient la variation moyenne des scores entre les conditions basales et le terme de l'étude pour les échelles PANSS et MADRS (échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg).

Evaluation de la tolérance : à chaque visite programmée, il a également été procédé à l'évaluation de la tolérance sur la base d'outil d'auto-évaluation, d'évaluations cliniques standards, ainsi que d'évaluations et de mesures standardisées des constantes vitales et des mouvements.

Résultats

Données d'efficacité :

	Aripiprazole (n=853)	Halopéridol (n=430)	Rapport de risque	Valeur <i>p</i>
Taux de réponse				
Amélioration >20% du score PANSS (à un point de mesure donné)	72%	69%		0.362
Amélioration >30% du score PANSS (confirmée par une visite supplémentaire et maintenu pendant > 28 jours)	52%	44%		0.003
Délai de survenue de l'échec du maintien de la réponse				
Amélioration >20% du score PANSS (à un point temps donné)	77%	73%	0.88	0.427
Amélioration >30% du score PANSS (confirmée par une visite supplémentaire et maintenu pendant > 28 jours)	85%	79%	0.70	0.098

Tableau 3.12 : Taux de réponse (échantillon d'efficacité) et temps jusqu'au défaut de réponse (répondeurs)

Figure 3.7 : délai de survenue de l'échec du maintien de la réponse (chez les répondeurs exclusivement, basé sur une diminution de 30% du score PANSS et confirmé.

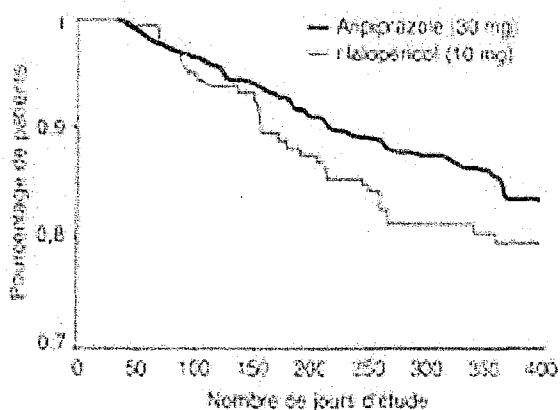
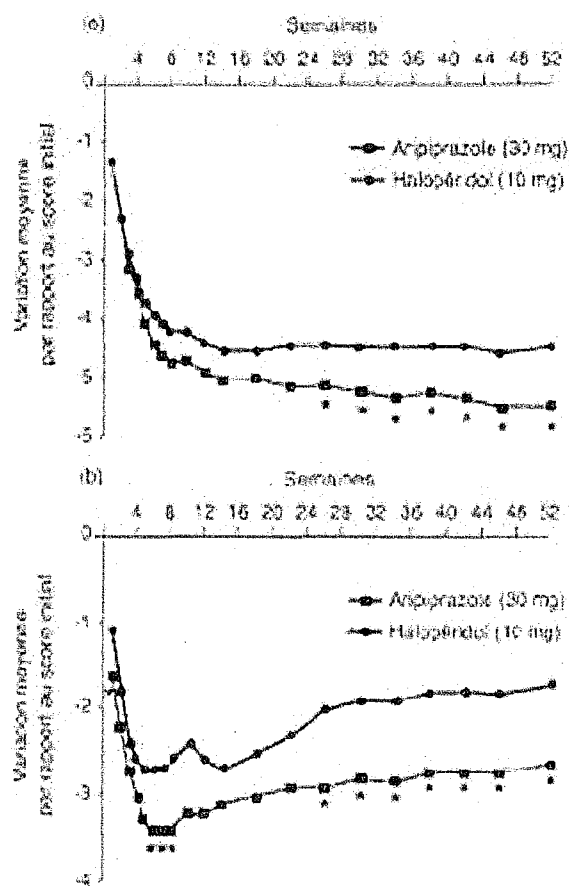


Figure 3.8 : (a) Variation moyenne du score négatif de la PANSS par rapport à la valeur initiale, par semaine (LOCF : Last Observation Carrier Forward). Amélioration significativement supérieur sous aripiprazole. (B) Variation moyenne du score total MAQRS par rapport à la valeur initiale, par semaine (LOCF : Last Observation Carrier Forward). Aripiprazole significativement supérieur à halopéridol.



Tolérance :

Dans cette étude, l'aripiprazole a été bien toléré et la plupart des effets indésirables retrouvés ont été d'intensité modérée :

(Tableau 3.13).

Tableau 3.13 : Evènements indésirables avec une incidence >5% des patients dans les deux groupes thérapeutiques. (n : population)

	Aripiprazole N=859 (%)	Halopéridol n=431 (%)
Tous événements indésirables confondus	671 (78%)	377(87%)
Généraux		
Céphalées	65(8%)	38(9%)
Métabolisme/Nutrition		
Gain pondéral	44(5%)	14(3%)
Système nerveux		
Insomnie	85(10%)	88(20%)
Psychose	156(18%)	70(16%)
Akathisie	111(13%)	108(25%)
Anxiété	108(13%)	50(12%)
SEP	84(10%)	130(30%)
Agitation	53(6%)	30(7%)
Somnolence	43(5%)	2(0.5%)
Tremblement	34(4%)	41(10%)

Conclusion : les résultats de cette étude montrent qu'Aripiprazole fait preuve d'une efficacité prolongée à long terme, associée à un bon profil de tolérance dans le cadre d'un traitement d'entretien de patients schizophrènes chroniques présentant un épisode aigu.

De plus, le traitement au long cours avec Aripiprazole à raison d'une dose initiale de 30mg/j s'est révélé supérieur à Halopéridol sous de nombreux aspects thérapeutiques :

- Moins de sorties d'études pour cause de d'absence de réponse ou d'effets indésirables.
- Efficacité plus élevée sur les symptômes négatifs et dépressifs.

- Maintient de la réponse au traitement chez un plus grand nombre de patients. L'efficacité est en revanche comparable sur les symptômes positifs.

2.2.2. Etude G)- Aripiprazole et prévention des rechutes chez les patients schizophrènes chroniques stabilisés : étude de 26 semaines *versus* placebo.

Objectif : étude de l'efficacité et de la tolérance d'aripiprazole dans la prévention des rechutes chez les patients schizophrènes.

Méthodologie : dans cette étude de 26 semaines, randomisée, en double aveugle, versus placebo, 310 patients atteints de schizophrénie selon la DSM-IV ont reçu une dose quotidienne fixe de 15mg/j d'aripiprazole ou de placebo.

Evaluation de l'efficacité : le premier critère d'efficacité est le délai de rechute après la randomisation. La rechute étant définie par les scores obtenus aux échelles CGI-I ou PANSS.

Dans un deuxième temps il a été évalué le nombre de patients rechutant, le délai de rechute ou d'arrêt du traitement dû à un manque d'efficacité ou aux effets indésirables.

Evaluation de la tolérance : les échelles standardisées de tolérance sont utilisées pour évaluer les effets indésirables (AIMS). Plusieurs examens et analyses médicaux sont réalisés (ECGs, signes vitaux, poids, bilan hématologique, bilan rénal, hépatique)

Résultats

Données d'efficacité : le délai de rechute à partir de la randomisation est significativement plus long dans le groupe aripiprazole comparativement au groupe placebo ($p > 0.001$)

Un plus grand nombre de patients du groupe placebo rechute ($n=85,57\%$) comparativement aux patients de groupe aripiprazole ($n=50, 34\%$)

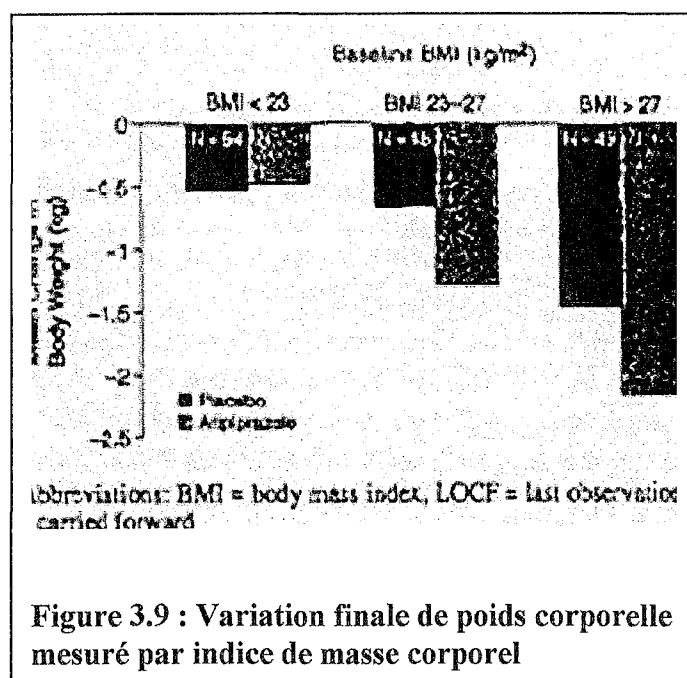
Les scores réalisés au niveau des différentes échelles sont significativement meilleurs pour aripiprazole que pour le groupe placebo.

Score	Placebo (n=149)	Aripiprazole (n=148)	Aripiprazole vs Placebo
PANSS total			
Score initial moyen	83.12	81.22	
Valeur moyenne à la semaine 6	1.78	-2.4	-3.82
Valeur moyenne à la semaine 26	4.50	-2.08	-6.59
PANSS positive			
Score initial moyen	17.47	17.48	
Valeur moyenne à la semaine 6	1.23	-0.04	-1.27
Valeur moyenne à la semaine 26	2.37	0.12	-2.24
PANSS négative			
Score initial moyen	23.72	23.13	
Valeur moyenne à la semaine 6	-0.78	-1.04	-0.27
Valeur moyenne à la semaine 26	-0.54	-1.40	-0.85

BPRS			
Score initial moyen	11.52	11.39	
Valeur moyenne à la semaine 6	0.56	-0.27	-0.83
Valeur moyenne à la semaine 26	1.17	-0.21	-1.37
CGI-S			
Score initial moyen	3.55	3.49	
Valeur moyenne à la semaine 6	0.20	0.06	-0.15
Valeur moyenne à la semaine 26	0.40	0.15	-0.25
CGI-I			
Valeur moyenne à la semaine 6	4.13	3.67	-0.46
Valeur moyenne à la semaine 26	4.47	3.74	-0.73

Tableau 3.14 : Score des PANSS et CGI et variation par rapport à la valeur initiale.

Données de tolérance : l'aripiprazole a été bien toléré et aucune preuve n'a été apporté à l'augmentation de la sédation, de l'hyperprolactonémie et de l'intervalle QT. Les SEP sont comparables dans les groupes aripiprazole et placebo. Dans les deux groupes ont observe une légère augmentation de poids.



Evènements	Placebo (n=153)	Aripiprazole (n=153)
Tous événements indésirables	118 (77.1%)	122 (79.7%)
Insomnie	61 (39.9%)	65 (42.5%)
Anxiété	34 (22.2%)	23 (15%)
Céphalées	19 (12.4%)	15 (9.8%)
Tremblements	2 (1.3%)	13 (8.5%)
Agitation	12 (7.8%)	11 (7.2%)
Akathisie	10 (6.5%)	12 (7.8%)
Psychose	10 (6.5%)	7 (4.6%)
Vomissements	5 (3.3%)	9 (5.9%)
Nausées	5 (3.3%)	8 (5.2%)
Stress	8 (5.2%)	8 (5.2%)
SEP	8 (5.2%)	5 (3.3%)

Tableau 3.15 : Evènements indésirables avec une incidence >5% des patients dans les deux groupes thérapeutiques : n (%)

Conclusion : aripiprazole, au dosage de 15mg/j, est un traitement efficace et bien toléré de la prévention des rechutes chez les patients atteints de schizophrénie chronique stable.

2.3. Rapport bénéfice/risque de l'aripiprazole.

Aux vues des données d'efficacité :

- A court terme, sur l'épisode aigu de schizophrénie :
 - L'aripiprazole à des doses quotidiennes allant de 15mg à 30mg, est efficace sur l'ensemble des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie par rapport au placebo dès la première semaine de traitement ;
 - L'efficacité est comparable à l'halopéridol et la Risperidone sur l'amélioration des symptômes positifs et négatifs de la PANSS dans le traitement de l'épisode aigu de schizophrénie.

- A long terme, l'aripiprazole :
 - est efficace sur la prévention de la rechute chez les patients schizophrènes stabilisés ;
 - démontre une efficacité à améliorer l'ensemble des symptômes positifs et négatifs chez les patients schizophrènes en épisode aigu et à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

Et d'après l'ensemble des données de tolérance disponibles versus placebo, où l'aripiprazole montre un profil de tolérance et de sécurité d'emploi très favorable à court et long terme :

- Au niveau neurologique : faible incidence des symptômes extrapyramidaux et des effets indésirables de type somnolence ;
- Au niveau neuro-endocrinien : absence d'augmentation de la prolactinémie ;

- Au niveau cardiaque : absence de l'allongement de l'intervalle QT ou d'autres anomalies à l'ECG (électrocardiographe) ;
- Au niveau métabolique : pas de prise de poids, ni de modification du cholestérol, des triglycérides et de la glycémie.

Nous pouvons conclure que le rapport BENEFIQUE /RISQUE de l'aripiprazole est important et que les agonistes partiels dopaminergiques représentent une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour les patients atteints de schizophrénie. L'aripiprazole semble constituer un élément important venant s'ajouter à l'arsenal thérapeutique existant.

3. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT.

3.1. Forme et présentation des comprimés.

Deux dosages sont disponibles :

Comprimé à 10 mg (rectangulaire ; gravé : « A-008 » et « 10 » ; rose) : boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées, en doses unitaires.

Modèle hospitalier : boîte de 98.

Comprimé à 15 mg (rectangulaire ; gravé : « A-009 » et « 15 » ; jaune) : boîte de 28, sous plaquettes thermoformées, prédécoupées, en doses unitaires.

Modèle hospitalier : boîte de 98.

3.2. Composition.

La composition par comprimé est la suivante :

- aripiprazole (DCI)..... 10 mg
..... ou 15 mg

- Excipients (communs) : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.
- Colorants : oxyde ferrique rouge E 172 (cp à 10 mg) ou oxyde ferrique jaune E 172 (cp à 15 mg).

3.3. Indication thérapeutique.

ABILIFY® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

3.4. Posologie et mode d'administration.

ABILIFY® s'administre par voie orale.

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'ABILIFY® est de 15 mg par jour en une seule prise, pendant ou en dehors des repas.

ABILIFY® est efficace dans un intervalle de doses allant de 15 à 30 mg par jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg.

Enfant et adolescent : ABILIFY® n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans.

Insuffisant hépatique : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf paragraphe 1.2.4.).

Insuffisant rénal : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (cf paragraphe 1.2.4.).

Patient âgé : l'efficacité d'ABILIFY® dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient.

Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (cf paragraphe 1.2.4.).

Fumeur : aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY® (cf paragraphe 3.7 : Interactions).

Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYTP3A4 ou du CYTP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYTP3A4 ou du CYTP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (cf paragraphe 3.7 : Interactions).

Lors de l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYTP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYTP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (cf paragraphe 3.7 : Interactions).

3.5. Contre-indications.

Hypersensibilité à l'aripiprazole ou à l'un des excipients.

3.6. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voir plusieurs semaines. Les patients doivent être sous étroite surveillance pendant cette période.

- Dyskinésie tardive : les cas rapportés de dyskinésie survenue au cours du traitement par aripiprazole sont peu fréquents.

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par ABILIFY®, la réduction de la dose, voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Ces symptômes de dyskinésie peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas de SMN ont été rapportés au cours du traitement par aripiprazole dans les études menées préalablement à la mise sur le marché. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et trouble du rythme cardiaque). Il peut également s'ajouter des signes tels que l'élévation des CPK (créatine-phosphokinase), myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicite non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris ABILIFY® doivent être arrêtés.

- Convulsions : Des convulsions ont été rapportées au cours du traitement par l'aripiprazole. Par conséquent, l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant une pathologie comportant des convulsions associées.

- Patients âgés présentant un état psychotique associé à une démence.

Augmentation de la mortalité :

Les personnes âgées, présentant un état psychotique associé à une maladie d'alzheimer, traités par aripiprazole, ont un risque de mortalité plus élevé comparativement au placebo, d'après l'analyse de trois essais réalisés avant commercialisation et relatés par une note de pharmacovigilance en date du 31 janvier 2005. L'incidence des décès dans le groupe des patients traités par aripiprazole a été de 3.5 % comparé à 1.7 % dans le groupe placebo. Bien que les causes de décès étaient variées, la plupart de ces décès semblaient être soit d'origine cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (pneumonie).

Evénements indésirables cérébrovasculaires :

Dans ces mêmes essais, des événements indésirables cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients (âge moyen : 84 ans ; intervalle : 78-88 ans). Dans ces études, les événements indésirables cérébrovasculaires ont été rapportés chez 1.3% des patients traités par aripiprazole comparativement à 0.6% des patients traités par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, dans l'étude à dose fixe, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients traités par aripiprazole.

ABILIFY® n'est pas autorisé dans le traitement des états psychotiques associés à une démence.

- Hyperglycémie et diabète : des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas,

ont été rapportés chez les patients traités par les médicaments antipsychotiques atypiques.

Les données nécessaires à une estimation précise du risque de survenue d'effets indésirables liés à une hyperglycémie chez les patients traités par ABILIFY® et par tout autre antipsychotique atypique, permettant une comparaison directe, ne sont pas disponibles. Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris ABILIFY®. Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risques pouvant favoriser le développement d'un diabète.

3.7. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.

Du fait de son activité antagoniste des récepteurs α -1-adrénergiques, l'aripiprazole peut augmenter l'effet de certains antidépresseurs.

Compte tenu des principaux effets de l'aripiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à l'action centrale ayant des effets secondaires qui se surajoutent à ceux de l'aripiprazole, telle que la sédation.

3.7.1. Interactions potentielles ayant un effet sur ABILIFY®.

La famotidine, antihistaminique H₂, inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, réduit le taux d'absorption de l'aripiprazole, mais cet effet n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

L'aripiprazole est métabolisé par de multiples voies impliquant les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 mais pas les enzymes CYP1A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs.

La quinidine, inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente l'ASC (aire sous la courbe) de l'aripiprazole de 107%, alors que la C_{max} (concentration plasmatique maximale) était inchangée. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, sont alors augmentées respectivement de 32% et 47%. La dose prescrite d'ABILIFY® doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY® avec la quinidine. D'autres inhibiteurs puissants du CYP2D6, telles que la fluoxétine et la paroxétine, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose s'appliquent.

Le kétoconazole inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'ASC (aire sous la courbe) et la C_{max} (concentration plasmatique maximale) de l'aripiprazole respectivement de 63% et de 37%. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, le déhydro-aripiprazole, sont alors augmentées respectivement de 77% et 43%. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec ABILIFY® n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'ABILIFY® doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'ABILIFY® avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles

d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées.

A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'ABILIFY® doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Lors de l'administration concomitante de **carbamazépine**, un inducteur puissant du CYP3A4, les moyennes de la C_{max} et de l'ASC de l'aripiprazole sont diminuées respectivement de 68% et 73%, comparativement à l'aripiprazole (30mg) administré seul. De la même façon, les moyennes de la C_{max} et de l'ASC du déhydro-aripiprazole sont diminuées respectivement de 69% et de 71% lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, comparativement à l'aripiprazole administré seul. La dose d'ABILIFY® doit être multipliée par deux lorsqu'ABILIFY® est co-administré avec la carbamazépine. D'autres inducteurs puissants du CYP3A4, tels que rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, efavirenz, névirapine et le millepertuis, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes augmentations de dose sont recommandées. A l'arrêt du traitement de l'inducteur puissant du CYP3A4, la dose d'ABILIFY® doit être ramenée à la posologie recommandée.

Il n'a pas été observé de variation cliniquement significative des concentrations d'aripiprazole lorsque le valproate ou le lithium était administré de manière concomitante à l'aripiprazole. (10)

3.7.2. Effets potentiels d'ABILIFY® sur les autres médicaments.

Dans les essais cliniques, l'aripiprazole, à des doses allant de 10 à 30 mg/jour, n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme des substrats du CYP2D6

(rapport dextrométhorphan / 3-méthoxymorphinane), du 2C9 (wafarine), du 2C19 (omeprazole) et du 3A4 (dextrométhorphan).

De plus, l'aripiprazole et le déhydro-aripiprazole n'ont pas démontré de potentiel d'altération du métabolisme dépendant du CYP1A2 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aripiprazole soit à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant ces enzymes.

3.8. Grossesse et allaitement.

3.8.1. Grossesse :

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée avec aripiprazole chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer le médecin de toute grossesse ou du désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance chez l'homme et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.

3.8.2. Allaitement :

Chez la rate traitée en cours de lactation, l'aripiprazole est excrété dans le lait. On ignore si l'aripiprazole est excrété dans le lait chez la femme. L'allaitement doit donc être déconseillé aux patientes en cours de traitement par aripiprazole.

3.9. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme avec d'autres antipsychotiques, les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'au moment où il apparaît raisonnablement certain que l'aripiprazole n'entraîne pas ce type d'effet indésirable.

3.10. Effets indésirables.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment (> 1/100) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*):

Affections psychiatriques <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : insomnie, impatience.
Affections du système nerveux central : <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : céphalée, étourdissement, akathisie, somnolence/sédation, tremblement.
Affections oculaires : <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : trouble de la vision.
Affections cardiaques : <i>Peu fréquent</i> (>1/1000, <1/100) : tachycardie*
Affections vasculaires : <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : hypotension orthostatique*
Affections gastro-intestinales : <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : nausées, vomissement, constipation, dyspepsie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : <i>Fréquent</i> (>1/100, <1/10) : asthénie, fatigue.

Tableau 3.16 : Effets indésirables reconnus de l'aripiprazole

3.10.1 Symptômes extrapyramidaux.

Dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines (Etude 31-98-297 et 31-98-304-01), l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par halopéridol (57,3%).

Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo (Etude CN 138-047), l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par placebo. Dans une autre étude clinique long terme de 26 semaines contrôlées, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standard pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différences importantes de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations de CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoire et asymptomatiques, ont été observées chez 3,9% des patients traités par aripiprazole et chez 3,6% des patients traités par le placebo.

3.10.2. Autres données.

Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, événements indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète).

3.10.3. Effets indésirables rapportés après la commercialisation.

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés, très rarement, après la commercialisation (les fréquences calculées sont basées sur une estimation du nombre de patients exposés) :

- Affections du système immunitaire ;

Réaction allergique (réaction anaphylatique, œdème de Quincke, prurit ou urticaire).

- Affections psychiatriques ;

Nervosité, agitation.

- Affections du système nerveux ;

Troubles de l'élocution.

- Affections vasculaires ;

Syncope.

- Affections gastro-intestinales ;

Augmentation de salivation, pancréatite.

- Affections musculo-squelettiques et systémiques ;

Raideur, myalgie, rhabdomyolyse.

- Affections des organes de reproduction et du sein ;

Priapisme.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration ;

Douleurs thoraciques, trouble de la régulation de la température.

- Investigations ;

Augmentation de la créatine-phosphokinase (CPK), augmentation de l'alanine, aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT).

3.11. Surdosage.

Des surdosages aigus, accidentels ou intentionnels, avec l'aripiprazole à des doses allant jusqu'à 1080mg ont été rapportés chez les patients, sans issue fatale.

Les signes et symptômes qui ont été observés dans les surdosages avec l'aripiprazole comprenaient nausées, vomissements, asthénie, diarrhée et somnolence. Après la commercialisation, les signes et symptômes cliniques rapportés, potentiellement important, qui ont été observés chez les patients adultes ayant eu un surdosage avec aripiprazole seul, à des doses allant jusqu'à 1269 mg, comprenaient une léthargie, une augmentation de la pression artérielle, une somnolence, une tachycardie et des vomissements. De plus, des cas de surdosages accidentels avec aripiprazole seul (à des doses allant jusqu'à 195 mg) ont été rapportés chez des enfants. Les signes et symptômes cliniques potentiellement graves qui ont été rapportés comprenaient des symptômes extrapyramidaux et une perte de connaissance transitoire.

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. La possibilité d'une intoxication polymédicamenteuse doit être envisagée. Par conséquent, une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre un enregistrement de l'électrocardiogramme en continu pour déceler d'éventuelles arythmies. Après tout surdosage confirmé ou suspecté avec l'aripiprazole, une surveillance médicale étroite et cardiovasculaire doit être poursuivie jusqu'à guérison du patient.

L'administration de 50 g de charbon activé, une heure après l'administration d'aripiprazole, a diminué la C_{max} de l'aripiprazole d'environ 41% et l'ASC d'environ 51%, ce qui suggère que le charbon actif peut être efficace pour le traitement du surdosage.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'intérêt de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage avec l'aripiprazole, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque l'aripiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

4. LIMITES DU TRAITEMENT.

4.1. Populations à risque.

L'aripiprazole n'est pas indiqué dans le traitement des troubles psychotiques et /ou de troubles du comportement associés à la démence.

Son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe particulier de patients. En effet des effets indésirables cérébro-vasculaires, dont certains d'évolution fatale, ont été mis en évidence chez les patients âgés traités par aripiprazole pour des troubles psychotiques associés à la maladie d'Alzheimer. (Rapports de pharmacovigilance du 31/01/2005).

4.2 Etudes à long terme.

Certains effets indésirables sont apparus après la commercialisation ABILIFY®. Il paraît important de poursuivre les études à long terme afin de préciser, en conditions réelles d'utilisation, l'observance des patients et l'intérêt du traitement par ABILIFY® sur la morbidité envisagé en terme de tolérance et en terme de ressenti par le patient et ses proches.

De plus la commission de transparence a demandé de réaliser un essai pragmatique randomisé ABILIFY® *versus* les neuroleptiques atypiques (olanzapine, risperidone) de façon à mesurer l'efficacité réelle ABILIFY® par rapport à l'arsenal thérapeutique déjà utilisé.

4.3 Coût du traitement.

La dépense médicamenteuse d'un traitement par 15 mg d'aripiprazole s'élève à 3,85 Euros par jour, selon le tarif catalogue HT.

La dépense équivalente est de 0,22 Euros pour 10mg d'halopéridol et de 4,78 Euros pour 6 mg de risperidone. Toutes ces molécules sont remboursables à 65% par la sécurité sociale et agréées aux collectivités.

Malgré un coût journalier important, il est difficile de l'apprécier sans études pharmaco économiques à long terme.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR Alban CACARET

TITRE : ABILIFY®, aripiprazole,
1^{er} AGONISTE PARTIEL DANS LE TRAITEMENT DE LA
SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie reste encore aujourd’hui une pathologie difficile à cerner.

Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence de signes et de symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisés, comportement catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de la volonté) associés à un net dysfonctionnement social.

L’évolution de cette maladie est variable. Certains patients présentent des exacerbations et des rémissions, alors que d’autres restent affectés de façon chronique.

Dans ce contexte, ABILIFY® (aripiprazole), 1^{er} agoniste partiel dopaminergique, présente une avancée intéressante de la thérapie antipsychotique :

- Il permet de traiter à la fois les symptômes positifs résultants de l’hyperactivité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique et les symptômes négatifs supposés être liés à la réduction de l’activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale.
- Les améliorations apportées à court terme avec la thérapie par ABILIFY® ont été maintenues au cours du traitement à long terme.

- En terme de tolérance, ABILIFY® améliore le service médical rendu en diminuant l'incidence des effets indésirables extra-pyramidaux, des prises de poids et des effets du traitement sur le métabolisme des lipides.
- Son caractère pratique de la prise unique quotidienne sans contrainte horaire ou alimentaire permet une amélioration de l'observance du traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/01/07

LE DOYEN



Pr. P. DEMENGE

A handwritten signature in black ink, appearing to be "P. Demenge", written over the printed name.

LE PRESIDENT DE THESE

Pr. P. DEMENGE

A handwritten signature in black ink, appearing to be "P. Demenge", written over the printed name.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses : a project for a scientific. *Psychopathology.Science* 1996 ; 275 : 1586-93.
2. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, 2 : 1483-1486.
3. Arseneault L, Cannon M, Poultron, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002, 325 : 1212-1213.
4. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Jul ; 25(1): 1-27.
5. Boyell J, Vans Os J, McKensie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London : ecological study into interactions with environment. *BMJ* 2001 ; 323 : 1336-38.
6. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry*. 1995 Jan;166(1):68-72.
7. Bristol-Meyers Squibb Company and Otsuka America Pharmaceutical Inc. ABILIFY®(aripiprazole) tablets prescribing information [online]. Available from URL :<http://WWW.abilify.com>.
8. Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, et al. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes insubjects with schizophrénia. *Am J Psychiatry* 2002 ;159 : 59-65.
9. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 methoxytyramine and normetanephine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh). 1963;20:140-4.
10. Citrome L, MD, MPH, R.Josiassen, PhD, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J clin pharmacol* 2005 ; 45 :89-93.
11. Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov;148(11):1474-86.

12. Deniker P. Qui a inventé les neuroleptiques. *Confrontations psychiatriques* 1975 ; 13 : 7-17.
13. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res.* 1999 Mar 1;35 Suppl:S75-86.
14. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, et al. Ethnicity, socioeconomic status and psychiatric disorders : a test of the social causation-social selection issue. In : Dohrenwend BP, ed Adversity, stress, and psychopathology. NY :Oxford University Press, 1998 ;285-318.
15. Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 Apr;29(2-3):250-64.
16. Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 1999 Sep;4(5):418-28.
17. Farde L, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;92(3):278-84.
18. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [11C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Mar;47(3):213-9.
19. FRM web site - URL :[http:// www. Frm.org](http://www.Frm.org)
20. Geller JL. An historical perspective on the role of state hospitals viewed from the « revolving door ». *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 :1526-33.
21. Glennon RA. Do classical hallucinogens act as 5-HT2 agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology.* 1990 Oct-Dec;3(5-6):509-17.
22. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001 Sep;158(9):1367-77.
23. Gorwood P, Dubertret C, Hamdani N. Schizophrénie et génétique : concepts et évidence. *Evol. Psychiatr,* 2002 ; 67 : 113-121

24. Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feringold J. Gender and age at onset in schizophrenia : impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 :208-12.
25. Gottesman I., Schields J. schizophrenia and genetics : a twin study vantage point. Gottesman I., Schields J, *Academic Press* , London, 1972.
26. Häfner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta psychiatrica scandinavia*.2000 ; 102 (suppl 407) : 44-48.
27. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):593-624.
28. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997 ; 28 :111-25.
29. Janssen P.A.J, Bobon D.P, Bobon J. chemical and pharmacological classification of neuroleptic drugs. *The Neuroleptics*, Bâle, Karger, 1970.
30. Kahn RS, Siever LJ, Gabriel S, et al. Serotonin function in schizophrenia: effects of meta-chlorophenylpiperazine in schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res*. 1992 Jul;43(1):1-12.
31. Kapsambelis V. Termes psychiatriques d'origine grecque. Paris, Masson, Coll. Médecine et Psychiatrie, 1997.
32. Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry*. 2001 Dec 1;50(11):873-83.
33. Keck MC, McElroy SL. Aripiprazole : a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert opin invest drug*. 2003 ; 12 (4) : 655-662.
34. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH et al. Mental illness in the biological and adoptive faüilies of adopted individuals who have become schizophrenic : a preliminary report based on psychiatric interviews. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc*. 1975 ;63 :147-65.
35. Keeverne EB. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses. *Brain Res Bull*. 1999 Mar 15;48(5):467-73.

36. Koreen AR, Lieberman JA, Alvir J, et al. The behavioral effect of m-chlorophenylpiperazine (mCPP) and methylphenidate in first-episode schizophrenia and normal controls. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Jan;16(1):61-8.
37. Krystal JH, Seibyl JP, Price LH et al. m-Chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenic patients. Evidence implicating serotonergic systems in the positive symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Aug;50(8):624-35.
38. Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*. 1999 Dec;13(4):358-71.
39. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998 Sep;42(3):211-21.
40. Lawrie SM, Abukmeil SS, Brain abnormality in schizophrenia : asystematic and quatitative review of volumetric magnetic resonance imaging study. *Br J psychiatry* 1998 ; 172 :110-20.
41. Leboyer M, Gorwood P. Genetics of affective disorders and schizophrenia . In : Pansepp J (Ed.) *Advances in biological psychiatry*, Vol 1. London : JAI PRESS INC ; 1995. p.27-65.
42. Leucht S, Pitschel-walter G, Abraham D *et al*. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperdone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. *Schizophr Res* 1999 ; 35 : 51-68.
43. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):34-48. Epub 2003 Jun 11.
44. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(4):415-33.
45. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998 Dec 1;44(11):1099-117.

46. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998 Dec 1;44(11):1099-117.
47. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al. The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol psychiatry*.2001 ; 50 : 884-97.
48. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. The pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration (abstract). *Int j neuropsychopharmacol* 2003 ; 3(suppl1) : S123.
49. McGlashan WH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia : review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 63-72.
50. McQuade RD, Burris KD, Jordan S, et al. Aripiprazole : a dopamine-serotonin system stabilizer. *Int j neuropsychopharmacol* 2002 ; 5 suppl.1 : S176.
51. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):106S-115S.
52. Merck, *le manuel*, troisième édition. Edition du centenaire. 1999.
53. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):853-61.
54. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A et al . Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*. 2000 Oct;28(1):53-67.
55. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*. 2003 Dec 4;40(5):881-4.
56. Mueser K, McGurk S. Schizophrenia, seminar. *Lancet*. 2004 ;363 :2063-72.
57. Narr KL, Thompson P, Sharma T, et al. 3D mapping of temporo-limbic regions and lateral ventricles in schizophrenia : sex effects. *Biol psychiatry* 2000 ; 15 : 84-97.
58. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 1997 Feb 13;385(6617):634-6.

59. Package insert. ABILIFY®(aripiprazole). Princeton, NJ : Bristol-Meyers squibb, August 2003
60. Peen J, Dekker J. Admission rates for schizophrenia in the Netherlands : an urban/rural comparison. *Acta Psy Scandinavia* 1997 ; 96 : 301-05.
61. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jan;280(1):73-82.
62. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Res.* 1999 Nov 8;88(2):107-17.
63. PSYCHO-RESSOURCES web site - URL :[http:// www.psychoressources.com](http://www.psychoressources.com)
64. La revue prescrire. Aripiprazole, encore un neuroleptique sans plus. Mars 2005 ; tome 25. N°259 :181-186.
65. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jan;280(1):83-97.
66. Seeman P, Guan HC, Van Tol HH. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature.* 1993 Sep 30;365(6445):441-5.
67. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature.* 1976 Jun 24;261(5562):717-9.
68. Seeman P, Niznik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J.* 1990 Jul;4(10):2737-44.
69. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002 Feb;47(1):27-38.
70. Senon J.I, Sechter D, Richard D. Thérapeutique psychiatrique. Hermann, Editeurs des sciences et des arts. 1995.

71. Susser E, Lin S. schizophrenia after prenatal exposure to the dutch Hunger winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 983-88.
72. Terkelsen KG, Mmenikoff A. Measuring costs of schizophrenia : implications for the post-institutional era in the US. *Pharmacoeconomics* 1995 ;8 :199-222.
73. Thomas HV, Dalman C, David AS et al. obstetric complications and risk of schizophrenia : effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry* 2001 ; 179 : 409-14.
74. Tienari P, Lahti I, Sorri A et al. The finnish adoptive family study of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987 ;21(4) :437-45.
75. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Recassens C, Monnet F, Martinot JL. Of antipsychotic drugs to cortical 5-HT_{2A} receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr;155(4):505-8.
76. Vanelle JM, Ciudin D, Loirat JC. Neuroleptic association in the traitement of schizophrenia. Rationale and practice. *Annales médico psychologiques* . 161 (2003) 458-463.
77. Veen ND, Selten JP, Van Der Tweel I et al. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 501-506.
78. Verdous H, Van Os J, Scham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis ? A follow-up study. *Br J Psychiatry* May 1996 ;168(5) :620-6.
79. Willner P. The dopamine hypothesis of schizophrenia: current status, future prospects. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Nov;12(6):297-308.
80. Winans E. *Am j health syst pharm*. 2003 dec ; vol 60.
81. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, et al. Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*. 1986 Dec 19;234(4783):1558-63. Erratum in: *Science* 1987 Feb 6;235(4789):623.
82. Wright IC, Rabe-hesketh et coll. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 :16-25.

83. Yurgelun-Todd DA, Wateraux CM et al. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenia patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 200-05.

84. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002, **325** : 1199-1201.





Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Alban CACARET

ABILIFY®, aripiprazole :

1^{ER} agoniste partiel dans le traitement de la schizophrénie.

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie - Grenoble - 2007

RESUME :

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la schizophrénie : cette maladie touche un nombre important de personnes dans le monde avec des conséquences socio-économiques et de mortalité désastreuses. L'étude de sa physiopathologie, encore mal connue, ouvre la voie de stratégies thérapeutiques nouvelles.

Par la suite, nous analyserons l'arsenal thérapeutique classique disponible en France.

Enfin, nous nous pencherons sur une nouvelle classe de médicament antipsychotique : les agonistes partiels du système dopamine-sérotonine dont l'efficacité et surtout la tolérance procurent une avancée intéressante dans la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes, et ceci, au travers de la seule molécule mise sur le marché actuellement : ABILIFY®, aripiprazole.

MOTS-CLES :

- Schizophrénie
- Neuroleptiques typiques
- Neuroleptiques atypiques
- Agoniste partiel
- ABILIFY®
- Aripiprazole

JURY :

- **Monsieur le Doyen Pierre DEMENGE**
- **Monsieur le Docteur Emmanuel MOLLARET**
- **Madame le Docteur Claire BUIS**

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Alban CACARET
Commanderie de Peyrassol
RN7
83340 Flassans