

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1993



THESE n° 50 / 1

**INTERET DE LA BROMOCRIPTINE
COMME TRAITEMENT ADJUVANT
DES NEUROLEPTIQUES
DANS LES TROUBLES DELIRANTS**

THESE

POUR LE
**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 1993

par

Guillaume DURELLE

né le 24 Juillet 1963 à Boulogne-Billancourt (92)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEGER Jean-Marie PRESIDENT
Monsieur le Professeur DUMONT Daniel JUGE
Monsieur le Professeur GAROUX Roger JUGE
Monsieur le Professeur HUGON Jacques JUGE
Monsieur le Docteur LOMBERTIE Emile Roger MEMBRE INVITE

Ep 3
Sibil

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1993

THESE n° 150

**INTERET DE LA BROMOCRIPTINE
COMME TRAITEMENT ADJUVANT
DES NEUROLEPTIQUES
DANS LES TROUBLES DELIRANTS**

T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 1993

par

Guillaume DURELLE

né le 24 Juillet 1963 à Boulogne-Billancourt (92)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEGER Jean-Marie **PRESIDENT**
Monsieur le Professeur DUMONT Daniel **JUGE**
Monsieur le Professeur GAROUX Roger **JUGE**
Monsieur le Professeur HUGON Jacques **JUGE**
Monsieur le Docteur LOMBERTIE Emile Roger **MEMBRE INVITE**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

: Monsieur le professeur BONNAUD

ASSESEURS

: Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et gynécologique
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image

PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatogastro-entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-rhino-laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Katell

Pour ton amour.

Qu'il me soit permis ici de t'exprimer tout mon bonheur et ma joie de vivre à ton côté.

A ma Fille, Clémence.

En mémoire de mon Père.

A ma Mère.

A mes Soeurs, à mon Frère.

A ma Famille, à la mémoire de mon Grand-Père, à ma Grand-Mère.

A mes Beaux Parents

A Anne et Christophe

Pour leur aide avec toute mon amitié.

A mes amis.

*A notre Maître Monsieur Jean-Marie LEGER
Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de Service.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury.

Notre formation vous doit beaucoup.

Les mois passés dans votre service nous ont permis d'apprécier votre sens clinique, votre dynamisme et vos grandes qualités humaines.

Nous admirons vos efforts pour défendre la psychiatrie, le développement de la psycho-gériatrie et le rayonnement de votre service.

Nous vous remercions avec gratitude pour votre confiance et l'appui que vous nous avez toujours apportés.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde admiration.

*A notre Maître Monsieur Roger GAROUX
Professeur des Universités de Pédopsychiatrie
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de Service.*

Nous sommes très heureux que vous ayez accepté de juger de ce travail.

Nous avons pu bénéficier au cours de notre internat de votre remarquable enseignement de pédopsychiatrie qui nous a beaucoup aidé dans l'apprentissage de notre métier.

Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

*A notre Juge Monsieur Daniel DUMONT
Professeur des Universités de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux.*

*Nous sommes très heureux que vous ayez accepté si
chaleureusement de juger de ce travail.*

*Nous vous remercions vivement de la confiance que vous nous
témoignez.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre
respect.*

*A notre Juge Monsieur Jacques HUGON
Professeur des Universités d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique.*

*Nous sommes très heureux et fiers que vous ayez accepté de juger
de ce travail.*

*Nous vous remercions vivement de la confiance que vous nous
témoignez.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre gratitude et de notre
respect.*

A Monsieur le Docteur Emile Roger LOMBERTIE.

Il nous a proposé ce sujet de travail.

Nous avons pu apprécier au cours de notre internat ses qualités humaines, ses connaissances et son enthousiasme.

Qu'il nous soit permis de vous remercier, et de vous exprimer notre attachement et notre amitié.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance et notre attachement à tous les médecins qui ont pris de leur temps pour nous enseigner leur métier.

Nous tenons à remercier les laboratoires SANDOZ pour l'aide qu'ils nous ont apportés.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1

MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES.

1.- Effets biochimiques sur le système dopaminergique.

1.1.- *Affinité pour les différents récepteurs.*

1.1.1.- Récepteurs D1 et D5.

1.1.2.- Récepteurs D2.

1.1.3.- Récepteurs D3.

1.1.4.- Récepteurs D4.

1.2.- *Action des neuroleptiques sur le système dopaminergique.*

1.2.1.- Activité inhibitrice ou activatrice?

1.2.2.- Modulation de la sensibilité des récepteurs.

1.2.3.- Affinité pour les divers systèmes dopaminergiques.

2- Effets biochimiques sur les autres systèmes.

2.1.- *Acétylcholine.*2.2.- *Noradrénaline.*2.3.- *Sérotonine.*2.4.- *Histamine.*2.5.- *Acide-gamma-amino-butyrique.*2.6.- *Peptides.*

CHAPITRE 2

EFFETS NEUROLOGIQUES INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES.

1.- Neuroleptiques et épilepsie.

2.- Effets extra-pyramidaux.

2.1.- *Epidémiologie.*

2.2.- *Manifestations cliniques.*

2.2.1.- Les manifestations précoces.

2.2.2.- Le parkinsonisme et l'akathisie.

2.2.3.- Les troubles moteurs tardifs.

2.3.- *Etiopathogénie des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques et leurs traitements.*

2.3.1.- Les manifestations précoces.

2.3.2.- Le parkinsonisme et l'akathisie.

2.3.3.- Les dyskinésies tardives.

CHAPITRE 3

EFFETS NEURO-ENDOCRINIENS INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES.

1.- Prolactine et neuroleptiques.

1.1.- *Physiologie de la prolactine humaine.*

1.1.1.- Généralités.

1.1.2.- Modulateurs de la sécrétion de prolactine.

1.1.2.1.- Facteurs inhibiteurs.

1.1.2.2.- Facteurs stimulateurs.

1.1.2.3.- Facteurs pharmacologiques modulant la sécrétion de prolactine.

1.2.- *Effets des neuroleptiques sur la sécrétion de prolactine.*

1.3.- *Conséquences des hyperprolactinémies induites par les neuroleptiques.*

1.3.1.- Troubles du cycle menstruel et syndrome aménorrhée-galactorrhée.

1.3.2.- Troubles sexuels.

1.3.3.- Hyperprolactinémie et cancer du sein.

2.- Incidence des neuroleptiques sur les autres hormones hypophysaires.

2.1. *Hormone de croissance.*

2.2. *Téostostérone, FSH, LH.*

CHAPITRE 4

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE EN PSYCHIATRIE.

1.- Bromocriptine.

1.1.- *Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action.*

1.2.- *Pharmacocinétique.*

1.3.- *Incidents et accidents.*

1.3.1.- Troubles psychiques.

1.3.2.- Effets secondaires non psychiques.

2.- Indication de la bromocriptine en psychiatrie.

2.1.- *Hyperprolactinémie galactorrhée-aménorrhée.*

2.2.- *Effets indésirables neurologiques des neuroleptiques.*

2.2.1.- Syndromes extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques.

2.2.2.- Dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques.

2.3.- *Schizophrénie.*

2.3.1.- Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

2.3.2.- Utilisation de la bromocriptine dans le traitement de la schizophrénie.

CHAPITRE 4

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE DANS LES TROUBLES DELIRANTS: RESULTATS PERSONNELS.

- 1.- Généralités.
- 2.- Evaluation rétrospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants.
- 3.- Evaluation prospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants.
 - 3.1.- *Protocole de l'étude.*
 - 3.1.1.- But de l'étude.
 - 3.3.2.- Méthode de surveillance.
 - 3.3.3.- Patients et traitements.
 - 3.2.- *Résultats.*
 - 3.2.1.- Evolution des troubles extra-pyramidaux.
 - 3.2.2.- Evolution des troubles neuro-endocriniens.
 - 3.3.3.- Evolution des scores de la PANSS.
 - 3.3.- *Discussion.*
 - 3.3.1.- Manifestations neurologiques indésirables.
 - 3.3.2.- Troubles neuro-endocriniens.
 - 3.3.3.- Manifestations psychiatriques.
 - 3.3.3.1.- Evolutions des troubles schizophréniques chez les patients traités au cours d'un épisode aigu.
 - 3.3.3.2.- Evolution des troubles schizophréniques chez les patients stabilisés.
 - 3.3.4.- Tolérance clinique autre que psychique.
 - 3.4.- *Perspectives thérapeutiques.*
 - 3.4.1.- Bromocriptine comme correcteur des effets indésirables des neuroleptiques.
 - 3.4.2.- Bromocriptine comme traitement adjuvant des psychoses.

CONCLUSION.

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'efficacité de la chlorpromazine sur l'agitation et les manifestations psychotiques aiguës, les neuroleptiques se sont imposés comme un moyen thérapeutique indispensable des états psychotiques et plus particulièrement schizophréniques. Cependant, leurs actions se heurtent à certaines limites.

La première tient au caractère évolutif de la schizophrénie et la cure neuroleptique ne peut prétendre apporter au malade une restitution clinique "ad integrum". La deuxième tient à la nature du médicament résumée ainsi par Delay et Deniker: "neuroleptique: traitement suspensif, mais pas curatif de la psychose". Les autres causes tiennent à des facteurs cliniques.

En effet, l'hétérogénéité des réponses, notamment leur faible efficacité sur les signes déficitaires de la schizophrénie, et la fréquence des effets secondaires qu'ils induisent en limitent leurs utilisations. Les bénéfices thérapeutiques obtenus sont souvent contre-balancés par ces effets secondaires ce qui amène alors le patient à réduire ou à interrompre son traitement, conduisant ainsi à de multiples rechutes.

La bromocriptine, par son action variable suivant les posologies utilisées sur les récepteurs prè et postsynaptiques dopaminergiques, a été proposée dans les traitements de différentes affections psychiatriques, ainsi que dans les traitements des manifestations secondaires neurologiques, neuro-endocriniennes et du syndrome malin des neuroleptiques.

Nous rapportons dans ce travail notre expérience de ce traitement dans les effets adverses neurologiques et neuro-endocriniens induits par les neuroleptiques et des modifications de la symptomatologie des troubles psychiatriques que nous avons alors observés.

Avant la présentation de nos résultats, nous proposons de faire un rappel des principaux mécanismes d'action des neuroleptiques.

CHAPITRE 1

MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES

1- Effets biochimiques sur le système dopaminergique

C'est en 1963, que CARLSSON et LINDQVIST avancèrent l'hypothèse du blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques par les neuroleptiques.

1.1.-*Affinité pour les différents récepteurs* (tableau 1).

1.1.1.- Récepteurs D1 et D5.

Couplés positivement à l'adénylcyclase membranaire, leurs stimulations accroissent l'activité catalytique de l'enzyme et donc la synthèse de l'AMPc.

Les récepteurs D1 présentent une faible affinité (micromolaire) pour les agonistes et les antagonistes dopaminergiques. Ils sont post-synaptiques et sont présents, avec une forte densité au niveau du striatum, des tubercules olfactifs et du noyau amidaloïde médian (COSTENTIN 1987, SCHWARTZ 1992). La fluphénazine, la chlorpromazine, l'halopéridol et la clozapine sont les neuroleptiques qui possèdent la plus forte affinité pour les récepteurs D1, les benzamides sont, quant à elles, inactives. (MELTZER 1991, PETIT 1990).

TABLEAU 1

Pharmacologie des récepteurs dopaminergiques

d'après Sokoloff et al (1990) et Niznik et al (1992).

	D1	D5	D2	D3	D4
Agonistes valeur des (Ki) nM	SKF-38393 (150) dopamine (2000)	SKF-38393 (100) dopamine (250)	bromocriptine (5) pergolide (20) dopamine (2000)	pergolide (2) bromocriptine (7) dopamine (30)	apomorphine (4) quinpirole (50) dopamine (450)
Antagonistes valeur des (Ki) nM	SCH-23390 (0,3)* fluphénazine (21) halopéridol (30) clozapine (140) sulpiride (40000)	SCH-23390 (0,3)* fluphénazine (14) halopéridol (40) clozapine (70) sulpiride (80000)	halopéridol (0,6)* thiopropérazine(0,5) sulpiride (10) pimozide (10) clozapine (70)	UH 232 (10)* amisulpride (4) Halopéridol (8) sulpiride (20) clozapine (500)	clozapine (9)* haloperidol (5) pimozide (40) thiopropérazine(50) sulpiride (50)
Localisation	striatum tubercules olfactifs parathyroïde	cortex hippocampe	striatum substance noire hypophyse	tubercules olfactifs hypothalamus	cortex frontal amygdale hypophyse
Identité moléculaire	prot. de 446 aa	prot. de 477 aa	prot. de 415 aa(D2B) prot. de 444 aa(D2A)	prot. de 446 aa	prot. de 446 aa (387 à 467 aa)**
Adénylcyclase	stimule	stimule	inhibe***	?	inhibe

* Antagonistes caractéristiques

** Plusieurs variants du récepteur D4 ont été identifiés dans la population générale.

*** Le récepteur D2 peut être couplé à l'adénylcyclase, mais aussi à un canal potassique et au système du phosphatidilinositol.

Récemment mis en évidence par SUNAHARA (1991), le récepteur D5 s'apparenterait par ses caractéristiques pharmacologiques au récepteur D1. Il se différencie néanmoins de ce dernier par une plus forte affinité pour la dopamine (dix fois supérieure au récepteur D1) ainsi que par une localisation prépondérante au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe.

1.1.2.- Récepteurs D2.

Il existe sous deux isoformes, le D2_A et le D2_B (GIROS 1989), pouvant expliquer les variations observées dans leurs systèmes de couplage à l'effecteur.

Certains sont couplés négativement à l'adénylcyclase conduisant, lorsqu'ils sont stimulés, à l'inhibition de l'activité enzymatique et ainsi à la baisse de la synthèse d'AMPC. Cet antagonisme par rapport au mécanisme d'action du récepteur D1 pourrait être, selon COSTENTIN (1991), à la base d'un mécanisme de régulation entre les deux types de récepteurs.

D'autres récepteurs D2 sont indépendants d'une activité adénylate cyclase. Certains pouvant être couplés à un canal potassique, ou au système du phosphatidilinositol (NIZNIK 1992).

Ils sont caractérisés par une forte affinité pour les antagonistes dopaminergiques (nanomolaire). L'affinité des neuroleptiques vis à vis des ces récepteurs est variable en fonction du dérivé utilisé. Les benzamides ainsi que les butyrophénones présenteraient une forte affinité, alors que la clozapine aurait une affinité plus faible et sensiblement équivalente pour les récepteurs D1 et D2 (FARDE 1989, PETIT 1990).

Les récepteurs D2 sont présents dans la majorité des tissus innervés par la dopamine. Ils existent à une forte densité au niveau du striatum et de la substance noire, expliquant leurs implications dans les manifestations motrices secondaires des neuroleptiques. Ils sont pré et post-synaptiques, sauf au niveau de l'hypophyse où ils sont uniquement post-synaptiques.

1.1.3- Récepteurs D3.

Caractérisé par SOKOLOFF et GIROS en 1990, le récepteur D3 se distingue du récepteur D2 par sa localisation préférentielle au niveau du système limbique, sa faible densité au niveau du striatum et son absence au niveau de l'hypophyse. Il semble être également indépendant d'une activité adénylate cyclase.

Il existerait aussi bien au niveau post-synaptique que présynaptique, où il jouerait le rôle d'auto-récepteur.

Il présente une haute affinité pour les agonistes et antagonistes dopaminergiques (nanomolaire), avec une affinité légèrement supérieure pour les récepteurs D2 (10 à 20 fois) que D3 pour les neuroleptiques classiques. Les benzamides, auraient, quant à eux, une activité équivalente sur les deux types de récepteurs.

1.1.4.- Récepteurs D4.

Mis en évidence par VAN TOL (1991), il se différencie des précédents par une haute affinité pour la clozapine, alors que la majorité des agonistes et antagonistes dopaminergiques présentent une activité similaire ou plus faible pour le récepteur D4 que D2 et D3.

Comme pour le récepteur D3, il existe surtout au niveau du système limbique et du cortex frontal, alors qu'il semble plus rare au niveau du striatum et de la substance noire, il est également présent au niveau de l'hypophyse (SOKOLOFF 1993).

Il existerait dans la population humaine plusieurs variants de ce récepteur qui ne présenteraient pas tous les mêmes propriétés pharmacologiques pour les agonistes et les antagonistes dopaminergiques (VAN TOL 1992). Ce polymorphisme pouvant alors expliquer les différences de sensibilité interindividuelles rencontrées lors des traitements neuroleptiques.

L'affinité importante de la clozapine pour le récepteur D4 serait à la base de l'efficacité clinique de ce produit chez les patients schizophrènes résistant aux neuroleptiques classiques. De même, la rareté des effets neurologiques indésirables observés sous clozapine s'expliquerait par la faible densité de ce récepteur au niveau du système nigro-strié (VON TOL 1991, NIZNIK 1992).

1.2.- Action des neuroleptiques sur le système dopaminergique.

1.2.1.- Activité inhibitrice ou activatrice?

Certains neuroleptiques, comme le pimozide ou le sulpiride, ont la propriété, à faible dose, de potentialiser l'hypermotilité induite par de forte dose d'apomorphine alors qu'ils l'antagonisent lorsqu'ils sont utilisés à plus fortes posologies.

Pour PUECH (1978), ce phénomène dépendrait de l'aptitude de ces neuroleptiques à bloquer avec, une affinité supérieure, les récepteurs

présynaptiques dopaminergiques. En effet, à faible dose, ils bloqueraient essentiellement les auto-récepteurs favorisant alors la transmission dopaminergique, expliquant l'effet désinhibiteur du sulpiride. A forte dose, ils induiraient également le blocage des récepteurs post-synaptiques, (d'où hypoactivité dopaminergique) responsable de l'effet réducteur des neuroleptiques.

Ce modèle ne semble plus suffisant actuellement pour expliquer l'action des neuroleptiques. Pour DAVIS (1991), les multiples récepteurs dopaminergiques indentifiés représentent autant de cibles potentielles pour l'action des ces médicaments.

Les études par tomographie d'émission de positrons ne retrouvent pas de différence significative, en ce qui concerne le pourcentage d'occupation des récepteurs D2, entre les patients répondeurs et non répondeurs aux traitements neuroleptiques (WOLKIN 1989, MARTINOT 1990). Ces résultats suggérant que l'occupation des récepteurs D2 serait une condition nécessaire, mais sans doute insuffisante, pour rendre compte de l'effet antipsychotique des neuroleptiques.

La découverte des récepteurs D3 et D4, l'affinité particulière qu'ils présentent pour certaines molécules (benzamides pour les D3 et clozapine pour les D4), ainsi que leurs répartitions différentes au niveau du cerveau par rapport à D2, expliqueraient en partie l'effet antipsychotique de ces neuroleptiques, et leurs moindres effets neurologiques indésirables.

Le rôle et les fonctions sous tendus par le récepteur D1 ont longtemps été méconnus. La stimulation des récepteurs D1 et D2 conduit soit à des phénomènes de synergie, d'indifférence, ou d'antagonisme fonctionnel (COSTENTIN 1991). L'importante affinité de la clozapine pour le récepteur D1 par rapport à D2 rendrait

compte pour FARDE (1989) de son efficacité dans les schizophrénies résistantes. Ainsi, le blocage isolé des seuls récepteurs D2 aboutirait à un certain effet, mais le blocage simultané des deux récepteurs réaliserait alors l'extinction complète du signal dopaminergique.

1.2.2.- Modulation de la sensibilité des récepteurs.

L'hypersensibilité représente un processus physiologique permettant d'ajuster la sensibilité du neurone post-synaptique à l'activité du neurone présynaptique. Ce mécanisme s'observe non seulement après dénervation, soit expérimentale par le 6-OH-dopamine, soit par dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson, mais également après désuétude liée au blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques.

Cette hypersensibilité de "désuétude" secondaire au traitement neuroleptique au long cours a été bien mise en évidence au niveau du système nigro-striatal (MURUGAIAH 1982, RECHES 1983, RUPNIAK 1983). Elle correspond à une augmentation du nombre de récepteurs et concernerait aussi bien les récepteurs D2 présynaptiques que post-synaptiques.

Des hypersensibilités dopaminergiques de désuétude, ont également été décrites, à la suite d'un traitement prolongé par halopéridol, au niveau du système mésolimbique et cortical (RUPNIAK 1983, MAC LENNAN 1988)

Tous les neuroleptiques ne semblent pas induire le même phénomène. L'administration prolongée de sulpiride ou de clozapine ne provoquerait pas d'hypersensibilité des récepteurs D2 striataux, mais serait à l'origine, à la différence

de l'halopéridol, d'une hyperactivité des récepteurs D1. Cela pourrait expliquer la faible incidence des dyskinésies tardives induites par ces neuroleptiques.

Un phénomène d'hyposensibilité lors de l'utilisation prolongée de certains neuroleptiques appartenant à la classe des diphényl-butyl-pipéridines a également été décrit par TECOTT (1986). Cet auteur montre qu'un traitement prolongé par pimozide engendre une diminution de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum.

1.2.3.- Affinité pour les divers systèmes dopaminergiques.

Plusieurs voies dopaminergiques cérébrales ont pu être individualisées par BJÖRKLUND (1984). Cet auteur distingue, entre autre, au niveau des voies méso-télencéphaliques: le système nigro-striatal, méso-limbique et méso-cortical.

Les corps cellulaires des neurones du système nigro-striatal sont issus du groupe A₉ correspondant à la partie compacte de la substance noire (substantia nigra et locus niger), et se projettent vers le néostriatum (noyau caudé et putamen).

Le système méso-limbique prend son origine au niveau de l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale (groupe A₁₀) et dans la partie médiane de la substance noire. Leurs terminaisons se distribuent au noyau accumbens, au tubercule olfactif et au noyau interstitiel de la strie terminale (DOLLFUS 1989).

Les corps cellulaires du système méso-cortical sont, pour l'essentiels localisés dans l'aire tegmentale ventrale (groupe A₁₀) et se projettent au niveau du cortex préfrontal, du septum latéral et du bulbe olfactif (SWANSON 1982, BANNON 1983).

L'action des neuroleptiques sur ces différents systèmes dopaminergiques neuronaux n'est pas équivalente. CHIODO (1983) a montré que l'administration aiguë de neuroleptiques (typiques ou atypiques) produit une augmentation de l'activité électrique basale des groupes cellulaires A₉ et A₁₀. En cas d'administration chronique, cet auteur constate une diminution de l'activité électrique du groupe A₁₀ et un effet dissocié au niveau de la substance noire (groupe A₉) en fonction des neuroleptiques typiques et atypiques.

L'halopéridol et la chlorpromazine provoquent une diminution de l'activité du groupe A₉, alors que le sulpiride ou la clozapine ne modifient pas, en cas d'administration prolongée, l'activité électrique enregistré au niveau de la substance noire.

A la lumière de ces résultats, DAVIS (1991) et WHITE (1984), proposent que le blocage du groupe A₉ par les neuroleptiques soit responsable de la survenue des manifestations extra-pyramidales et celui du groupe A₁₀ de l'effet antipsychotique.

2- Effets biochimiques sur les autres systèmes

2.1.- *Acétylcholine.*

Les neuroleptiques peuvent agir sur le système cholinergique, soit directement sur les récepteurs muscariniques centraux et périphériques, soit par l'intermédiaire de la dopamine qui maintient un tonus inhibiteur sur les neurones à acétylcholine du striatum.

La clozapine et la thioridazine sont les produits qui présentent la plus forte activité anti-muscarinique, alors que la molindone et l'halopéridol sont pratiquement inactifs (RICHELSON 1984).

Les effets biochimiques des neuroleptiques sur les récepteurs muscariniques et l'articulation neuronale dopamine-acétylcholine des différentes structures cérébrales sont à la base de la plupart des effets indésirables neurologiques observés sous traitement.

La levée de l'inhibition dopaminergique sur l'interneurone cholinergique secondaire à l'administration de neuroleptique, entraîne un déséquilibre de la balance DA/ACH striatale. Ce déséquilibre peut néanmoins être partiellement compensé par l'effet antimuscarinique puissant de certains neuroleptiques comme la clozapine et la thioridazine (SYNDER 1974).

2.2.- Noradrénaline.

Les effets des neuroleptiques sur le métabolisme de la noradrénaline varient selon la molécule et les doses utilisées (PETERSEN 1981). Néanmoins, l'ensemble des données recueillies chez l'animal plaide en faveur d'une augmentation de la vitesse de renouvellement de la noradrénaline cérébrale sous neuroleptiques. Cette activation s'expliquerait par le blocage des récepteurs α -adrénergiques.

2.3.- Sérotonine.

L'action des neuroleptiques sur ce système peut se faire, soit de façon directe par effet sur les récepteurs de la sérotonine, soit de façon indirecte par une

interférence dans les relations physiologiques qui unissent système sérotoninergique et dopaminergique.

Les neuroleptiques, hormis les benzamides, s'avèrent être de puissants antagonistes des récepteurs 5HT₂. La chlorpromazine, la clozapine et le pipampérone présentent même une affinité pour ce récepteur supérieure à celle du récepteur D2 dopaminergique (PETIT 1990).

L'intérêt en thérapeutique d'un effet des neuroleptiques sur le système sérotoninergique est controversé (MELTZER 1991). Il semble néanmoins que le blocage des récepteurs 5HT₂ puisse être un moyen de corriger, chez l'homme, certains des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et peut être aussi de permettre une action sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (NIEMEGEERS 1990).

2.4.- *Histamine.*

Chez l'homme, les neuroleptiques peuvent antagoniser avec une grande facilité les récepteurs H₁, et ceci avec une intensité souvent supérieure à celle des antihistaminiques classiques.

Ces interactions neuroleptique-histamine, seraient à la base de nombreux effets observés en clinique: sédation, somnolence, prise de poids, potentialisation des produits sédatifs du système nerveux central. Les neuroleptiques possédant la plus forte affinité pour les récepteurs H₁ sont: la clozapine, la loxapine, la perphénazine, la chlorpromazine et la thioridazine.

2.5.- *Acide-gamma-amino-butyrique.*

Le GABA est le neuromédiateur le plus répandu dans le cerveau. Il joue probablement un rôle important, comme médiateur et comme régulateur, sur les fonctions dopaminergiques striatales et limbiques. Ce rôle laisse supposer que le GABA puisse être impliqué dans la pathogénie de la schizophrénie, ainsi que dans certaines manifestations secondaires des neuroleptiques, comme les dyskinésies tardives.

Un traitement chronique par halopéridol ou chlorpromazine, en bloquant les récepteurs dopaminergiques, entraîne dans un premier temps une diminution de l'activité GABAergique, ce qui secondairement, aurait pour conséquence d'augmenter le nombre de sites récepteurs au GABA dans la substance noire (PETIT 1990). Ce phénomène ne semble pas se produire lors d'un traitement par clozapine, ce qui pourrait permettre d'expliquer en partie la bonne tolérance neurologique à long terme de ce produit.

2.6.- *Peptides.*

Les neuroleptiques semblent le plus fréquemment entraîner une augmentation du taux des neuropeptides aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Actuellement, il est impossible de déterminer le rôle éventuel en thérapeutique de ces modifications observées sous traitement.

CHAPITRE 2

EFFETS NEUROLOGIQUES INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES

Les neuroleptiques sont à l'origine de nombreux effets secondaires, dont certains sont liés à l'effet thérapeutique recherché. Ils peuvent être d'ordre psychique et cognitif, neurologiques, neuro-endocriniens, métaboliques et neurovégétatifs. Des manifestations toxiques, notamment hépatiques et hématologiques, peuvent également se rencontrer et constituer, avec le syndrome malin, des manifestations secondaires potentiellement létales.

1- Neuroleptiques et épilepsie

La plupart des neuroleptiques abaissent le seuil épileptogène chez l'animal et peuvent provoquer des épisodes comitiaux chez des sujets traités. La fréquence de ces accidents varie selon les auteurs de 0,2 à 2% (COSTENTIN 1987).

Le risque semble plus important lorsque la concentration du neuroleptique est ascendante ou descendante, et lors de l'utilisation de posologies élevées. La fréquence peut atteindre 10% chez des patients recevant des doses de chlorpromazine supérieur à 1g. par jour (WOLF 1990).

Parmi les modifications électroencéphalographiques observées sous traitement, certaines semblent communes à la plupart des produits:

- augmentation des ondes lentes;

- ralentissement du rythme α ;
- augmentation de la synchronisation et de l'amplitude.

D'autres modifications seraient plus spécifiques d'une famille donnée, comme la diminution du rythme β pour les butyrophénones.

2- Effets extra-pyramidaux

2.1.- *Epidémiologie.*

La fréquence et la distribution des manifestations extra-pyramidales ont évolué avec le temps. AYD (1983) a comparé la fréquence de survenue de cette pathologie au cours de deux périodes d'observations: de 1955 à 1961 et de 1961 à 1981. La première période étudiait la fréquence d'apparition des manifestations d'hyperkinésie précoce, de parkinsonisme et d'akathisie sur une population de 4000 patients, et la seconde, sur une population de 5000 patients. Cet auteur constate une augmentation de la fréquence des effets extra-pyramidaux induits, qui passe de 40% lors de la première période à plus de 61% pour la deuxième.

En 1981, AYD observe la répartition suivante: hyperkinésie précoce 11,9%, parkinsonisme 13,2%, akathisie 36,8%. Si l'incidence du parkinsonisme reste à peu près constante, l'akathisie serait en augmentation (21% à 36%). Ceci peut s'expliquer par l'apparition de nouvelles molécules qui engendrent plus volontiers des hyperkinésies que les neuroleptiques plus anciens.

Mc CREADIE (1992), étudiant la population de patients schizophrènes vivant à Nithsdale (sud ouest de l'Ecosse), observe en 1991 la présence de mouvements anormaux chez 56% d'entre eux. Sur les 165 patients schizophrènes de la communauté, 146 ont pu être examinés à la recherche d'une akathisie, d'un

parkinsonisme et de dyskinésies tardives. Aucun trouble n'a été retrouvé chez 44% des patients, 36% présentaient un trouble et 20% plus d'un. Parmi les patients présentant des manifestations extrapyramidales, 18% avait une akathisie, 27% un parkinsonisme et 29% des dyskinésies tardives. En 1982, sur la même population, Mc CREADIE (1982) observait une prévalence pour le parkinsonisme et les dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques de 31%.

La fréquence des dyskinésies tardives est plus diversement évaluée et varie selon les auteurs de 0,5 à plus de 50% (COSTENTIN 1987). La grande variabilité de ces résultats s'explique par l'existence de nombreux facteurs pouvant influencer la prévalence de ces manifestations, comme l'âge, le sexe, l'importance et la durée des traitements et les critères diagnostiques. Elle peut néanmoins être estimée à 15 et 20% pour les dyskinésies tardives, et à 5% pour les dyskinésies spontanées, alors que l'incidence annuelle serait proche de 3% (BOURGEOIS 1987, CASEY 1990).

Le sexe et l'âge apparaissent comme deux facteurs de risque importants. Le parkinsonisme, l'akathisie et les dyskinésies tardives se rencontrent plus fréquemment chez la femme, tandis que les hyperkinésies précoces seraient deux fois plus fréquentes chez l'homme (AYD 1983, KANE 1988).

En ce qui concerne l'âge, les hyperkinésies précoces touchent principalement les sujets jeunes, alors que le parkinsonisme et l'akathisie voient leurs fréquences augmenter avec l'âge (AYD 1983, ADDONIZIO 1988). Le même phénomène s'observe pour les dyskinésies tardives dont la fréquence est estimée à 10% des patients traités de moins de 40 ans, alors qu'elles touchent approximativement 50% des patients de plus de 60 ans (CASEY 1990 KANE 1988).

L'importance de ces chiffres permet de rappeler que les manifestations extrapyramidales représentent l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré sous traitement neuroleptique. Plus de 50% des patients présenteront, à un moment ou à un autre, une ou plusieurs manifestations extrapyramidales dont certaines pouvant être irréversibles et invalidantes (d'après BOURGEOIS (1987), près d'un psychotique sur 5 recevant des neuroleptiques au long court risque de développer des dyskinésies tardives).

2.2.- *Manifestations cliniques.*

La symptomatologie extra-pyramidale induite par les neuroleptiques peut être classée, suivant la chronologie d'apparition des différents symptômes, en trois stades (PETIT 1979):

2.2.1.- Les syndromes précoces.

Ils apparaissent au cours des 24 ou 48 premières heures du traitement. Ils sont caractérisés par la survenue brutale de dystonies aiguës réalisant un tableau clinique souvent spectaculaire, éprouvant pour le patient et son entourage.

Ces dystonies consistent en des contractures musculaires prolongées, pouvant affecter n'importe quelle partie du corps, mais le plus souvent la zone bucco-linguo-oculo-faciale. A ce niveau les contractures peuvent toucher les muscles péribuccaux, se traduisant par un trismus ou par une ouverture irréductible de la bouche avec protrusion de la langue, et les muscles périorbitaires à l'origine d'un blépharospasme ou de crises oculogyres avec hyperextension de la tête et plafonnement du regard. Une hypersalivation, des troubles respiratoires et de la déglutition peuvent également se produire. Au niveau du tronc, des contorsions

diverses sont possibles: torticolis, rétrocolis ou antérocolis spasmodiques, hyperextension des membres, tortipelvis, opistotonos.

Ces manifestations gestuelles peuvent parfois être suspendues par la suggestion. Elles s'observent avec tous les neuroleptiques, mais surtout avec les phénothiazines pipérazinées et fluorées, ainsi que les butyrophénones. Elles surviennent lors de l'utilisation de posologies moyennes ou fortes, mais également lors de l'utilisation de très faibles doses. Ces deux situations distinctes obéissent probablement à un déterminisme neuro-physiologique différent.

Une akinésie ou une akathisie initiale précoce, souvent accompagnée d'une légère hypertonie, peut se rencontrer lors de l'utilisation de phénothiazine. Cette symptomatologie est le plus souvent transitoire.

2.2.2.- Le parkinsonisme et l'akathisie.

Ces syndromes surviennent plus tardivement, au cours des premières semaines du traitement. Le parkinsonisme associe diversement les signes cardinaux de la maladie de Parkinson: akinésie, hypertonie et tremblement.

L'akinésie est d'intensité variable, souvent réduite à une difficulté dans l'initiation du mouvement, à un ralentissement moteur et à une pauvreté expressive de la mimique. Fréquemment le malade ne s'en plaint pas et elle doit être recherchée systématiquement.

L'hypertonie, de nature plastique, est le plus souvent généralisée. L'atteinte des réflexes de posture, souvent moins grave que dans la maladie de Parkinson, peut être à l'origine de chutes, notamment chez les personnes âgées.

Le tremblement, à la différence de la maladie de Parkinson, est mixte, associant un tremblement d'action de fréquence élevée (8 à 12 cycles par seconde) et un tremblement de repos plus typique (4 à 8 cycles par seconde). Souvent invalidant, il est à l'origine de nombreuses doléances.

L'akathisie est la manifestation extrapyramidale la plus fréquemment rencontrée actuellement. Elle se caractérise par la difficulté de rester quelque temps dans une même position. Un sentiment d'inconfort avec impatience motrice en représente une forme mineure, alors que la tasinésie avec impossibilité de rester en place en est la forme extrême.

2.2.3.- Les troubles moteurs tardifs.

Ils sont essentiellement représentés par les dyskinésies tardives, mais aussi par d'autres manifestations comme les dystonies et les akathisies tardives et le syndrome du lapin.

Les dyskinésies tardives sont caractérisées par la survenue de mouvements involontaires, répétitifs et sans but. Le diagnostic doit répondre, selon SCHOLLER (1982), à trois critères:

1. neuroleptisation depuis au moins 3 mois;
2. présence d'au moins un mouvement anormal d'intensité moyenne ou d'au moins deux mouvements d'intensité légère;
3. absence d'autres causes pouvant expliquer l'existence de mouvements anormaux.

Au niveau oro-facial, les mouvements dyskinétiques peuvent affecter la musculature du visage, de la bouche, de la langue et des maxillaires. VILLENEUVE (1988) distingue:

- un syndrome bucco-lingual caractérisé par des mouvements lents d'enroulement de la langue contre la face interne des joues alternant avec sa protrusion;
- un syndrome bucco-linguo-masticatoire avec mouvement de mastication de succion et de claquement de langue;
- un syndrome choréo-athétosique d'intensité variable affectant les membres et le tronc.

Ces mouvements dyskinétiques peuvent toucher certains segments de la musculature digestive et respiratoire, à l'origine de dysphagie et d'irrégularité du rythme respiratoire avec tachypnée.

Le mode de survenue est insidieux, les dyskinésies se démasquant souvent lors d'une diminution ou à l'arrêt du traitement neuroleptique. Leur évolution dans le temps est également variable. Certaines ne sont pas irréversibles, et les possibilités de rémission ou d'amélioration importante peuvent dépasser 50% des cas, particulièrement chez les jeunes patients dont le traitement neuroleptique a été réduit ou interrompu.

Les autres troubles moteurs tardifs sont de fréquence plus rare. Les dystonies tardives, dont la prévalence est estimée par YASSA (1986) à 2%, peuvent être focales, segmentaires ou généralisées, affectant alors le tronc et les membres. Elles peuvent, comme pour l'akathisie, apparaître ou persister plusieurs mois après l'arrêt des neuroleptiques. Mais il n'est pas certain que ces deux symptômes tardifs représentent

une identité distincte sur le plan étiopathogénique par rapport aux dyskinésies tardives (CASEY 1990, DUFRESNE 1988).

Le syndrome du lapin semble pouvoir être distingué des autres syndromes tardifs. Il se caractérise par un tremblement fin et rapide des lèvres et de la musculature périorale avec une fréquence de 5 à 5,5 cycles par seconde. Il persiste durant le stade 1 du sommeil, contrairement aux dyskinésies orales tardives, et se trouve sensible à l'action des antiparkinsoniens (VILLENEUVE 1988).

2.3.- Etiopatogénie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et leurs traitements.

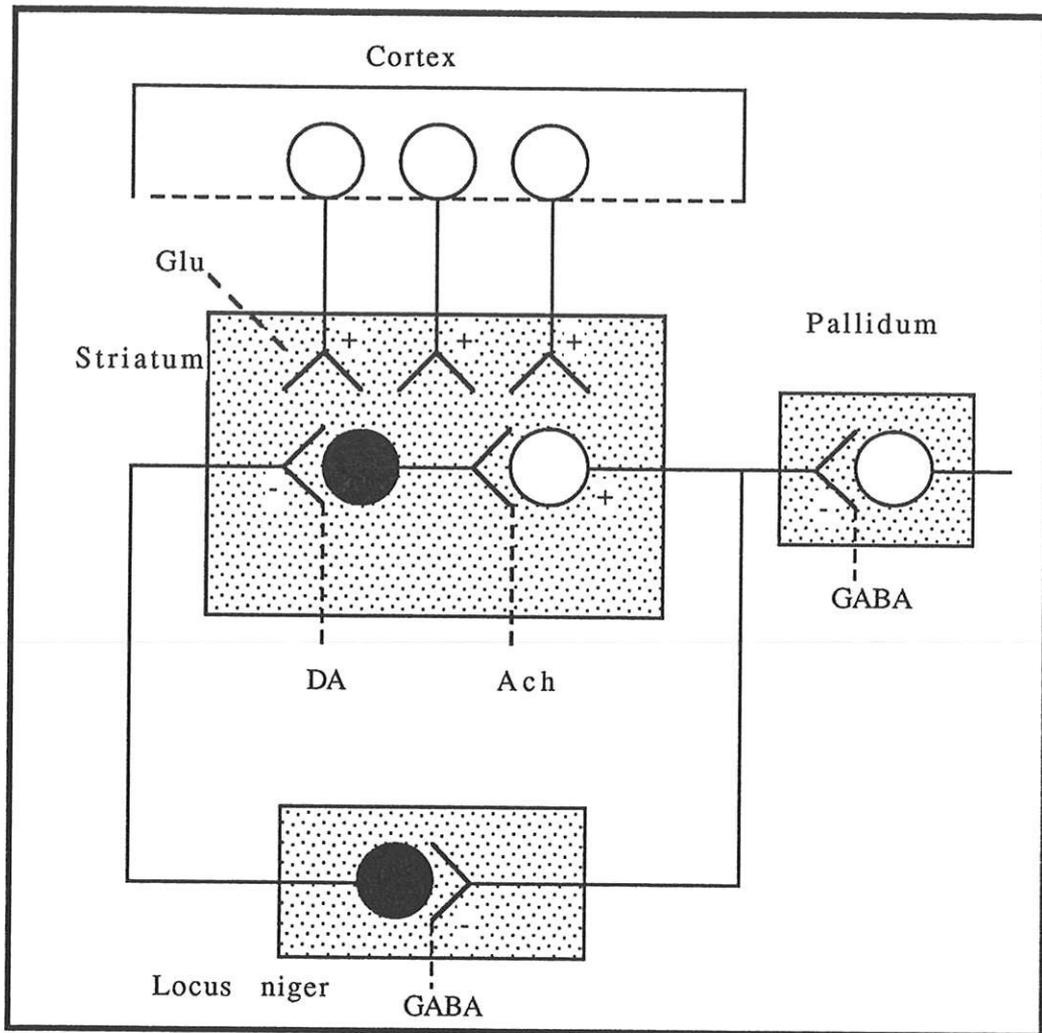
Les manifestations extrapyramidales induites par les neuroleptiques s'expliquent en partie, par l'impact de ces médicaments sur le système nigro-strié qui va perturber de façon plus ou moins importante l'équilibre dopamine-acétylcholine striatale (figure 1).

2.3.1.- Les manifestations précoces.

L'akinésie initiale peut se concevoir sous la forme d'un blocage des récepteurs post-synaptiques nigro-striaux.

Les hyperkinésies précoces de faible dose (figure 2) seraient liées à une hyperdopaminergie avec hypocholinergie striatale (COSTENTIN 1987). Les autorécepteurs (somato-dendritiques et des terminaisons) ayant une plus grande affinité pour les neuroleptiques que les récepteurs post-synaptiques, se trouveraient bloqués par les faibles posologies prescrites. Il s'ensuivrait un accroissement de la synthèse et de la libération de dopamine dont les conséquences post-synaptiques

FIGURE 1 Schéma du système nigro-striatal



Principaux neurotransmetteurs des voies nigrostriées. DA: dopamine; Ach: acétylcholine; GABA: acide gamma-amino-butérique; Glu: glutamate. - signale la fonction inhibitrice + la fonction activatrice.

FIGURE 2 Hyperactivité synaptique sans hypersensibilité

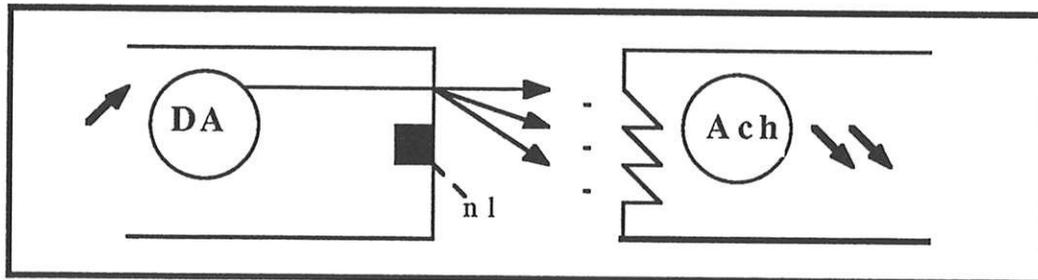
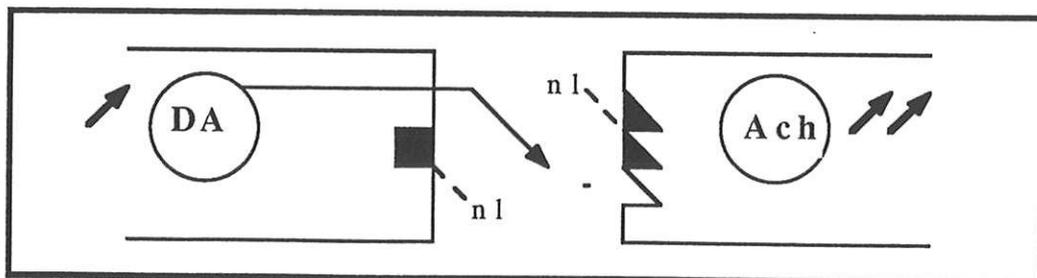


FIGURE 3 Hypoactivité synaptique chronique



DA: dopamine; Ach: acétylcholine; nl: neuroleptique.

(hyperkinésies) ne pourraient être prévenues, les récepteurs post-synaptiques étant non ou insuffisamment bloqués. Ceci explique alors la disparition des dystonies lors de l'augmentation des posologies.

A l'inverse, les hyperkinésies de forte dose ne peuvent être expliquées par la schématisation précédente. L'efficacité des anticholinergiques et des agonistes dopaminergiques plaident, en effet, en faveur d'une hypodopaminergie avec blocage post-synaptique associée à une hypercholinergie.

Le traitement de ces manifestations repose essentiellement sur l'administration d'agents anticholinergiques, dont l'efficacité est indéniable en cas de dystonies aiguës.

2.3.2.- Le parkinsonisme et l'akathisie.

Classiquement, la physiopathologie de la maladie de Parkinson est expliquée par la destruction des cellules dopaminergiques de la substance noire. D'une manière analogue, le parkinsonisme induit par les neuroleptiques s'expliquerait par le blocage des récepteurs dopaminergiques, lequel lèverait l'inhibition normalement exercée par la dopamine sur le tonus cholinergique des cellules du néostriatum (figure 3). Mais il est vraisemblable que le blocage de la voie dopaminergique nigrostriée ne soit pas seule en cause. D'autres systèmes, notamment noradrénergiques et sérotoninergiques, pourraient intervenir dans la physiopathologie de ce syndrome (RONDOT 1988).

L'akathisie, souvent peu sensible à l'action des anticholinergiques hormis dans les formes aiguës en début de traitement, reposerait sur un mécanisme physiopathologique différent du parkinsonisme. Certains auteurs l'expliqueraient

par un blocage du système dopaminergique mésocortical associé à une augmentation secondaire du turnover de la dopamine dans certaines structures sous-corticales (BANNON 1983, BRAUDE 1983).

Le traitement du parkinsonisme doit consister, dans un premier temps, en une baisse des posologies de neuroleptiques. En cas d'impossibilité ou de persistance de la symptomatologie malgré la réduction des doses, le recours aux correcteurs anticholinergiques sera envisagé. Ces thérapeutiques visent à réduire l'hypercholinergie induite par le blocage des récepteurs dopaminergiques. Elles sont efficaces contre l'hypertonie et l'akinésie et à un degré moindre, contre les tremblements (WOLF 1990). L'akathisie semble moins sensible à l'action des anticholinergiques, notamment dans les formes sub-chroniques ou chroniques. En cas de persistance des troubles un traitement par bêta-bloquants ou par benzodiazépine peut être envisagé (ADLER 1988).

2.3.3.- Les dyskinésies tardives.

L'étiopatogénie de ce syndrome est encore très imparfaitement connue et les hypothèses les plus fréquemment mentionnées font intervenir la dopamine et le GABA.

L'hypothèse dopaminergique repose sur la notion d'hypersensibilité des récepteurs de certaines voies dopaminergiques. Ce phénomène, lié à un accroissement du nombre de sites récepteurs secondaire à leurs blocages chroniques, touche surtout les structures sous corticales et plus faiblement, ou peut être pas, les structures corticales. Cette hypersensibilité essentiellement présente au niveau striatal (ANANTH 1982, GOETZ 1982) expliquerait la survenue des dyskinésies tardives.

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont: L'apparition ou l'aggravation des mouvements anormaux à l'arrêt des neuroleptiques (démasquage de l'hypersensibilité), et l'amélioration du syndrome lors de la réintroduction du traitement.

Pour TASSIN (1988), l'apparition de ces dyskinésies pourraient être liée, plutôt qu'à une atteinte striatale, à un déséquilibre entre les aires dopaminergiques corticales (absence d'hypersensibilité) et les aires sous corticales (hypersensibilité). Ce déséquilibre ainsi créé pourrait perturber le fonctionnement de certains circuits intervenant dans la modulation des actes moteurs comme la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale.

En revanche, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer l'irréversibilité de certaines dyskinésies tardives. Elles pourraient être secondaires, selon SEEMAN (1988), aux dommages cellulaires liés à l'accumulation de doses toxiques de neuroleptiques dans les membranes des neurones du locus niger. Cette véritable hypersensibilité de dénervation serait alors peu ou pas réversible à l'arrêt du traitement.

Enfin, l'absence d'efficacité des différents traitements visant à réduire ces hypersensibilités, doit faire envisager d'autres mécanismes physiopathologiques. Ils pourraient faire intervenir les récepteurs D1, avec la constitution sous traitement d'un déséquilibre du rapport fonctionnel entre les récepteurs D1 et D2, éventuellement associé à une hypoactivité de certains neurones GABAergiques (GERLACH 1988). En effet, ce système pourrait être impliqué soit de façon indirecte, en influençant le fonctionnement du système dopaminergique au niveau striatal limbique et cortical, soit directement par atteinte de la population neuronale GABAergique du striatum (GUNNE 1988).

Il n'existe pas actuellement de traitement ayant fait la preuve de son efficacité à long terme dans les dyskinésies tardives. Seul le blocage post-synaptique des récepteurs dopaminergiques, réalisé en augmentant la posologie des neuroleptiques, entraîne des résultats bénéfiques à court et à moyen terme, mais le plus souvent une aggravation à long terme, obligeant à une nouvelle augmentation de posologie (COSTENTIN 1987).

La majorité des auteurs s'accorde pour reconnaître que le meilleur traitement est préventif (BOURGEOIS 1987, CASEY 1990, WOLF 1990). Ils recommandent de limiter les indications des traitements neuroleptiques en tenant compte de l'existence de mouvements anormaux préexistants et des facteurs de risque (prévention primaire). De même, après l'introduction des neuroleptiques et avant l'apparition de dyskinésies tardives, ils recommandent de limiter la durée du traitement, d'utiliser la dose minimale efficace, de réévaluer et de documenter régulièrement les indications et les réponses au traitement (prévention secondaire).

CHAPITRE 3

EFFETS NEURO-ENDOCRINIENS INDESIRABLES
DES NEUROLEPTIQUES

1- Prolactine et neuroleptiques.

1.1.- *Physiologie de la prolactine humaine.*

1.1.1.- Généralités.

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de l'hypophyse. Elle joue un rôle essentiel dans le déclenchement et l'entretien de la lactation, et dans la physiologie de la reproduction, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Chez l'embryon, la prolactine peut être détectée dans l'hypophyse à partir de la 5^e semaine de gestation.

A la puberté, le taux plasmatique augmente chez la fille, mais varie peu chez le garçon. Chez l'adulte les taux plasmatiques de prolactine sont: de 5 à 20 ng/ml chez l'homme, et de 5 à 30 ng/ml chez la femme (VINCENS 1988).

Au cours du cycle menstruel, la prolactine augmente au moment du pic ovulatoire. Les taux les plus bas sont observés au cours de la phase folliculaire.

Pendant la grossesse, les taux augmentent dès le premier trimestre, pour atteindre à terme des valeurs dix fois supérieures à celles observées au cours du cycle menstruel. En cas d'allaitement les taux plasmatiques de prolactine restent dans les valeurs normales hautes. La lactation est maintenue par la fréquence des pics de libération de la prolactine induits par les tétées.

Comme de nombreuses hormones hypophysaires et hypothalamiques, elle est libérée de façon pulsatile avec un rythme de 90 à 120 minutes. Sa sécrétion suit un rythme circadien, marqué par une élévation des taux plasmatiques nocturnes dépendante du sommeil, pour atteindre un maximum entre 4 et 6 du heures du matin. Une heure après le réveil, les taux diminuent pour atteindre un minimum entre 9 et 11 heures (PEILLON 1986).

La libération de prolactine est augmentée par de nombreux autres facteurs comme le froid, la chaleur et la prise d'un repas riche en protéines. Une augmentation aiguë et transitoire des taux se produit également lors de l'exercice physique, de stress émotionnels et chirurgicaux, de l'hypoglycémie et des rapports sexuels.

1.1.2.- Modulateurs de la sécrétion de prolactine.

La prolactine est contrôlée par des facteurs hypothalamiques libérés au niveau de l'éminence médiane par des neurones neurosécrétoires . Ces facteurs hypophysiotropes vont, par l'intermédiaire du système porte hypothalamo-hypophysaire, agir directement au niveau de la cellule lactotrope.

De plus, au niveau hypothalamique, la libération de ces facteurs est contrôlée par différents neurotransmetteurs. La noradrénaline et l'acétylcholine joueraient

un rôle inhibiteur, alors que l'histamine et surtout la sérotonine pourraient être considérés comme des facteurs stimulant la libération de prolactine (tableau 3.1).

TABLEAU 3.1

Neurotransmetteurs et polypeptides modifiant
la sécrétion de prolactine.

FACTEURS INHIBITEURS	FACTEURS STIMULANTS
Dopamine	TRH
GABA	VIP
DKP	Neurotensine
GAP	Angiotensine
Noradrénaline	Sérotonine
Acétylcholine	Histamine

1.1.2.1.- Facteurs inhibiteurs.

La dopamine inhibe directement la sécrétion de prolactine en agissant au niveau hypophysaire (Mc LEOD 1974).

Les neurones dopaminergiques impliqués dans cette régulation ont leurs corps cellulaires regroupés dans l'hypothalamus médio-basal (noyau A₁₂) au niveau du noyau périventriculaire et du noyau arqué. Ils se projettent sur la couche externe de l'éminence médiane. Ce sont des neurones courts qui ne forment pas de synapses, car ils libèrent leurs médiateurs dans les espaces périvasculaires des plexus primaires du système porte. La dopamine est ainsi amenée dans l'antéhypophyse au contact des cellules mammothrophes, où elle inhibe de façon tonique la libération de prolactine (COSTENTIN 1987, VINCENS 1988).

De plus la prolactine, elle même augmente la libération de dopamine dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion de l'hormone. Cette boucle de rétroaction, incluant les cellules à prolactine, semble remplacer, pour les neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires, la régulation présynaptique dont ils sont dépourvus. Il semblerait toute fois que ce mécanisme de rétrocontrôle devienne inopérant en cas d'hyperprolactinémie chronique (BRUN 1987).

Si la dopamine peut être considérée comme un "prolactine inhibiting factor" (PIF) majeur, d'autres facteurs interviennent également.

Le GABA, dont certaines terminaisons nerveuses sont présentes à proximité des capillaires des vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires, se comporte comme un PIF avec un effet indépendant de celui de la dopamine. Il en est de même pour l'histidyl proline dikétopipérazine (DKP), qui est un produit de cyclisation spontanée résultant de la dégradation enzymatique de la TRH, et de la Gonadotrophin-Releasing-Hormone Associated Peptide (GAP).

1.1.2.2.- Facteurs stimulateurs.

Plusieurs facteurs hypothalamiques peuvent avoir un effet stimulant sur la sécrétion de prolactine. Le mieux connu est la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), qui agit directement sur les cellules lactotropes.

D'autres neurotransmetteurs sont impliqués dans la régulation de la sécrétion de prolactine et se comportent en "prolactine releasing factor" (PRF). Ce sont essentiellement le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), la neurotensine et l'angiotensine II. Leur rôle physiologique est encore mal connu actuellement.

1.1.2.3- Facteurs pharmacologiques modulant la sécrétion de prolactine.

De nombreuses drogues utilisées en pratique médicale courante influencent la sécrétion de prolactine. Elles peuvent augmenter la sécrétion par différents mécanismes (tableau 3.2):

- interaction avec le système dopaminergique: antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques), inhibiteurs de la biosynthèse de dopamine, antidépresseurs;

TABLEAU 3.2

Substances modifiant la sécrétion de prolactine.

SUBSTANCES STIMULANTES	SUBSTANCES INHIBANTES
TRH	Agents agonistes des récepteurs dopaminergiques: (apomorphine, bromocriptine, L-dopa)
Œstrogènes	Agents inhibiteurs de la monoamine oxydase: (pargyline)
Agents bloquant les récepteurs dopaminergiques: (neuroleptiques)	Agents bloquant le recaptage des catécholamines: (nomifensine)
Agents entraînant une déplétion des catécholamines: (α -méthyl-dopa)	Glucocorticoïdes: (dexaméthazone)
Agents bloquant la captation des catécholamines: (antidépresseurs tricycliques)	
Opiacés: (morphine et analogues)	
Cimétidine	

- interaction avec le système sérotoninergique;
- interaction avec le système histaminergique;
- action directe des médicaments stéroïdiens (œstrogènes, anti-androgènes) sur la cellule lactotrope.

Les drogues inhibant la sécrétion de la prolactine sont surtout représentées par les agonistes dopaminergiques.

1.2.- Effets des neuroleptiques sur la sécrétion de prolactine.

Les neuroleptiques, en levant l'inhibition tonique exercée par la dopamine sur la cellule lactotrope, induisent une sécrétion de prolactine. Celle ci est d'intensité variable suivant les produits. Les benzamides sont les neuroleptiques qui présentent la plus forte capacité à stimuler la prolactine (tableau 3.3), alors que les phénothiazines ou les butyrophénones sont moins hyperprolactinémiantes.

TABLEAU 3.3

Doses efficaces 200% pouvant induire une augmentation de la prolactinémie (MELTZER 1982)

- spiropéridol	0,002	- loxapine	0,31
- sultopride	0,02*	- melpérone	0,35
- bromopride	0,02*	- halopéridol	0,40
- tiapride	0,05*	- métoclopramide	0,47*
- dompéridone	0,05	- thioridazine	5,63
- d. butaclamol	0,19	- chlorpromazine	7
- fluphénazine	0,20	- clozapine	30,6

* désigne des benzamides.

ED 200 ($\mu\text{mol/Kg}$) de divers neuroleptiques pour induire un accroissement de la prolactinémie.

La facilité des benzamides à induire une hyperprolactinémie ne pourrait s'expliquer uniquement par un blocage des récepteurs D2 hypophysaires, mais nécessiterait l'existence de mécanismes additionnels. Selon FANG (1981), l'hyperprolactinémie induite par la métoclopramide ferait également intervenir une

stimulation des transmissions sérotoninergiques, alors que les effets importants du sulpiride sur la prolactine pourraient être en rapport, pour FERRI (1980), avec une augmentation de l'activité opioïde.

Chez l'homme, après administration parentérale de neuroleptiques, les taux de prolactine augmentent très rapidement en moins de 30 minutes (PETIT 1990). Par contre, après administration prolongée de neuroleptiques, ANNUNZIATO (1980) et MULLER-SPAHN (1984) montrent que l'hyperprolactinémie tend à s'effacer au cours du temps, suggérant le développement d'une tolérance.

CHOUINARD (1981) et KOLAKOWASKA (1981) ne retrouvent pas ce même phénomène de tolérance lorsqu'ils étudient les variations dynamiques de la prolactinémie. Ces auteurs constatent en effet, une augmentation des taux de la prolactine chez la plupart des patients traités depuis de nombreuses années, notamment lors des changements de posologies. Ces résultats, qui évoquent une absence de saturation des récepteurs D2 hypophysaires lors d'un traitement prolongé à posologies courantes, peuvent être aussi le reflet de l'activité des neuroleptiques sur d'autres systèmes influençant la sécrétion de prolactine (GABA, Ach, 5 HT).

1.3.- Conséquences des hyperprolactinémies induites par les neuroleptiques.

1.3.1.- Troubles du cycle menstruel et syndrome aménorrhée-galactorrhée.

La clinique de ces troubles associe diversement dysménorrhée ou aménorrhée et galactorrhée, chacun de ces symptômes pouvant survenir isolément. La fréquence de ces manifestations est souvent sous estimée. La galactorrhée

surviendrait dans 20 à 40% des cas, alors qu'elle ne serait signalée spontanément que par moins de 5% des patientes; ceci justifie qu'elle soit recherchée systématiquement par le pincement du mamelon (PETIT 1978, DAVIS 1985). Chez l'homme, des hyperprolactinémies induites avec gynécomasties ont également été décrites.

Ces hyperprolactinémies iatrogènes doivent rester des diagnostics d'élimination. Avant d'affirmer l'origine médicamenteuse de ces troubles, un bilan complet, clinique et paraclinique, doit être réalisé afin d'éliminer les principales causes d'hyperprolactinémie (grossesse, pathologies tumorales, pathologies thyroïdiennes, insuffisance rénale chronique).

1.3.2.- Troubles sexuels.

Bien que l'incidence propre des maladies mentales sur la sexualité soit à considérer, le nombre de malades se plaignant de troubles sexuels sous neuroleptiques est trop important pour que ces derniers ne soient pas incriminés dans leur développement. Les troubles les plus fréquents sont une diminution de la libido, l'impuissance, l'éjaculation tardive ou précoce, l'anéjaculation et exceptionnellement le priapisme.

Si les hyperprolactinémies sont fréquemment associées à des troubles de la libido, il est probable que ces manifestations induites par les neuroleptiques soient de mécanismes plus complexes. Interviendraient également dans ces troubles l'action adrénolitique des neuroleptiques au niveau du plexus pelvien, les effets anticholinergiques et l'inhibition du fonctionnement des canaux calciques (WOLF 1990).

1.3.3. Hyperprolactinémie et cancer du sein.

Si on s'adresse au modèle animal, la prolactine joue un rôle important dans le développement des tumeurs mammaires. Chez le rat, la stimulation de la sécrétion de prolactine entraîne une augmentation du nombre et du volume des tumeurs mammaires induites par le diméthylbenzanthracène. L'administration chez ce même animal d'antisérum anti-PRL ou de bromocriptine entraîne une régression de l'ordre de 50% de ces mêmes tumeurs.

Cependant, les résultats apparaissent beaucoup plus contradictoires dans le cas des tumeurs humaines. L'hypophysectomie peut être à l'origine de rémission de cancer du sein, mais la section de la tige pituitaire qui entraîne une élévation nette des taux de prolactine peut amener des résultats identiques. De même les tentatives de traitements par agonistes dopaminergiques visant à diminuer le taux de prolactine chez les patients malades n'ont pas modifié l'évolutivité du cancer (PEILLON 1986).

S'il est probable que l'hyperprolactinémie puisse jouer un rôle dans la carcinogenèse mammaire chez l'homme, le risque engendré par la prescription de neuroleptique apparaît néanmoins très faible.

WAGNER (1978) ne retrouve pas de modification de l'incidence du cancer du sein parmi les patientes hospitalisées au "Norristown State Hospital" entre la période 1940-1954 (avant les neuroleptiques) et 1965-1974 (après l'introduction des neuroleptiques). Cet auteur conclut qu'il n'existe pas de relation entre hyperprolactinémie induite par les neuroleptiques et cancer du sein. Mais il n'exclut pas la possibilité d'un éventuel effet cancérigène à très long terme.

Ce risque à plus long terme est difficile à évaluer, et les résultats préliminaires d'un important travail de recherche sur l'incidence des cancers chez les schizophrènes rapportent des éléments contradictoires (GULBINAT 1992). Ce travail, entrepris sur deux décennies sous l'égide de L'OMS, a étudié la fréquence de survenue de cancers sur une population de plus de 16000 schizophrènes répartis en trois sites (Danemark, USA et Japon). Si l'incidence moyenne des cancers ne semble pas différente chez les schizophrènes et non schizophrènes, il existe par contre des variations importantes de l'incidence de certains cancers.

Pour le cancer du sein, MORTENSEN (1987) au Danemark, sur une population de 6152 schizophrènes ne retrouve pas de modification du risque de développer un cancer du sein par rapport à la population générale. Par contre, le risque apparaît légèrement augmenté au USA, et fortement augmenté au Japon, notamment chez les patientes nées après 1925.

Au vu de ces résultats, il est impossible d'éliminer un possible risque cancérigène à long terme des neuroleptiques. Ceci justifie de limiter les indications des traitements à ce qui est strictement nécessaire, et à surveiller les taux de prolactine chez les patientes sous neuroleptiques. En cas d'hyperprolactinémie persistante, une diminution des doses ou un changement de thérapeutique doit être envisagé. En cas d'impossibilité un traitement adjuvant par bromocriptine peut être alors entrepris.

2- Incidence des neuroleptiques sur les autres hormones hypophysaires

2.1.- *Hormone de croissance (GH).*

Dans les conditions physiologiques, la dopamine ne paraît influencer sur la sécrétion de GH que de façon indirecte à un niveau supra-hypophysaire. La régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance est, de plus, sous la dépendance de multiples autres neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la sérotonine et le GABA.

Les neuroleptiques peuvent être à l'origine d'une diminution de la sécrétion de GH (PETIT 1990). Cet effet est variable suivant le produit et s'estompe avec le temps. Les conséquences chez l'adulte sont probablement nulles, par contre chez l'enfant, le retentissement sur la croissance peut être problématique.

2.2.- *Testostérone - FSH - LH.*

Les neuroleptiques, à fortes doses, ont des effets inhibiteurs sur l'axe gonado-hypophysaire chez le rat. Chez l'homme, ils ont un effet variable sur la sécrétion de la lutéostimuline (LH), ils diminueraient légèrement la sécrétion de la folliculostimuline (FSH) et inhiberaient, pour certains d'entre eux, la sécrétion de testostérone (PETIT 1990). Ces effets pourraient jouer un rôle plus ou moins important dans les troubles de la libido observés sous neuroleptiques.

CHAPITRE 4

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE EN PSYCHIATRIE

1- Bromocriptine.

Dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle, elle appartient au groupe des alcaloïdes comprenant outre le noyau D-lyserginique, un groupement peptidique tricyclique (ergopeptine).

1.1.- *Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action.*

L'action pharmacologique de la bromocriptine, que ce soit en pathologie endocrinienne ou en neurologie, est essentiellement le résultat d'un même mécanisme: agoniste dopaminergique (récepteurs D2 et D3). Elle stimule principalement les récepteurs post-synaptiques, entraînant ainsi un certain nombre d'effets pharmacologiques, centraux et périphériques (PARKES 1979).

La bromocriptine réduit la vitesse de renouvellement de la dopamine et la concentration de son métabolite le DOPAC. Elle détermine une hausse du contenu cérébral en dopamine, ainsi qu'une chute de la concentration d'HVA dans le liquide céphalo-rachidien des parkinsoniens sous traitement.

Elle ne reproduit cependant pas toutes les propriétés de la dopamine: elle ne peut activer l'adénylate cyclase spécifique de la dopamine. Ce résultat peut

s'interpréter de deux façons, soit la bromocriptine agit sélectivement sur les récepteurs D2 non liés à l'adényl-cyclase, soit elle agit comme un agoniste dopaminergique partiel (RONDOT 1988).

L'action de la bromocriptine sur les autorécepteurs présynaptiques, présents sur les cellules méso-striatales dopaminergiques et probablement méso-limbiques, est importante à prendre en compte.

La stimulation de ces récepteurs réprime l'activité électrique des neurones dopaminergiques ou limite la synthèse (via la tyrosine hydroxylase) et la libération de dopamine. Ces récepteurs, pour lesquels le rapport nombre de sites occupés et effet maximum est nettement moindre qu'au niveau post-synaptique, peuvent être stimulés par la bromocriptine. Ceci explique qu'à faible dose, du fait de l'effet prépondérant des autorécepteurs, la bromocriptine puisse se comporter comme un antagoniste alors qu'à forte dose elle agit comme un agoniste dopaminergique.

Au niveau central la bromocriptine agit sur les trois principaux systèmes neuronaux dopaminergiques:

- Au niveau de la voie courte hypothalamo-hypophysaire, elle freine la sécrétion de prolactine. Cette action résulte d'une part d'un effet direct sur les récepteurs post-synaptiques des cellules lactotropes anté-hypophysaires, et d'autre part d'un effet indirect en stimulant, au niveau hypothalamique, la libération de PIF. Ces deux propriétés expliquent l'utilisation de la bromocriptine en endocrinologie dans les hyperprolactinémies.

- Au niveau striatal, la bromocriptine se fixe notamment sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Ce site de fixation rend compte de son activité

dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mais son mécanisme d'action reste incertain.

La bromocriptine produit sur l'activité locomotrice du rat et de la souris un effet biphasique dépendant de la dose (JACKSON 1988). A faible posologie (< 2,5 mg/kg), elle produit une dépression, alors qu'à plus forte dose elle génère une dépression suivie secondairement d'une stimulation de l'activité locomotrice. Cette réduction semble pouvoir être expliquée par la stimulation des autorécepteurs dendritiques et somatiques des neurones dopaminergiques nigro-striés.

L'activation de la locomotion, secondaire à l'administration de doses plus élevées de bromocriptine, serait liée à la stimulation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. La différence de sensibilité de la bromocriptine pour les autorécepteurs, plus sensible, par rapport aux récepteurs post-synaptiques expliquerait en partie pourquoi des doses plus élevées d'agoniste sont nécessaire pour produire cet effet stimulant (HOFFMANN 1984).

Toutefois, le mécanisme d'action reste obscure. La bromocriptine agirait directement comme agoniste sur les récepteurs D2. Mais elle est incapable de produire, en expérimentation animale, une augmentation de l'activité locomotrice en absence de dopamine endogène. La bromocriptine est en effet inactive chez l'animal qui a été traité par réserpine ou dont la synthèse de dopamine a été bloquée (JENKINS 1985).

Plus que la présence de dopamine, la bromocriptine pour être active nécessiterait, selon JACKSON (1988), la stimulation des récepteurs D1. La bromocriptine possédant une faible affinité pour le récepteur D1, la présence d'une certaine quantité de dopamine dans la fente synaptique, qui peut alors stimuler le

récepteur D1, ou d'un agoniste D1 (comme le SKF 38393), reste indispensable à son action.

- Au niveau des voies mésolimbiques et mésocorticales, la bromocriptine se comporte comme un agoniste dopaminergique expliquant les effets secondaires psychiques observés chez les patients traités à forte dose pour une maladie de Parkinson.

Les effets périphériques s'exercent essentiellement au niveau digestif et cardiovasculaire. Comme tous les agents dopaminergiques, elle exerce un effet émétisant par stimulation de la zone chémosensible bulbaire (trigger-zone) commandant le vomissement. Elle peut abaisser la pression artérielle chez les sujets hypertendu par action sur les récepteurs dopaminergiques inhibiteurs de la libération de noradrénaline (MONTASTRUC 1985).

En plus de son action sur le système dopaminergique, la bromocriptine agit aussi sur d'autres systèmes monoaminergiques centraux. Elle possède un pouvoir alpha- bloquant adrénergique et agoniste sérotoninergique (REAVILL 1981).

1.2.- *Pharmacocinétique.*

Après administration per os, la bromocriptine est rapidement et pratiquement totalement résorbée au niveau du grêle. L'effet de premier passage hépatique est important, et le maximum de concentration plasmatique est atteint environ 1 à 3 heures après l'ingestion du produit. Les concentrations plasmatiques varient considérablement d'un sujet à l'autre après administration aiguë ou subchronique (RONDOT 1988). Il n'existe pas de relation simple entre pic

plasmatique maximal de la bromocriptine et la réponse clinique, ou les modifications tensionnelles et endocriniennes.

TABLEAU 4.1

Constantes pharmacocinétiques de la bromocriptine.

Biodisponibilité	60-90
T. max après prise orale en heure	1-3
Fixation protéique (%)	90-95
T1/2 d'élimination en heure	1° phase = 6 2° phase = 50
Vd (l/kg)	3,4
Clairance plasmatique (ml. min ⁻¹ . kg ⁻¹)	15
Fraction métabolisée (%)	98
Élimination	Biliaire (95%) Rénale (5%)
Cycle entérohépatique	Oui
Accumulation dans l'insuffisance rénale	Non

La bromocriptine se fixe fortement aux protéines plasmatiques (90 à 95%). Elle se distribue largement dans tout l'organisme avec une fixation très rapide au niveau du tissu cérébral.

Essentiellement éliminé par voie biliaire, seule une faible quantité du produit (inchangé + métabolites) est retrouvée dans l'urine. En clinique, après un délai d'action de 30 à 60 minutes, la durée d'effet d'une prise unique de bromocriptine est de l'ordre de 3 à 5 heures.

1.3.- *Incidents et accidents.*

1.3.1.- Troubles psychiques.

La fréquence des manifestations psychiques secondaires à la prise de bromocriptine est difficile à établir. Ces troubles surviendraient, selon SITLAND-MARKEN (1990), chez 1 à 2% des patients recevant de petites doses, alors qu'ils sont beaucoup plus fréquents chez les sujets âgés recevant de fortes doses.

Certaines manifestations comme des impressions fugitives d'étrangeté ou d'illusion sensorielle, sont transitoires. Elles surviennent en début de traitement et régressent presque toujours spontanément en quelques jours, passant le plus souvent inaperçues faute d'être recherchées systématiquement (ARNAUD-CASTIGLIONI 1988).

Des manifestations plus sévères et plus durables peuvent survenir. Il s'agit surtout de troubles de l'humeur, de syndromes confusionnels et d'états oniroïdes ou de troubles délirants.

Les troubles de l'humeur sont essentiellement représentés par la survenue, en absence d'antécédent psychiatrique, de crises d'agitation hypomaniaques ou même de véritables accès maniaques. Ces troubles s'observent plus fréquemment en début de traitement, et peuvent se rencontrer lors de l'utilisation de faible dose de bromocriptine.

Les syndromes confusionnels sont parfois isolés et s'observent surtout chez les parkinsoniens traités depuis longtemps. Mais ces syndromes sont le plus souvent

associés à des manifestations hallucinatoires réalisant un syndrome confusonoirique proche de celui observé dans le délirium tremens.

Les troubles délirants induits par la bromocriptine, souvent précédés par des troubles du caractère et du sommeil à type d'insomnie et de cauchemars, se présentent de façon très polymorphe:

- hallucinations visuelles, nocturnes puis diurnes, et plus rarement auditives;
- délire non systématisé schizophréniforme;
- délire systématisé à thème de jalousie ou de persécution;
- exceptionnellement illusions sensorielles.

SIMONETTA (1987), étudiant les effets secondaires de la bromocriptine dans la maladie de Parkinson, constate que les troubles délirants persistent plusieurs semaines après arrêt du traitement. Malgré l'arrêt de celui-ci et l'adjonction d'un traitement neuroleptique, la symptomatologie peut parfois persister ou ne s'amender que partiellement. Ces effets secondaires apparaissent le plus souvent pour des doses élevées (supérieure à 30 mg/jour), chez des patients traités depuis plusieurs années alors que la bromocriptine est fréquemment associée à la L-Dopa. Ces manifestations semblent indépendantes de l'évolutivité de la maladie de Parkinson.

1.3.2.- Effets secondaires non psychiques.

Ils sont digestifs: nausées et vomissements; anorexie; constipation; irritation gastrique, et cardio-vasculaires: hypotension artérielle avec syncope; troubles orthostatiques. Ces effets surviennent, soit en début du traitement et s'estompent généralement rapidement, soit au bout de plusieurs mois ou années de traitement avec de fortes posologies et doivent conduire alors à une diminution des doses.

D'autres effets secondaires sont plus spécifiques de la bromocriptine. Ce sont la survenue d'œdème des membres inférieurs, de pâleur des extrémités, et comme les autres produits dérivés de l'ergot de seigle, l'aggravation des phénomènes de Raynaud, le risque d'ergotisme à forte dose et, plus rarement la survenue d'une fibrose pleuro-pulmonaire et exceptionnellement rétropéritonéale. Ces deux dernières manifestations surviennent principalement à la suite d'un traitement de longue durée (supérieur à 3 ans) et à dose élevée (supérieure à 30 mg/jour). Le mécanisme de ces réactions fibrosantes est encore incertain; l'hypothèse la plus probable est celle d'une réaction autoimmune, les dérivés de l'ergot de seigle jouant le rôle d'haptènes (VERMERSCH 1989).

2- Indication de la bromocriptine en psychiatrie

De par son action biphasique sur le système dopaminergique (antagoniste à faible dose et agoniste à forte dose), la bromocriptine a été proposée, par de nombreux auteurs, dans le traitement de divers troubles psychiatriques comme la schizophrénie et les troubles thymiques. Ces indications représenteraient une possible alternative thérapeutique dans le cas d'échec ou de contre indication des traitements habituels (tableau 4.2).

Une deuxième catégorie d'indications de la bromocriptine en psychiatrie est représentée par le traitement des effets secondaires neurologiques et endocriniens des neuroleptiques ainsi que le traitement des syndromes malins.

Tableau 4.2

Utilisation de la bromocriptine en psychiatrie
et mécanisme d'action. (d'après SITLAND-MARKEN 1990)

INDICATION	AGONISTE	ANTAGONISTE
Schizophrénie		+
Syndrome malin des neuroleptiques	+	
Dyskinésies tardives des neuroleptiques		+
Syndrome extrapyramidal des neuroleptiques	+	
Syndrome galactorrhée-aménorrhée des neuroleptiques	+	
Dépression	+	
Manie		+
Sevrage alcoolique	+	
Sevrage cocaïne	+	

2.1.- *Hyperprolactinémie aménorrhée et galactorrhée.*

La prise en charge des syndromes aménorrhée-galactorrhée secondaires à des hyperprolactinémies induites par les neuroleptiques est parfois difficile. L'attitude thérapeutique peut consister en une diminution des doses, en un arrêt du traitement ou en l'adjonction de bromocriptine. La réduction des posologies est parfois non réalisable, celle-ci provoquant alors une réactivation de la symptomatologie délirante. L'arrêt du traitement neuroleptique ou son remplacement par une autre molécule moins hyperprolactinémiant risque d'être à l'origine d'une décompensation et doit être, lorsque cela est possible, réalisé avec prudence. En cas de persistance de l'hyperprolactinémie avec nécessité de poursuivre le traitement neuroleptique, plusieurs auteurs proposent l'adjonction de bromocriptine.

BEUMONT (1975) a étudié les effets de la bromocriptine chez neuf femmes recevant un traitement au long cours par phénothiazine, et qui présentaient une hyperprolactinémie avec syndrome aménorrhée-galactorrhée induit. Après quatre semaines de traitement neuroleptique à doses constantes, 2,5 mg par jour de bromocriptine a été adjoint aux traitements antérieurs pendant cinq semaines. Un examen clinique des seins avec cotation de la sévérité de la galactorrhée sur une échelle de 1 à 4, un dosage de la prolactine, de la FSH et de la LH et un examen psychiatrique ont été réalisés chaque semaine durant les neuf semaines de l'étude. La galactorrhée, sans avoir totalement disparu chez aucune des patientes, a diminué de façon rapide et importante dans les cinq cas où elle était très marquée (passant de 3 ou 4 à 1). Les taux de prolactine ont diminué de près de 50% sous traitement (différence significative), alors que les taux de FSH et de LH étaient inchangés. Aucun effet secondaire, psychiatrique ou autre, n'a été observé.

MATSUOKA (1986) a administré de la bromocriptine à une dose de 5 à 7,5 mg par jour pour traiter des aménorrhées, des galactorrhées et des impuissances chez 16 patients sous neuroleptiques. La réapparition de menstruations a été observé chez sept des dix patientes qui présentaient une aménorrhée, alors que la galactorrhée a diminué de façon importante, sans toutefois disparaître totalement, chez cinq patientes sur six. La testostérone a augmenté de façon significative chez tous les hommes traités pour impuissance. Chez les patients schizophrènes, aucune aggravation des troubles psychotiques, mesurés par le brief psychiatric rating scale (BPRS), n'a été observé durant le traitement par bromocriptine.

COHN (1985) a étudié l'effet de la bromocriptine sur les taux de prolactine chez neuf patients traités par thioridazine à doses constantes pendant six semaines. La bromocriptine a été administrée à des doses allant de 3 à 9 mg par jour, déterminées en fonction de la tolérance clinique et des prolactinémies, chez des

patient présentant des troubles psychiatriques stabilisés depuis plus de quinze jours par des doses stables de thioridazine. Cet auteur constate une réduction de l'hyperprolactinémie chez six des patients avec un retour à des valeurs normales, après la sixième semaine de traitement, chez quatre d'entre eux. En moyenne, la baisse des taux de prolactine est significative ($p < 0,05$) dès la troisième semaine de traitement, et ce jusqu'à la fin de l'étude ($p < 0,01$ à la sixième semaine). Aucune modification de l'état psychique (évalué par le BPRS chaque semaine) n'a été retrouvé, sauf chez un d'entre eux ayant présenté une nette amélioration. Trois patients ont présenté une hypotension et un seul des nausées qui ont disparu à la réduction des doses de bromocriptine.

BEAU (1980) rapporte, sur une série de trente patients psychotiques traités par neuroleptiques au long cours et présentant des troubles endocriniens induits avec hyperprolactinémie, des résultats moins favorables. Seules 33% des patientes présentant une galactorrhée ont vu celle-ci disparaître après un mois de traitement par bromocriptine à des doses de 10 à 15 mg par jour. Les taux de prolactine sérique, bien qu'ayant diminué sous traitement, sont restés, à deux exceptions près, à des valeurs supérieures à la normale, alors que paradoxalement des saignements cycliques réguliers sont réapparues dans 55% des cas.

Un syndrome aménorrhée-galactorrhée secondaire à un traitement par halopéridol a également été traité avec succès par la bromocriptine à des doses de 5 à 10 mg dans trois cas (VARIA 1982, SHENOY 1983, GIOIA 1988). Dans ces trois cas, le traitement a été poursuivi pendant deux à vingt quatre semaines, et n'a donné lieu à aucun effet secondaire gênant. La bromocriptine a été parfaitement bien supportée sur le plan psychiatrique, permettant même d'améliorer l'observance du traitement neuroleptique dans un cas, en raison de la disparition des troubles endocriniens.

Si les publications relatant l'utilisation de la bromocriptine dans le traitement des syndromes aménorrhée-galactorrhées induits par les neuroleptiques sont rares et constituées essentiellement d'études en simple ouvert et de rapports de cas, les résultats apparaissent toutefois prometteurs.

Les doses utilisées varient suivant les auteurs de 2,5 à 15 mg par jour en fonction de l'importance de l'hyperprolactinémie et des neuroleptiques utilisés. Pour BUVAT (1980), la bromocriptine apparaît susceptible de corriger efficacement l'hyperprolactinémie et les effets neuro-endocriniens du sulpiride. Une correction parfaite des troubles, avec normalisation de la fonction ovarienne, nécessite des posologies assez élevées de 10 mg pour 100 mg de sulpiride. Toutefois, des doses de l'ordre de 7,5 mg pour 100 à 150 mg de sulpiride apparaissent suffisantes pour contrôler la plupart des syndromes aménorrhée-galactorrhées induits.

Le délai d'action de la bromocriptine dans ces troubles est variable et peut survenir, suivant les auteurs, entre deux semaines et huit semaines de traitement (BEAU 1980, VARIA 1982, GIOIA 1988). Les patientes devront être averties des possibilités de restauration d'une fertilité normale, et une méthode contraceptive non hormonale devra leur être proposée.

La bonne tolérance psychiatrique de ce traitement agoniste dopaminergique pourrait s'expliquer par les doses relativement faibles de bromocriptine utilisées (en moyenne 7,5 mg par jour), qui sont probablement insuffisantes pour antagoniser l'action des neuroleptiques au niveau mésolimbique du fait, à cette dose, de leur action préférentielle sur les auto-récepteurs. Cette action est, par contre, suffisante au niveau de l'hypophyse où il n'existe pas d'auto-récepteur. Le traitement devra être introduit progressivement afin de permettre une meilleure tolérance digestive et tensionnelle. Initialement, une surveillance hebdomadaire des taux de prolactine a

été recommandée par GIOIA (1988) dans le but d'apprécier de façon indirecte les taux de bromocriptine sérique qui sont très variables d'un patient à un autre. Une baisse trop brutale des prolactinémies, supérieure en moyenne à 2 ng/ml/jour, signerait la présence de taux trop élevés et augmenterait donc le risque psychiatrique.

La durée du traitement reste encore à déterminer devant l'absence de travaux étudiant l'efficacité d'un traitement par bromocriptine dans le cas d'hyperprolactinémie persistante sous neuroleptique. Toutefois JOHNSTON (1983) et WANG (1987) ont montré l'efficacité et la bonne tolérance d'un traitement au long cours par bromocriptine dans le cas d'hyperprolactinémies idiopathiques ou secondaires à un adénome hypophysaire. Ceci laisse supposer qu'un traitement prolongé chez un patient psychotique est possible, à condition qu'une surveillance régulière de l'état psychique et des prolactinémies soit réalisée.

2.2.- Effets indésirables neurologiques des neuroleptiques.

2.2.1.- Syndromes extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques.

Utilisée de façon courante dans la maladie de Parkinson, la bromocriptine peut être utilisée en remplacement de la lévodopa avec une efficacité sensiblement identique. Ajoutée au traitement parkinsonnien classique, elle améliore les résultats et permet de réduire les phénomènes d'akinésie de fin de dose, alors qu'elle présenterait une efficacité plus inconstante dans les phénomènes "on-off". Comme pour la lévodopa, elle améliore d'abord la symptomatologie akinéto-hypertonique puis le tremblement. Les doses utilisées dans ces indications sont très variables, mais la plupart du temps largement supérieures à celles utilisées dans les pathologies

endocriniennes. Celles-ci peuvent varier de 15 à 75 mg par jour, mais des doses plus élevées ont pu être également proposées.

La bromocriptine, en agissant directement sur les récepteurs D2 nigro-striataux, peut antagoniser l'action des neuroleptiques et permettre ainsi de rétablir l'équilibre dopamine-acétylcholine perturbé par le traitement neuroleptique. Il existe cependant très peu de travaux étudiant l'efficacité d'un tel traitement dans les symptômes parkinsonniens induits. La seule étude porte sur quinze patients sous neuroleptiques au long cours traités par bromocriptine à la dose de 7,5 mg par jour pendant deux semaines. Les manifestations extrapyramidales ont été cotées à l'aide de l'échelle de signes extra-pyramidaux de Simpson et Angus au début du traitement et à 15 jours. L'amélioration moyenne des scores à l'échelle de Simpson et Angus était de 56%, tous les patients ont été améliorés et ont vu leurs scores diminuer au minimum de 40%. Aucune aggravation des symptômes psychiatriques n'a été observée (STILAND-MARKEN 1990).

2.2.2.- Dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques.

La bromocriptine, ainsi que de nombreuses autres thérapeutiques agissant sur le système dopaminergique, ont été proposée dans le traitement des dyskinésies tardives. Ces traitements visent à réduire l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, qui serait à la base de la physiopathologie des ces troubles chroniques.

L'administration ou l'augmentation des doses de neuroleptiques permet d'améliorer les dyskinésies tardives et représenterait le traitement le plus efficace actuellement. Cette action serait secondaire au blocage complet des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, ce qui permet de masquer l'hypersensibilité de

ces mêmes récepteurs. De façon identique, il est possible de diminuer la neurotransmission dopaminergique, non pas en bloquant les récepteurs post-synaptiques, mais en stimulant les autorécepteurs dopaminergiques. Des faibles doses de bromocriptine, par son action présumée sur les récepteurs dopaminergiques présynaptiques, peuvent théoriquement diminuer la synthèse et la libération de dopamine. Cela permettrait secondairement, après une phase d'adaptation, de réduire l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques, et donc de traiter les dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques.

Les résultats des différentes études portant sur l'intérêt d'un traitement par bromocriptine dans les dyskinésies tardives ne permettent pas de conclure. JESTE (1983), LENOX (1985) et LIEBERMAN (1989) font état de résultats positifs, alors que TAMMINGA (1980) et HÄGGSTRÖM (1982) rapportent une absence d'efficacité d'un tel traitement (tableau 4.3.).

Ces résultats, dont certains sont contradictoires, peuvent s'expliquer par de nombreuses causes. Ces études sont rares, le plus souvent sans groupes témoins; elles portent sur peu de patients et les méthodologies utilisées sont variables et souvent sources de confusions (diagnostic et évaluation des dyskinésies, poursuite ou arrêt du traitement neuroleptique, doses variables de bromocriptine).

Les réponses aux traitements apparaissent meilleures lors d'utilisation de faibles doses, entre 0,75 et 7,75 mg de bromocriptine (LENOX 1985 JESTE 1983). De même, l'efficacité semble supérieure lorsque les patients présentent une symptomatologie où prédomine les manifestations choréoathétosiques sans dystonie (LIEBERMAN 1989).

TABLEAU 4.3.

Bromocriptine et dyskésies tardives

Auteurs (Réf)	Patients	Méthodologies	Résultats
HÄGGSTRÖM et al 1982	6 patients dont 5 schizophrènes traités depuis 10 à 24 ans par NL à doses stables depuis au moins 2 ans.	Etude ouverte, NL à doses constantes + bromocriptine à doses croissantes de 5 à 40 mg/jour pendant 8 semaines, puis "wash out" de 3 semaines et même protocole sous bromocriptine seule de 5 à 40 mg/jour. Surveillance: AIMS toutes les semaines et CPRS toutes les 2 semaines.	NL + bromocriptine: pas de modification des scores de l'échelle AIMS et de l'échelle CPRS. Aggravation des DT pendant la période de "wash out". Bromocriptine seule: 2 patients améliorés sur le plan des DT à des faibles doses et 1 à forte dose. Aggravation des troubles psychiatriques avec élévation des scores de la CPRS aux fortes posologies.
TAMMINGA et al 1980	10 patients traités par NL depuis une moyenne de 8,5 ans.	Etude en double aveugle contre placebo. Arrêt du traitement NL 5 jours avant le début du traitement pour le groupe bromocriptine. Bromocriptine à doses croissantes jusqu'à 10 mg/jour, durée 3 semaines. Surveillance: STDS.	Pas de modification des troubles moteurs entre le groupe placebo et bromocriptine. Exacerbation psychotique chez 1 patient.
JESTE et al 1983	11 patients schizophrènes traités par NL à doses stables depuis 1 mois. Sur l'ensemble des patients, 5 présentaient des DT et 6 en étaient indemnes.	Etude en double aveugle randomisée évaluant l'efficacité d'une dose unique de 2 mg de bromocriptine contre placebo. Surveillance AIMS et BPRS toutes les 30 minutes pendant 2 heures.	50% de réduction aux scores de l'échelle AIMS chez 3 patients sur 5. Diminution significative ($p < 0,01$) des scores à l'échelle de la BPRS chez tous les patients sous bromocriptine. Aucune modification observée sous placebo.

<p>LENOX et al 1985</p>	<p>12 patients traités par NL depuis une moyenne de 17,7 ans à des doses stables depuis au moins 3 mois et présentant des D.T. persistantes.</p>	<p>Etude en simple ouvert pendant 6 semaines. Bromocriptine à doses croissantes de 0,75 à 7,75 mg/jour, poursuite du traitement NL à doses constantes durant les 6 semaines de l'étude. Surveillance: AIMS, STDS et BPRS toutes les semaines.</p>	<p>Amélioration significative de 16,6% à AIMS en moyenne sur l'ensemble de la population (23,6% chez les hommes et 11,6% chez les femmes). Amélioration non dépendante de l'âge, de la sévérité et de la localisation des DT, de la durée de la maladie et des doses de NL. Pas de modification des scores de la BPRS. Rares effets secondaires (nausées et hypotensions orthostatiques).</p>
<p>LIEBERMAN et al 1989</p>	<p>16 patients (10 schizophrènes, 3 troubles schizo-affectifs et 3 troubles affectifs majeurs avec symptômes psychotiques) présentant des DT persistantes depuis plus de 3 mois après arrêt des NL ou depuis plus de 1 an en cas de poursuite du traitement par NL.</p>	<p>Etude en double aveugle randomisée évaluant l'efficacité de la bromocriptine + NL contre placebo + NL sur les DT. Bromocriptine ou placebo à doses croissantes de 2,5 à 60 mg/jour pendant 10 semaines, puis période d'observation de 8 semaines après arrêt du traitement. Poursuite du traitement NL à doses stables durant les 18 semaines de l'étude. Surveillance: Simpson Dyskinesia Scale, BPRS, CGI toutes les semaines.</p>	<p>Pas de différence significative entre groupe bromocriptine et placebo après les 10 et 18 semaines de l'étude. Aucun patient sous placebo n'a été amélioré à 18 semaines, 5 patients présentant des DT sans dystonie tardive ont été améliorés (diminution >40%) 2 patients dont 1 ayant des dystonies tardives ont présenté une aggravation et 4 dont 2 présentant des dystonies tardives ont été inchangés. 1 patient sous bromocriptine à présenté à la 9^e semaine une agitation psychomotrice.</p>

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression Scale, CPRS = Comprehensive Psychopathological Rating Scale, DT = dyskinesie tardive, NL = neuroleptique, STDS = Smith Tardive Dyskinesia Scale.

TAMMINGA (1980) conclut à l'absence d'efficacité d'un traitement par bromocriptine à la dose de 5 à 10 mg par jour pendant trois semaines. Mais l'arrêt du traitement neuroleptique cinq jours avant le début de l'étude peut porter à confusion et masquer initialement les bénéfices d'un tel traitement.

Des résultats très variables ont été rapportés par HÄGGSTRÖM (1982) et LIEBERMAN (1989), dans les deux cas les doses utilisées étaient beaucoup plus importantes (de 5 à 60 mg par jour) et variables dans le temps. Si l'amélioration semble surtout se produire lors de l'utilisation de doses modérées, entre 5 et 10 mg par jour, la grande variabilité des posologies utilisées et dans le premier cas l'arrêt des traitements neuroleptiques rendent l'interprétation des résultats très aléatoire étant données les multiples sources de confusions.

Les résultats sont plus favorables lorsque le traitement neuroleptique est poursuivi à doses stables, alors qu'à l'arrêt du traitement anti-psychotique, une absence d'efficacité voire même une aggravation de la symptomatologie est le plus souvent décrite. Ceci peut s'expliquer par l'aggravation habituelle des dyskinésies tardives observées à l'arrêt des neuroleptiques. Une période de latence de trois mois semble alors nécessaire pour passer la phase d'exacerbation initiale et éliminer les formes réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires ont été peu importants. Des exacerbations psychotiques ont été décrites chez trois patients traités par bromocriptine seule, dont deux à fortes doses (TAMMINGA 1980 HÄGGSTRÖM 1982) et chez un patient sous bromocriptine à dose élevée, alors que le traitement neuroleptique était poursuivi (LIEBERMAN 1989). Les autres manifestations indésirables ont été des troubles digestifs à types de nausées, et cardio-vasculaires à type d'hypotension orthostatique. Ceux ci ont été peu nombreux et n'ont jamais justifié l'arrêt du traitement.

A la lumière de ces études, il est difficile de déterminer l'intérêt et les indications d'un tel traitement. L'efficacité de la bromocriptine semble bien moindre, au moins à court terme, qu'un traitement par neuroleptique (66% de bon résultats), mais l'efficacité et les risques à long terme d'une telle thérapeutique n'ont pas été clairement évalués et reste de toute façon très controversés.

Un traitement par bromocriptine à doses modérées (entre 5 et 10 mg) peut donc représenter une possibilité thérapeutique, dans le cas de patients traités par neuroleptiques au long cours et souffrant de dyskinésies tardives persistantes, et dont le traitement neuroleptique ne peut être diminué ou arrêté.

2.3.- *Schizophrénie.*

2.3.1.- Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

Elle repose sur la convergence de plusieurs arguments, expérimentaux et cliniques, validant l'implication de certains systèmes dopaminergiques centraux dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le premier d'entre eux est l'efficacité des neuroleptiques, expliquée par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2, dans les troubles délirants. De plus, la description par CONNELL en 1958 des psychoses amphetaminiques et l'aggravation de la symptomatologie secondaire à des traitements agonistes dopaminergiques chez les patients psychotiques, rendent compte de l'hypothèse d'une hyperdopaminergie à la base du processus de la schizophrénie.

Actuellement, l'hypothèse d'une hyperdopaminergie cérébrale globale apparaît insuffisante. L'existence de patients résistants aux traitements ainsi que la faible efficacité des neuroleptiques dans les formes déficitaires où prédomine la

symptomatologie négative, ne peut être uniquement expliquées par une hyperdopaminergie.

Les dosages dans le liquide céphalo-rachidien des taux d'acide homovanillique, métabolite de la dopamine, chez le schizophrène non traité ne montrent pas de différence par rapport au non schizophrène (WIDERLOV 1988). Mais les taux d'acide homovanillique sont très sensibles à de nombreux facteurs comme l'activité musculaire, l'âge, le sexe, la taille, l'alimentation, l'heure et le siège de la ponction, ce qui rend les résultats de ces travaux difficiles à interpréter.

De même, les études post-mortem portant sur les concentrations cérébrales de dopamine et d'acide homovanillique sont contradictoires et ne permettent pas de conclure sur une possible augmentation du nombre de récepteurs D2 dans le cerveau de patients schizophrènes. Toutefois, certaines études montrent une augmentation de la densité des récepteurs D2 dans diverses régions cérébrales, comme le noyau caudé et accumbens, et qui ne serait pas totalement expliquée par le traitement neuroleptique antérieur (DAVIS 1991). Les résultats des études par tomographie d'émission de positrons sont actuellement encore trop discordantes pour pouvoir apporter une réponse à ce problème.

Plus qu'une hyperdopaminergie, la schizophrénie serait liée à un déséquilibre au sein des systèmes dopaminergiques. Cette hypothèse repose sur le fait qu'il existe une hiérarchie à l'intérieur des systèmes dopaminergiques, et que les différents systèmes interagissent entre eux. Ainsi pourrait exister une hypodopaminergie prédominante au niveau du système mésocortical, rendant compte en partie de la symptomatologie déficitaire de la schizophrénie, associée à une hyperactivité du système dopaminergique mésolimbique qui lui serait secondaire.

Si dans la schizophrénie existent probablement des perturbations de différents systèmes dopaminergiques, il est impossible de savoir s'il s'agit là du *primum movens* de l'affection ou du relais obligé d'une anomalie siégeant en amont de ces neurones. En effet, dans l'aire du tegmentum ventral où prennent naissance les neurones dopaminergiques des systèmes mésostriatal, mésolimbique et mésocorticaux, diverses amines neuromédiatrices et divers neuropeptides peuvent modifier l'activité électrique de ces neurones.

Parmi ceux ci, le glutamate semble pouvoir jouer un rôle important. Il accroît la libération de dopamine, et celle-ci, en stimulant les récepteurs portés par les terminaisons des neurones glutamatergiques, réduit la libération de glutamate (MAURA 1989). Ainsi, une hypoglutamatergie pourrait être à la base d'une hyperdopaminergie, faisant évoquer une possible anomalie des systèmes glutamatergiques retentissant secondairement sur le système dopaminergique.

De même, le système sérotoninergique et de nombreux neuropeptides comme la neurotensine et la cholécystokinine, présentent d'importantes inter-relations avec le système dopaminergique. Ils peuvent notamment moduler l'activité des neurones mésolimbiques et mésocorticaux, rendant compte de leurs rôles possibles dans la schizophrénie.

2.3.2.- Utilisation de la bromocriptine dans le traitement de la schizophrénie.

Pour réduire l'hyperactivité dopaminergique supposée responsable de la symptomatologie schizophrénique, on peut agir en bloquant les récepteurs post-synaptiques par administration de neuroleptique ou, comme le propose MELTZER (1980), en stimulant les autorécepteurs dopaminergiques. C'est dans cette optique que

la bromocriptine a été proposée dans le traitement des troubles psychotiques et surtout schizophréniques.

Les résultats des diverses études évaluant l'efficacité de ce traitement dans la schizophrénie sont très variables (tableau 4.4.). MARANGELL (1989), WOLF (1992) et CULTER (1984) rapportent des résultats positifs. BRANBILLIA (1983), GATTAZ (11989) TAMMINGA (1980) et WELLS (1991) ne retrouvent pas de changement, alors que MELTZER (1983) observe des résultats très variables suivant les patients.

Les réponses positives sont surtout observées lorsque le traitement neuroleptique est poursuivi (CULTER 1984, MARANGELL 1989, WOLF 1992) alors que la plupart des auteurs rapportent une absence d'efficacité, ou même une aggravation, lorsque la bromocriptine est utilisée en monothérapie chez des patients sevrés de neuroleptiques (TAMMINGA 1980, BRAMBILLIA 1983, MELTZER 1983). Cette absence d'efficacité pourrait être en partie liée aux conséquences de l'arrêt de ces thérapeutiques une à quatre semaines avant le début des études.

Les posologies les plus souvent utilisées sont faibles, entre 0,25 et 2,5 mg par jour. Associée aux traitements neuroleptiques, la bromocriptine, permet une amélioration rapide et sensible de la symptomatologie dès les premières prises (CULTER 1984, GATTAZ 1989). Utilisée à doses plus importantes, supérieures à 10 mg par jour, les résultats apparaissent moins favorables et surtout beaucoup plus variables en l'absence de traitement neuroleptique. Par contre, PEROVICH (1989) retrouve une très bonne stabilité des scores de la BPRS chez des patients schizophrènes traités par bromocriptine à la dose de quarante mg par jour pendant dix semaines, alors que le traitement neuroleptique était poursuivi. Pour cet auteur, un tel traitement peut être entrepris chez des patients psychotiques, en dehors des

phases aiguë de leurs maladies, à condition qu'ils soient protégés par un traitement neuroleptique.

Dans le cas de patients insuffisamment ou non contrôlés par le traitement neuroleptique seul, l'adjonction de bromocriptine apparaît comme une possibilité thérapeutique intéressante (MARANGELL 1989, WOLF 1992 GATTAZ 1989). La dose optimum serait proche de 2,5 mg par jour. Le mécanisme d'action le plus souvent proposé par ces auteurs est la potentialisation de l'effet des neuroleptiques par la bromocriptine, liée à la stimulation des autorécepteurs dopaminergiques. Cette potentialisation expliquerait l'efficacité de cette association thérapeutique à la phase initiale du traitement.

Pour GATTAZ (1989), l'intérêt d'une telle association disparaît après dix jours de traitement lorsqu'elle est utilisée chez des patients schizophrènes supposés répondre favorablement aux traitements neuroleptiques. Par contre, ce phénomène d'échappement ne se produirait pas chez des patients neuroleptisés résistant aux traitements antipsychotiques classiques. L'association bromocriptine plus neuroleptique resterait alors supérieure à un traitement par neuroleptique seul après trois et quatre semaines de traitement (MARANGELL 1989, WOLF 1992).

Les symptômes semblant répondre le plus favorablement sont: les hallucinations, les troubles du cours de la pensée, l'hostilité, les idées de persécutions et les préoccupations somatiques (MELTZER 1983, CULTER 1984, MARANGELL 1989).

LEVI-MINZI (1991) rapporte des résultats favorables lorsqu'il adjoint au traitement neuroleptique de la bromocriptine à des doses entre 10 et 20 mg par jour, chez des patients schizophrènes qui présentent une symptomatologie négative

prédominante. Dans les six cas rapportés par cet auteur, la bromocriptine a été prescrite sur de longues périodes allant de 2 à 9 ans. Durant cette période de "27 années traitements" seulement trois épisodes d'exacerbations psychotiques sont survenus, dont deux ont nécessité une augmentation des posologies de neuroleptiques sans recours à une hospitalisation.

Nous avons également observé des résultats similaires (que nous détaillerons au prochain chapitre) chez des patients schizophrènes déficitaires qui ont été rapidement améliorés par un traitement associant neuroleptique et bromocriptine à la dose de 7,5 à 10 mg par jour (LOMBERTIE 1993). Cette association nous semble supérieure, permettant alors une reprise du contact et de l'activité qui n'avait jamais pu être obtenu sous traitement neuroleptique seul.

Au vu de cette revue de la littérature sur l'utilisation de la bromocriptine chez des patients psychotiques, le risque d'exacerbation d'une symptomatologie délirante lors de l'adjonction d'un tel traitement apparaît faible. Au total, 140 patients schizophrènes ont bénéficié d'un traitement par bromocriptine dans le cadre d'une étude avec surveillance clinique et psychologique régulière. Les posologies utilisées allaient de 0,25 à 60 mg par jour (75 patients ont reçu des doses entre 0,25 et 2,5 mg/j, 34 entre 3 et 9 mg/j et 31 entre 10 et 60 mg/j) pour une durée de traitement entre trois et dix semaines. Sur ces 140 patients, 100 (soit 71,5%) ont vu leur traitement neuroleptique poursuivi durant l'étude.

Vingt patients (soit 14,3%) ont présenté une exacerbation psychotique. Mais les résultats apparaissent très différents si on tient compte de la présence ou non d'un traitement neuroleptique associé. Seul 4% des patients sous neuroleptiques ont présenté une aggravation de leurs troubles, alors que 40% des patients sans neuroleptique ont présenté une exacerbation psychotique.

La bromocriptine, lorsqu'elle est associée au traitement neuroleptique, peut représenter une stratégie thérapeutique intéressante dans le traitement de la schizophrénie. Cette attitude thérapeutique apparaît surtout intéressante dans le cas de patients insuffisamment contrôlés par le traitement, ou intolérants aux divers effets secondaires des neuroleptiques.

TABLEAU 4.4.

Bromocriptine et traitement de la schizophrénie

Auteurs (Réf)	Patients	Méthodologies	Résultats
TAMMINGA 1980	6 patients schizophrènes	Etude contrôlée en double aveugle avec cross-over évaluant l'efficacité de la bromocriptine à la dose de 1 mg/j contre placebo chez des patients sans traitement NL (durée de l'étude 3 semaines). Surveillance: clinique et évaluation des symptômes sur une échelle des psychoses.	Pas de différence significative entre bromocriptine et placebo, 4 patients sont restés cliniquement inchangés sous bromocriptine et 2 patients ont présenté une légère et progressive aggravation.
BRAMBILLIA 1983	10 patients hospitalisés (5 schizophrénies indifférenciées, 1 schizophrénie paranoïde, 4 schizophrénies hébéphréniques), âges entre 33 et 56 ans, durée de la maladie entre 13 et 31 ans. Les traitements NL ont été arrêtés 3 semaines avant le début de l'étude.	Etude en simple ouvert étudiant l'efficacité de la bromocriptine seule à la dose de 5 mg/j pendant 6 jours puis à des doses croissantes jusqu'à 40 mg/j pendant 2 semaines. Surveillance: BPRS tous les jours pendant la première semaine, puis tous les 2 jours.	Pas de modification significative observée sur l'échelle de la BPRS, 2 patients recevant de fortes doses de bromocriptine (40 mg/j) ont présenté une majoration de leurs phénomènes hallucinatoires.
MELTZER 1983	9 patients (7 schizophrénies indifférenciées et 2 troubles schizo-affectifs), durée de la maladie entre 1 et 28 ans. Les traitements NL ont été arrêtés 1 à 4 semaines avant le début de l'étude.	Etude en simple ouvert, 1 ^o semaine sous placebo puis bromocriptine à doses variables de 0,25 à 6 mg/j (3 patients ont reçu des doses entre 0,25 et 0,5 mg/j, 2 1 mg/j, 4 entre 4 et 6 mg/j) pendant 21 à 28 jours. Surveillance: BPRS toutes les semaines.	Pas de différence significative des scores de la BPRS entre la période placebo et la fin de l'étude. 1 patient a été très amélioré (0,5 mg/j), 4 ont présenté une amélioration initiale puis une aggravation à partir de la 3 ^o semaine (0,5-6 mg/j), 2 ont présenté une aggravation (1-6 mg/j) et 2 n'ont pas présenté de changement de leurs symptômes. 4 patients ont présenté des nausées et 2 des tremblements.

<p>CUTLER 1984</p>	<p>11 patients schizophrènes, poursuite du traitement NL antérieur à doses stables depuis 1 mois.</p>	<p>Etude en double aveugle randomisée avec cross-over évaluant l'efficacité d'une dose unique de 2 mg de bromocriptine contre placebo. Surveillance: BPRS toutes les 30 mn pendant 2 heures, Taux de bromocriptine sérique.</p>	<p>Réduction significative ($p < 0,01$) des scores de la BPRS dès 30 mn qui persistent jusqu'à la fin de l'étude, 1 patient a présenté une légère aggravation.</p>
<p>GATTAZ 1989</p>	<p>30 Patients (22 schizophrénies paranoïdes, 3 désorganisés, 3 catatoniques et 3 indifférenciés) dont 8 patients hospitalisés pour leurs premiers épisodes délirants, âge moyen 29,5 ans.</p>	<p>Etude comparative randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité d'un traitement par bromocriptine + halopéridol contre placebo + halopéridol. Première dose de bromocriptine de 5 mg à J1 puis 2,5 mg/j pendant 20 jours, posologies d'halopéridol libres. Surveillance: BPRS à J2, J7, J10, J14, J21</p>	<p>Pas de différence significative des scores de la BPRS entre le groupe bromocriptine et le groupe placebo à J21. Amélioration plus importante des scores de la BPRS dans le groupe bromocriptine (-29%) par rapport au groupe placebo (-14%) $p < 0,10$ à J2 persistante jusqu'à J10. Pas de différence significative des posologies d'halopéridol entre les 2 groupes.</p>
<p>MARANGELL 1989</p>	<p>7 patients schizophrènes hospitalisés résistants aux traitements neuroleptiques, durée de la maladie entre 8 et 36 ans (moyenne: 11,2), âges entre 27 et 65 ans (moyenne: 45,9), sous traitement neuroleptique à des doses stables durant l'étude.</p>	<p>Etude comparative en simple aveugle randomisée avec cross-over évaluant l'efficacité d'un traitement par bromocriptine à la dose de 2,5 mg/j + NL contre NL seul, durée: 3 semaines pour chaque traitement. Surveillance: PANSS toutes les semaines.</p>	<p>Amélioration significative des différents scores de la PANSS par rapport à la période initiale d'observation sous bromocriptine + NL. Pas de différence significative des différents scores de la PANSS par rapport à la période initiale d'observation sous NL seul. Amélioration des scores de l'échelle positive et de psychopathologie générale ($p < 0,10$) par rapport au traitement NL seul.</p>

<p>WELLS 1991</p>	<p>7 patients schizophrènes en phase aiguë (4 schizophrénies indifférenciées, 2 désorganisées, 1 paranoïde), durée de la maladie entre 9 et 30 ans (moyenne: 16,7), âges entre 26 et 55 ans (moyenne: 38,9). Chaque patient a été traité par NL pendant 4 semaines sans amélioration de la symptomatologie.</p>	<p>Etude en simple ouvert évaluant l'efficacité d'un traitement par bromocriptine à la dose de 2,5 mg/j pendant 4 semaines avec poursuite du traitement NL à doses constantes. Surveillance: BPRS à J1, J7, J14, J21, J28 et une semaine après arrêt du traitement.</p>	<p>Pas de différence significative des scores de la BPRS par rapport à la période initiale à J1, J7, J14, J21. 1 patient a présenté une aggravation dès la première prise de bromocriptine, 1 patient a été amélioré durablement (-22%), 1 patient a été discrètement amélioré (-10%) et 4 patients n'ont pas présenté de modification clinique.</p>
<p>WOLF 1992</p>	<p>9 patients schizophrènes résistants aux traitements NL (aucune période de bon fonctionnement au cours des 3 années précédant l'étude, échec de 2 traitements NL appartenant à 2 classes différentes pendant 3 mois), âge moyen 45 ans, durée moyenne de l'institutionnalisation 19 ans. Traitement NL stabilisé 4 semaines avant le début de l'étude et poursuivi à doses constantes.</p>	<p>Etude en double aveugle randomisée évaluant après une période de placebo de 4 semaines un traitement par bromocriptine à la dose de 1,25 mg/j pendant 4 semaines contre 2,5 mg/j pendant 4 semaines, wash-out de 1 semaine entre les 2 traitements, poursuite des NL à doses constantes durant l'étude. Surveillance: BPRS toutes les semaines.</p>	<p>Amélioration significative des scores de la BPRS ($p < 0,05$) dès la première semaine et se poursuivant jusqu'à la 4^e semaine sous bromocriptine 2,5 mg/j par rapport à la période placebo. Plus discrète amélioration significative à la 3^e semaine avec échappement à la 4^e semaine sous 1,25 mg/j de bromocriptine. Tous les patients ont été améliorés sous 2,5 mg/j de bromocriptine (2 patients de plus de 20%, 5 entre 10 et 20% et 2 ont présenté une amélioration inférieure à 10%)</p>

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, NL = neuroleptique, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

CHAPITRE 5

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE DANS LES
TROUBLES DELIRANTS: RESULTATS PERSONNELS

1- Généralités.

L'utilisation en pratique courante des traitements neuroleptiques, dans le cadre d'une unité régionale de traitement des psychoses, nous pose souvent un certain nombre de problèmes. En effet, l'importance et la fréquence des effets secondaires, en particulier neurologiques et neuro-endocriniens, limitent les bénéfices thérapeutiques attendus d'un tel traitement. Ces effets adverses, lorsqu'ils sont importants, amènent alors le patient à interrompre son traitement ce qui conduit à de multiples rechutes.

Les manifestations secondaires que nous avons le plus souvent rencontrées sont: Des hyperprolactinémies durables associées à des aménorrhées avec ou sans galactorrhée chez la femme, des impuissances chez l'homme et des manifestations extra-pyramidales avec prédominance de l'hypertonie et de l'akinésie répondant mal aux traitements anticholinergiques. Ces troubles étaient souvent source de doléances légitimes de la part de patients ne comprenant plus l'utilité d'un traitement qui leur apportait plus de désagréments que de bénéfices. La diminution des doses, lorsqu'elle était tentée, se soldait régulièrement par une récurrence délirante, et nous étions obligés de nous contenter de cet équilibre précaire qui ne satisfaisait ni le malade, ni le médecin.

La bromocriptine a été utilisée dans ces troubles, en association avec le traitement neuroleptique, depuis plus de dix ans permettant souvent un meilleur confort et une meilleure tolérance des traitements antipsychotiques. En même temps que s'amendaient les manifestations secondaires des neuroleptiques, nous observions même, chez certains de nos patients, une amélioration clinique, en particulier sur les signes déficitaires de la schizophrénie, que nous n'avions pu obtenir auparavant sous traitement neuroleptique seul.

Cette impression clinique favorable nécessitait une évaluation afin de mieux cerner l'utilité et les avantages d'un tel traitement. Nous avons donc réalisé, dans un premier temps, un travail rétrospectif sur dossiers en reprenant l'évolution de nos patients qui ont bénéficié de cette association thérapeutique.

2- Evaluation rétrospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants.

Lors de cette étude, nous nous sommes heurtés aux difficultés habituelles de ces travaux (données manquantes, absence d'information sur l'évolution) qui ont rendu l'utilisation et l'interprétation des données difficiles. Nous avons retenu 19 patients (tableau 5.1.) qui ont bénéficié d'un traitement adjuvant par bromocriptine entre 1988 et 1992. Ce chiffre est inférieur au nombre total de patients qui ont reçu ce traitement, mais nous n'avons tenu compte que des malades pour lesquels les neuroleptiques étaient poursuivis à doses stables durant le traitement par bromocriptine.

TABLEAU 5.1.

Evaluation rétrospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants.

Patient.	Diagnostic, durée de la maladie, indication de la bromocriptine.	Traitement antérieur.	Doses et durée du traitement.	Evolution.
(1).Femme 26 ans	Schz. paranoïde; 4 ans; aménorrhée, prolactine: 31 ng/ml.	Lévomépromazine: 75 mg/j, halopéridol décanoate: 50 mg/mois.	7,5 mg/j 3 mois.	Correction de l'hyperprolactinémie en un mois (prolactine: 2 ng/ml), réglée après 2 mois de traitement. Episode anxieux sans réactivation délirante après un mois de traitement ayant cédé spontanément sans modification de la thérapeutique.
(2).Femme 33 ans	Schz. paranoïde; 10 ans; aménorrhée de 2 mois, prolactine: 75 ng/ml.	Amisulpride: 600 mg/j, triazolam: 0,125 mg/j.	7,5 mg/j 2 mois	Persistance de l'aménorrhée, prolactinémie après un mois de traitement: 97 ng/ml. Pas d'effet indésirable neurologique, pas de réactivation délirante.
(3).Femme 35 ans	PMD; 10 ans; syndrome aménorrhée-galactorrhée, prolactine: 108 ng/ml.	Pimozide: 6 mg/j, halopéridol décanoate: 50 mg/mois, Lévomépromazine: 90 mg/j.	7,5 mg/j pendant 1 mois puis 10 mg/j 4 mois	Disparition de la galactorrhée après 3 semaines de traitement, prolactinémie à 1 mois: 44 ng/ml, réglée après le 4 ^e mois de traitement (prolactine: 4,4 ng/ml). Persistance de l'amélioration clinique sous bromocriptine, aucun effet secondaire.
(4).Femme 38 ans	PMD; ? aménorrhée de 2 mois, prolactine: 68 ng/ml.	Lévomépromazine: 125 mg/j, carbamazépine: 1200 mg/j.	7,5 mg/j 1 mois 1/2	Persistance de l'aménorrhée, réduction de l'hyperprolactinémie après 1 mois (29 ng/ml). Pas d'effet secondaire ni d'aggravation des troubles psychiatriques.
(5).Femme 24 ans	Schz paranoïde; 3 ans; aménorrhée de 3 mois, prolactine: 195 ng/ml, parkinsonisme.	Pipotiazine: 50 mg/mois, Lévomépromazine: 60 mg/j, oxazépam: 50 mg/j, fluvoxamine: 200 mg/j.	7,5 mg/j 6 mois	Persistance de l'aménorrhée durant les 6 mois, diminution progressive des taux de prolactine (176 ng/ml à 1 mois, 49 ng/ml à 4 mois, 38 ng/ml à 6 mois). Diminution rapide des troubles extrapyramidaux (surtout l'akinésie), aucun effet secondaire psychiatrique ou autre.

(6).Femme 44 ans	PMD; 13 ans; aménorrhée de 2 ans, prolactine: 91 ng/ml, FSH et LH normaux.	Lévomépromazine: 50 mg/j, dichlorhydrate de fluphénazine: 75 mg/j, valpromide: 900 mg/j, tropatépine: 20 mg/j.	7,5 mg/j 4 mois	Persistance de l'aménorrhée, prolactinémie après 2 mois de traitement: 99 ng/ml. Pas d'aggravation de la symptomatologie, pas d'effet secondaire.
(7).Femme 24 ans	Schz. paranoïde; 4 ans; syndrome aménorrhée- galactorrhée, prolactine: 85 ng/ml.	Lévomépromazine: 75 mg/j, amisulpride: 800 mg/j, fluvoxamine: 100 mg/j.	7,5 mg/j 6 mois	Disparition totale de la galactorrhée après 1 mois de traitement malgré l'augmentation des taux de prolactine (194 ng/ml). Réapparition de saignements réguliers après 4 mois (prolactine: 150 ng/ml). Amélioration rapide et durable des troubles psychiatriques 1 semaine après le début du traitement par bromocriptine, effet secondaire: hypotension orthostatique.
(8).Homme 25 ans	Schz. hébéphrénique; 3 ans; prolactine: 42 ng/ml.	Amisulpride: 400 mg/j, lévomépromazine: 75 mg/j oxazépam: 50 mg/j	7,5 mg/j 5 mois	Rapide amélioration clinique 1 semaine après le début du traitement par bromocriptine avec: réduction de l'anxiété, amélioration du contact, disparition du syndrome d'automatisme mental. Réduction progressive des taux de prolactine (35 ng/ml à 1 mois, 8,2 ng/ml à 3 mois) aucun effet secondaire.
(9).Homme 23 ans	Schz. paranoïde; 4 ans; Parkinsonisme, prolactine: 26 ng/ml.	Halopéridol décanoate: 150 mg/ mois alprazolam: 0,75 mg/j.	7,5 mg/j 5 mois	Amélioration de la symptomatologie extrapyramidale (réduction de l'hypertonie et disparition des tremblements). Normalisation des taux de prolactine (0,41 ng/ml à 2 mois). Poursuite de l'amélioration clinique sous traitement puis nouvelle décompensation liée à un arrêt de la thérapeutique.
(10).Femme 39 ans	PHC; 8 ans; syndrome aménorrhée- galactorrhée, prolactine: 73,6 ng/ml, dyskinésies tardives buco-faciales.	Pipotiazine: 100 mg/mois, méprobamate: 1200 mg/j, glibenclamide: 5mg/j,	7,5 mg/j pendant 5 mois, 5 mg/j pendant 3 mois, 10 mg/j pendant 1 an.	Amélioration rapide de la symptomatologie 10 jours après le début du traitement. Disparition de la galactorrhée à 1 mois, diminution des taux de prolactine sans reprise des menstruations. Disparition des dyskinésies tardives au 2 ^e mois de traitement. Nouvelle aggravation 2 mois après la diminution des doses de bromocriptine (5 mg/j) avec réactivation délirante et syndrome extrapyramidal, amélioration après augmentation des posologies de bromocriptine (10 mg/j).

(11).Femme 33 ans	Schz. simple 10 ans; parkinsonisme.	Décanoate de fluphénazine: 50 mg/15 j, flvoxamine: 150 mg/j.	7,5 mg/j 2 ans 1/2.	Réduction rapide des troubles extra-pyramidaux. Pas d'effet secondaire, pas de modification de la symptomatologie psychiatrique.
(12).Femme 34 ans	Schz. simple; 11 ans; aménorrhée de 1 an, prolactine: 35 ng/ml.	oenanthate de fluphénazine: 50 mg/mois, carbamazépine: 600 mg/j, doxépine: 50 mg/j, troatépine: 20 mg/j.	7,5 mg/j 5 ans.	Normalisation de la prolactinémie après 1 mois 1/2 de traitement (prolactine: 18 ng/ml), réglée régulièrement à partir du 3° mois (prolactinémies normales pendant 3 ans). Nouvelle aménorrhée survenant 2 mois après la diminution de la bromocriptine à 5 mg/j (prolactine: 40 ng/ml), Aucun effet secondaire. Amélioration durable des troubles psychiatriques dès les premières semaines de traitement (diminution de l'impulsivité de l'agressivité et amélioration du contact).
(13).Femme 25 ans	Schz. paranoïde; 4 ans; syndrome aménorrhée- galactorrhée, prolactine: 150 ng/ml.	Amisulpride: 150 mg/j.	7,5 mg/j 6 mois.	Disparition de la galactorrhée après 3 semaines de traitement et reprise de saignements irréguliers malgré la persistance de l'hyperprolactinémie (entre 90 et 125 ng/ml). Etat psychiatrique stable pendant 6 mois puis nouvelle décompensation nécessitant une hospitalisation.
(14).Homme 33 ans	Schz. hétérophrénique; 12 ans; parkinsonisme.	Décanoate de fluphénazine: 25 mg/3 semaines.	7,5 mg/j 4 mois.	Rapide amélioration clinique sensible dès le 4° jour de traitement (réduction importante de l'hypertonie et de l'akinésie), nette amélioration du contact et réduction du syndrome délirant, aucun effet secondaire.
(15).Femme 44 ans	Schz. hétérophrénique; ? aménorrhée, prolactine: 49 ng/ml, dyskinésies tardives.	Amisulpride: 150 mg/j, lévomépromazine: 25 mg/j, clorazépatate dipotassique: 50 mg/j.	10 mg/j 6 mois	Diminution des dyskinésies buco-faciales après 15 jours de traitement puis secondairement réduction des mouvements choréo-athétosiques des membres supérieurs. Disparition complète des dyskinésies au 5° mois. Normalisation des taux de prolactine à partir du 3° mois, réglée au 6° mois. Persistance de l'amélioration clinique sous bromocriptine, aucun effet secondaire.
(16).Femme 32 ans	PMD; 1 an; parkinsonisme.	Lévomépromazine: 110 mg/j, carbamazépine: 800 mg/j, clomipramine: 75 mg/j.	7,5 mg/j 2 mois.	Disparition rapide du syndrome extra-pyramidal, amélioration de la thymie, pas d'effet indésirable sous bromocriptine.
(17).Femme 35 ans	PMD; ? aménorrhée, prolactine: 151 ng/ml.	Sulpiride: 200 mg/j, carbamazépine: 600 mg/j.	10 mg/j 10 mois.	Persistance de l'hyperprolactinémie (100 ng/ml à 2 mois, 67,3 ng/ml à 8 mois de traitement), réapparition de saignements irréguliers à partir du 6° mois, régression complète des troubles psychiatriques, pas d'effet secondaire.

(18).Femme 51 ans	PHC; ? galactorrhée, prolactine: 71 ng/ml (ménoposée)	Flupentixol décanoate: 100 mg/mois, clorazépate dipotassique: 50 mg/j troatépine: 20 mg/j.	7,5 mg/j 1 ans.	Disparition de la galactorrhée après 15 jours de traitement, normalisation des taux de prolactine en 6 mois (52 ng/ml à 1 mois puis 1,6 ng/ml à 6 mois), pas d'exacerbation délirante sous traitement.
(19).Femme 27 ans	Schz. hébéphrénique; 4 ans; parkinsonisme	Halopéridol: 10 mg/j, Lévomépromazine: 40 mg/j clorazépate dipotassique: 20 mg/j, fluoxétine: 20 mg/j	7,5 mg/j 2 mois.	Diminution non complète des troubles extrapyramidaux, amélioration de la symptomatologie psychiatrique avec amélioration du contact et diminution des idées délirantes. Nouvelle aggravation clinique après 2 mois de traitement.

Schz. = schizophrénie, PHC = psychose hallucinatoire chronique, PMD = psychose maniaco-dépressive.

Valeur de la prolactine chez la femme = 1 à 20 ng/ml.

Valeur de la prolactine chez l'homme = 1 à 15 ng/ml.

Ces 19 patients (16 femmes et 3 hommes, âgés de 23 à 51 ans, moyenne: 32,9 ans \pm 7,6) étaient traités par neuroleptiques pour une schizophrénie paranoïde (6 patients), une schizophrénie hébéphrénique (4 patients), une schizophrénie simple (2 patients), une psychose hallucinatoire chronique (2 patients) et un accès maniaque d'une psychose maniaco-dépressive connue (5 patients). La durée de la maladie, lorsqu'elle pouvait être connue, était de 1 à 13 ans (moyenne: 6,7 ans \pm 3,9).

Les indications du traitement par bromocriptine était:

- hyperprolactinémie secondaire aux traitements neuroleptiques dans 14 cas (8 patientes présentant une aménorrhée isolée, 5 une aménorrhée-galactorrhée et 1 patient une hyperprolactinémie associée à une impuissance);
- manifestations neurologiques secondaires aux traitements neuroleptiques dans 7 cas (5 patients présentant un parkinsonisme induit et 2 des dyskinésies tardives).

La durée du traitement par bromocriptine a été variable, entre un mois et demi et 5 ans. Les doses utilisées ont été de 5 à 10 mg par jour. Ce traitement a été parfaitement bien supporté par l'ensemble des patients, et les effets secondaires autres que psychiques (nausées, vomissements, crampes abdominales, céphalées, vertiges) ont été très rares, et n'ont jamais justifié l'arrêt du traitement.

Dans les troubles neuro-endocriniens induits par les neuroleptiques, la bromocriptine apparait comme un moyen thérapeutique intéressant. Sur les 14 patients présentant une hyperprolactinémie, 13 ont vu leurs taux diminués. Les prolactinémies avant traitement étaient de 31 à 195 ng/ml, moyenne: 87,43 ng/ml \pm 48,4 (normales; chez la femme: 1 à 20 ng/ml, chez l'homme: 1 à 15 ng/ml), après traitement elles étaient de 1,6 à 150 ng/ml, moyenne: 50,68 \pm 49,2. Les 5 patientes qui

présentaient une galactorrhée ont vu celle-ci totalement disparaître après un mois de traitement. Par contre l'évolution des aménorrhées est plus variable. La réapparition de cycles menstruels réguliers n'a été observée que dans un tiers des cas, et la normalisation des taux de prolactine n'a été obtenue que dans 43% des cas (6 patients sur 14).

Ces résultats sont similaires à ceux présentés par BEUMONT (1975) et MATSUOKA (1986) qui constataient une diminution rapide et importante de la galactorrhée alors que les aménorrhées étaient plus longues à régresser. Le délai d'action est variable, entre un et six mois, et semble être plus long lorsque les taux hormonaux sont plus élevés. De même, la régularisation des taux de prolactine est plus rapide lorsque la bromocriptine est prescrite précocement sans attendre la constitution, sous neuroleptique, d'une hyperprolactinémie importante.

Les neuroleptiques engendrant les plus fortes hausses des taux de prolactine sont les benzamides substituées (6 patients sur 14 étaient traités par amisulpride ou sulpiride). Les taux observés sous ces traitements sont de 2 à 7 fois supérieurs aux taux normaux. Ces hyperprolactinémies sont, lorsque les doses utilisées de benzamides sont supérieures à 150 mg/j, non ou incomplètement contrôlées par des posologies de 7,5 à 10 mg/j de bromocriptine (patientes 2, 7, 13, 17). Ces résultats suggèrent qu'il n'existe pas de phénomène de tolérance, au moins à moyen terme, lors de l'utilisation de neuroleptiques connus pour leurs importants effets hyperprolactinémisants. Ceci est en concordance avec notre expérience clinique, où nous constatons des hyperprolactinémies entre 5 et 10 fois les valeurs normales pendant plusieurs années chez des patientes traitées par benzamides substituées aux longs cours.

Les cinq patients présentant des troubles extra-pyramidaux induits ont été améliorés par le traitement. Ces manifestations, qui évoluaient de façon chronique chez des patients traités le plus souvent par des neuroleptiques d'action prolongée (patients 5, 9, 10, 14), étaient peu améliorées par le traitement anticholinergique. Les symptômes répondant le plus rapidement, souvent en quelques jours, sont l'akinésie et l'hypertonie alors que les tremblements s'amendent plus tardivement.

La tolérance psychiatrique de ce traitement adjuvant par bromocriptine a été bonne. Aucune réactivation délirante n'a été observée aux cours des premières semaines de traitement. Trois patients (patients 1, 13, 19) ont présenté une aggravation de leurs troubles. La première, traitée pour une schizophrénie paranoïde, a présenté, après un mois de traitement un nouvel épisode dissociatif qui céda sans modification thérapeutique après quelques jours d'hospitalisation. La deuxième, suivie également pour une schizophrénie paranoïde, a présenté après 6 mois de traitement un nouvel épisode délirant qui a nécessité une hospitalisation et une augmentation des doses d'amisulpride. Le dernier patient connu du service pour une schizophrénie hébéphrénique a présenté une décompensation aiguë survenant deux mois après le début de son traitement par bromocriptine. Cette décompensation était liée en partie à une mauvaise observance de son traitement neuroleptique.

Deux autres malades ont également présenté une aggravation de leurs troubles liée à un arrêt de toute thérapeutique après 5 mois de traitement (patient 9), et survenant 2 mois après une réduction de 2,5 mg de sa posologie journalière de bromocriptine (patiente 10).

Paradoxalement, chez certains de nos malades, nous avons observé une amélioration clinique manifeste, survenant rapidement après le début du traitement par bromocriptine (patients 7, 8, 10, 12, 14). Cette amélioration nous a semblé durable,

et nous observions chez ces patients, souvent incomplètement améliorés par le traitement neuroleptique, une reprise du contact avec diminution des manifestations délirantes et de l'angoisse. La reprise du contact et de l'activité a été particulièrement nette chez deux patients traités au long cours par neuroleptique pour une schizophrénie hébéphrénique (patients 8 et 14) et pour lesquels aucune autre thérapeutique n'avait permis un tel résultat.

3- Evaluation prospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants.

3.1.- *Protocole de l'étude.*

3.1.1.- But de l'étude.

Les difficultés d'appréciation fiable des données que nous avons rencontrées lors de l'évaluation rétrospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine, nous ont conduit à réaliser cette étude. Le but n'est pas de prouver une éventuelle efficacité de ce traitement, ce qui nécessiterait une étude comparative, mais de préciser les potentialités éventuelles et la bonne tolérance de l'association thérapeutique neuroleptique plus bromocriptine dans les psychoses et les troubles adverses induits par les neuroleptiques.

Ce travail nous apparaît important afin d'évaluer de façon fiable ce type d'association thérapeutique pour en préciser les indications et justifier secondairement la poursuite des travaux de recherches sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques dans les troubles psychotiques.

3.1.2.- Méthode de surveillance.

Entre le 01/03/93 et le 15/08/93, nous avons suivi régulièrement quatorze patients qui, sous neuroleptiques ont présenté des effets secondaires neurologiques et neuro-endocriniens que nous avons traité par bromocriptine. Cette surveillance était constituée, outre par la surveillance clinique et paraclinique habituelle, par plusieurs échelles d'évaluation durant un ou deux mois et par une surveillance régulière des taux de prolactine sérique.

Les troubles extra-pyramidaux ont été évalués à l'aide:

- de l'échelle de SIMPSON et ANGUS (1970) qui comprend dix items cotés de 0 à 4 (annexe A). Un score global inférieur à 0,3 (obtenu en divisant par 10 la somme de tous les items) est considéré comme correspondant à un état normal (LEJOYEUX 113).

- de ESRS: Extrapiramidal Symptom Rating Scale (CHOUINARD 1980); cette échelle est constituée d'un questionnaire de 12 items d'évaluation des symptômes parkinsoniens et dystoniques rapportés par le malade, d'une échelle d'évaluation clinique de 8 items des symptômes parkinsoniens, d'une échelle d'évaluation des dystonies et des dyskinésies tardives (annexe B).

Les symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes ont été évalués par la PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale (KAY 1987). Cette échelle construite à partir de 18 items de la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) et de 12 items provenant de la Psychopatology Rating Schedule, est constituée de 30 items comprenant trois sous échelles: positive de 7 items, négative de 7 items et générale de 16 items (annexe C).

Chaque item est parfaitement défini dans un manuel de cotation avec une notation de 1 à 7 (absent à extrême). La majeure partie de l'appréciation est fondée sur un entretien formel semi-structuré durant 30 à 40 minutes visant à observer directement les fonctions affectives, psychomotrices et cognitives, la perception, l'attention, les facultés d'intégration et relationnelles. Compte tenu de la cotation de chaque item, la fourchette des scores possibles est de 7 à 49 pour les échelles positives et négatives et de 16 à 112 pour l'échelle de psychopathologie générale.

Ces différentes évaluations ont été réalisées aux temps J 0, J 7, J 14, J 21, J 28 et lorsque cela a été possible après deux mois de traitement.

Des dosages de prolactine ont été réalisés chaque semaine pendant un mois, puis au deuxième mois en cas d'hyperprolactinémie, avant et à la fin du traitement par bromocriptine en absence d'hyperprolactinémie. Un dosage de FSH et de LH chez les femmes et de testostérone chez les hommes ont été également réalisés à J 0, J 28 et au deuxième mois. Ces prélèvements étaient effectués afin de réduire au maximum les causes de variations, à 8 heures chez des patients aux repos depuis 20 minutes et à jeun.

TABLEAU 5.2.

Protocole de surveillance

J0	J7	J14	J21	J28	2° mois
Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine, FSH, LH, Testostérone.	Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine *.	Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine *.	Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine *.	Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine, FSH, LH, Testostérone.	Ex. clinique, PANSS, ESRS, E. de Simpson et Angus, Prolactine, FSH, LH, Testostérone.

* Uniquement en cas d'hyperprolactinémie.

3.1.3.- Patients et traitements.

Quatorze patients (6 femmes et 8 hommes) âgés de 22 à 51 ans, moyenne 31,6 ans \pm 10,3, ont été traités par bromocriptine pour une hyperprolactinémie (9 patients) ou/et un parkinsonisme (9 patients) secondaires aux traitements neuroleptiques. Douze patients étaient traités pour une schizophrénie, un pour des troubles du comportement liés à l'utilisation d'alcool et un pour des troubles schizo-affectifs.

Les principales caractéristiques des patients et les indications du traitement par bromocriptine sont résumées sur le tableau 5.3.

Tous les patients présentant une hyperprolactinémie avaient une image scannographique normale de la selle turcique.

Parmi ces patients, neuf étaient hospitalisés lors de l'introduction du traitement par bromocriptine, trois étaient suivis régulièrement en hôpital de jour et deux étaient suivis en externe.

La durée d'évolution des troubles était en moyenne de 8,5 ans (de 1 à 25 ans). Six patients présentaient une décompensation aiguë et huit étaient stabilisés, avec de doses stables de neuroleptiques, depuis plus de six mois.

La durée de la surveillance a été de 28 jours pour les patients 3, 7, 8, 11, 13, 14 et de deux mois pour les autres.

TABLEAU 5.3.

Principales caractéristiques des patients et indication du traitement par bromocriptine.

	Age Sexe	Diagnostic (CIM X)	Durée d'évolution de la maladie	Evolution actuelle	Traitement	Indication de la bromocriptine
1	32 M	Troubles du comportement liés à l'utilisation d'alcool.	3 ans.	Stabilisée	Décanoate de fluphénazine: 25 mg/mois, oxazéпам: 10 mg/j, tianeptine: 37,5 mg/j acide valproïque: 1500 mg/j.	Parkinsonisme.
2	34 M	Schizophrénie paranoïde.	14 ans.	Stabilisée	Pipotiazine: 75 mg/mois, cyamémazine: 75 mg/j.	Parkinsonisme.
3	22 F	Schizophrénie paranoïde.	3 ans.	Stabilisée	Décanoate de fluphénazine: 75 mg/21 j, alprazolam: 0,25 mg/j.	Hyperprolactinémie, parkinsonisme.
4	22 M	Schizophrénie indifférenciée.	1 ans.	Episode aigu.	Amisulpride: 800 mg/j, cymémazine: 25 mg/j, clorazéпate dipotassique: 50 mg/j.	Hyperprolactinémie, parkinsonisme.
5	27 M	Schizophrénie hébéphrénique.	8 ans.	Episode aigu.	Zucloпenthixol décanoate: 800 mg/mois, cymémazine: 200 mg/j, diazéпam: 10 mg/j.	Parkinsonisme.
6	51 F	Schizophrénie simple.	10 ans.	Stabilisée.	Halopéridol décanoate: 25 mg/mois.	Parkinsonisme.

7	27 M	Schizophrénie paranoïde.	7 ans.	Stabilisée	Zuclopendixol décanoate: 200 mg/15 j, cymémazine: 150 mg/j, clorazépate dipotassique: 50 mg/j, trimipramine: 100 mg/j.	Hyperprolactinémie.
8	50 F	Troubles schizo-affectifs.	23 ans.	Stabilisée.	Décanoate de fluphénazine: 100 mg/mois, valpromide: 1200 mg/j, clorazépate dipotassique: 15 mg/j.	Hyperprolactinémie, parkinsonisme.
9	27 M	Schizophrénie hébéphrénique.	6 ans.	Stabilisée.	Rispéridone: 8 mg/j, clorazépate dipotassique: 75 mg/j.	Hyperprolactinémie.
10	24 F	Schizophrénie hébéphrénique.	3 ans.	Stabilisée.	Amisulpride: 150 mg/j, clorazépate dipotassique: 25 mg/j, fluoxétine: 20 mg/j.	Hyperprolactinémie.
11	25 M	Schizophrénie paranoïde.	7 ans.	Episode aigu.	Amisulpride: 800 mg/j, cymémazine: 300 mg/j, clorazépate dipotassique: 25 mg/j.	Hyperprolactinémie.
12	23 M	Schizophrénie paranoïde.	1 an 1/2.	Episode aigu.	Halopéridol décanoate: 100 mg/mois.	Parkinsonisme.
13	28 F	Schizophrénie paranoïde.	8 ans.	Episode aigu.	Zuclopendixol décanoate: 1000 mg/mois.	Hyperprolactinémie.
14	47 F	Schizophrénie paranoïde.	25 ans.	Episode aigu.	Halopéridol: 25 mg/j, cymémazine: 200 mg/j.	Hyperprolactinémie.

La bromocriptine a été administrée à la dose de 7,5 mg/j en trois prises au milieu des repas. Les posologies ont été augmentées progressivement sur une semaine à raison d'un demi comprimé à 2,5 mg par jour.

Le patient 4 a été traité par des doses de bromocriptine de 10 mg/j en raison d'un syndrome akinétique très important.

Neuf patients étaient traités par neuroleptiques retardés (patient 1,2,3,5,6,7,8,12,13), trois par amisulpride, un par halopéridol et un par rispéridone (neuroleptique présentant une activité antagoniste dopaminergique et sérotoninergique).

Les posologies n'ont pas été modifiées durant la période d'observation sauf chez deux malades

-Patient 5: augmentation de 50 mg/j des doses de cymémazine à J 14.

-Patient 14: augmentation de 2 mg/j des doses d'halopéridol à J 7.

3.2.- Résultats.

3.2.1.- Evolution des troubles extra-pyramidaux.

Les principales valeurs des différentes échelles d'évaluation des symptômes extra-pyramidaux sont résumées sur le tableau 5.4.

Les comparaisons statistiques ont été réalisées par un test non paramétrique sur séries non appariées (test de Wilcoxon). L'absence de liaison entre les séries de valeurs a été au préalable confirmée (coefficient de corrélation des rangs de Spearman).

TABLEAU 5.4.

Evolution des scores de l'échelle de l'ESRS.

Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
1	8	1	0	0	0	0
2	11	2	-	1	0	0
3	8	7	4	5	2	-
4	14	11	7	5	1	1
5	10	6	1	1	0	3
6	13	11	9	3	5	6
7	2	2	3	2	0	-
8	14	11	11	9	10	-
9	0	1	1	0	0	1
10	2	0	0	2	1	0
11	2	3	5	2	2	-
12	7	6	11	2	0	0
13	0	0	1	1	1	-
14	3	1	3	0	0	-

Evolution des scores des symptômes parkinsoniens et dystoniques rapportés par le malade (0 à 36).

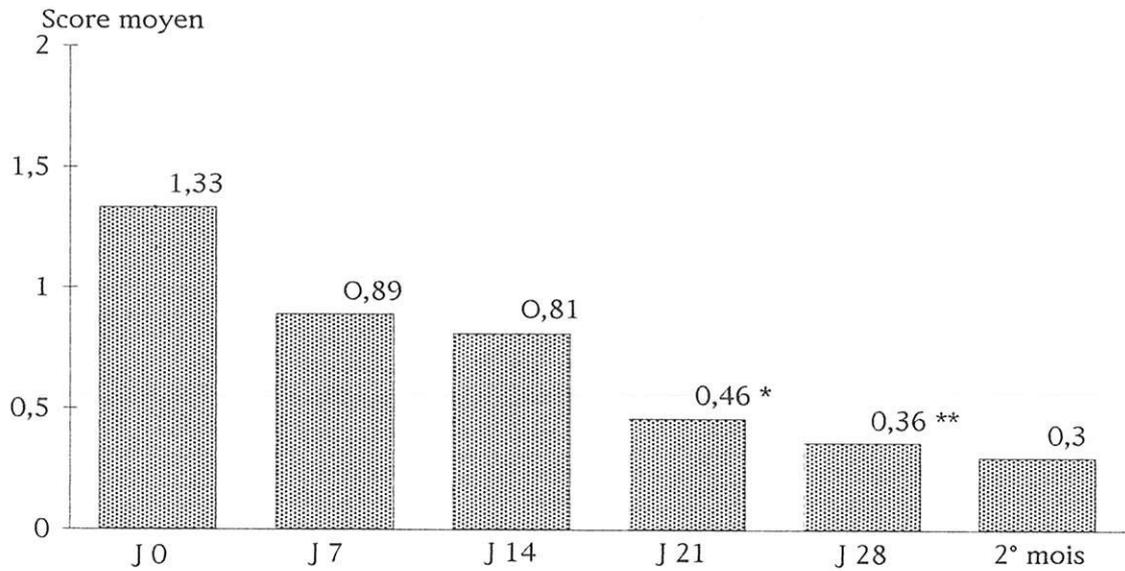
Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
1	1,65	0,6	0,3	0,1	0	0,1
2	2	0,4	-	0,45	0,25	0
3	1,8	0,8	0,85	0,65	0,8	-
4	1,53	1,4	1,5	0,6	0,25	0,6
5	2,5	1,8	0,8	0,3	0,4	0,9
6	2,1	1,4	1	0,8	0,6	0,5
7	0,65	0,7	0,7	0,3	0,25	-
8	3	2,7	1,8	1,5	1,2	-
9	0,37	0,25	0	0,12	0	0
10	0,75	0,62	0,12	0,3	0,3	0,3
11	0,37	0,7	0,75	0,3	0,45	-
12	1	0,5	2,5	0,4	0,3	0
13	0,47	0,12	0,12	0,12	0,25	-
14	0,5	0,5	0,1	0,5	0	-

Evolution des scores des symptômes parkinsoniens (0 à 6).

Evolution des scores de l'échelle de Simpson et Angus.

Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
1	1,1	0,4	0,1	0	0	0
2	1,3	0,4	-	0,1	0,1	0,1
3	1,5	1	0,8	0,7	0,5	-
4	1,2	1	0,8	0,3	0,3	0,2
5	1,5	1,3	0,5	0,2	0,3	0,3
6	1,8	1,6	1,3	0,9	0,9	0,4
7	0,2	0,2	0,3	0,1	0,2	-
8	2,4	1,9	1,5	1,2	1,2	-
9	0	0,1	0	0	0	0,1
10	0	0,2	0	0,3	0,2	0,2
11	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	-
12	0,6	0,4	1,6	0,4	0,1	0
13	0,1	0,1	0	0,3	0	-
14	0,1	0	0,3	0	0	-

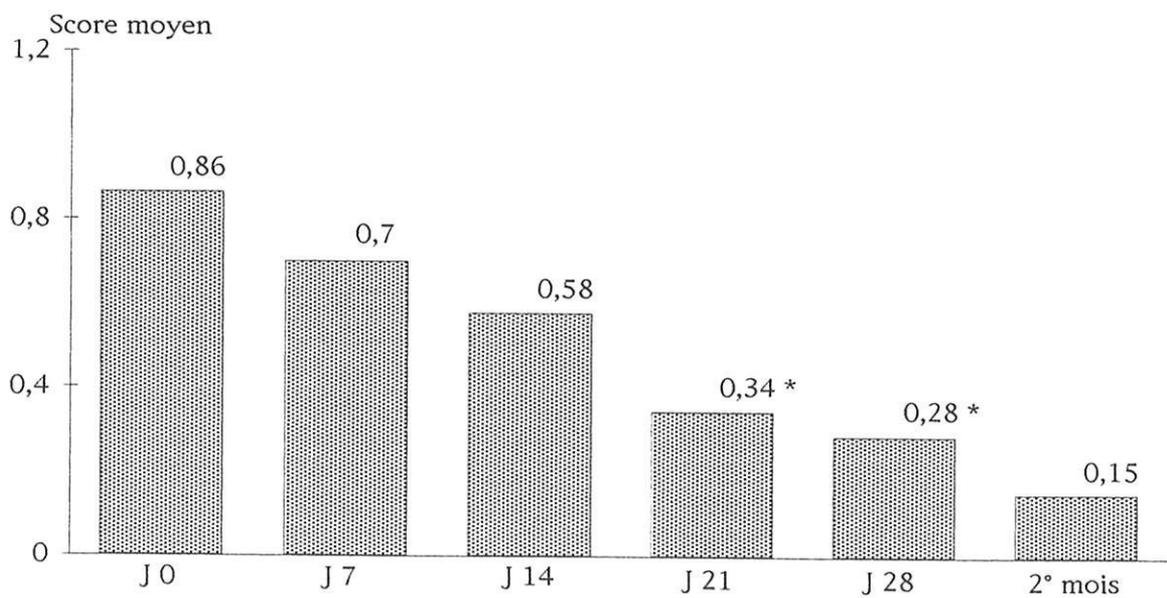
EVOLUTION DES SCORES DE L'ECHELLE DES SYMPTOMES
PARKINSONIENS DE L'ESRS (ensemble des patients)



* $p < 0,05$ (test de Wilcoxon: comparaison des scores par rapport à J0)

** $p < 0,01$

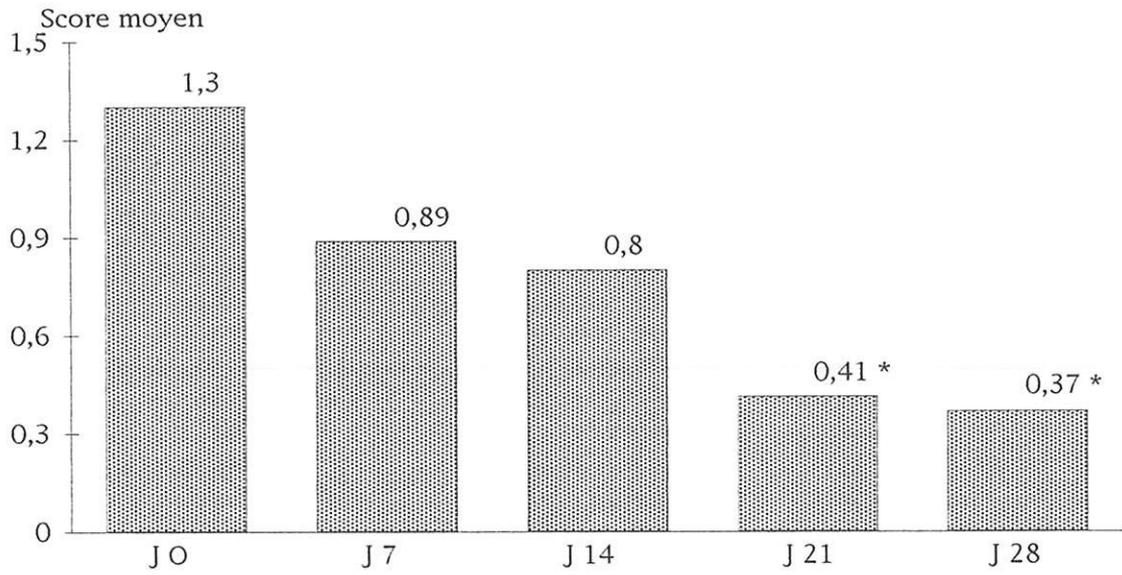
EVOLUTION DES SCORES DE L'ECHELLE DE SIMPSON ET ANGUS
(ensemble des patients)



* $p < 0,05$ (test de Wilcoxon: comparaison des scores par rapport à J0)

EVOLUTION DES SCORES DE L'ECHELLE DE SIMPSON ET ANGUS

(9 patients souffrant de troubles extra-pyramidaux)



p < 0,05 (Test de Wilcoxon: comparaison des scores par rapport à J0)

Les comparaisons furent effectuées entre les temps J 0 et J 7, J 14, J 21, J 28 et au deuxième mois pour l'ESRS.

Tous les patients ont présenté une amélioration de leurs troubles extra-pyramidaux au cours du traitement par bromocriptine. Cette amélioration, appréciée sur l'ensemble des malades (indemnes et souffrants de troubles extra-pyramidaux) par l'échelle des symptômes parkinsoniens de l'ESRS, a été de 60% à la deuxième semaine (NS), de 65% à la troisième semaine ($p < 0,05$) et de 72% à la quatrième semaine ($p < 0,01$). Ces résultats s'accompagnent d'une diminution importante des doléances et des plaintes des malades appréciées par l'échelle d'évaluation des symptômes parkinsoniens rapportés par le patient (diminution de 35% à la 2^e semaine, de 66% à la 3^e semaine et de 76% à la 4^e semaine).

Une amélioration similaire a été observée avec l'échelle des troubles extra-pyramidaux de Simpson et Angus; réduction des scores moyens par rapport à J 0 de 33% à la deuxième semaine (NS), de 60% à la troisième semaine ($p \leq 0,05$) et de 66% à la quatrième semaine ($p < 0,05$).

Les neuf patients souffrant de parkinsonisme (total $\geq 0,3$ à l'échelle de Simpson et Angus) ont vu leurs troubles diminuer de façon importante pour quatre d'entre eux (réduction $\geq 50\%$ à la 4^e semaine par rapport à J 0 pour les patients 3, 5, 6, 8), et disparaître pour les cinq autres (patients 1, 2, 4, 11, 12). L'amélioration moyenne a été de 55% à la deuxième semaine (NS), de 70% à la troisième semaine ($p < 0,05$) et de 71% à la quatrième semaine ($p < 0,05$).

Les résultats des différentes échelles, obtenus au deuxième mois pour 8 patients, suggèrent que l'amélioration sous bromocriptine des troubles parkinsoniens induits par les neuroleptiques est durable.

Les symptômes les plus rapidement améliorés par le traitement sont: l'hypertonie et l'akinésie et ceci dès la première semaine après l'introduction de la bromocriptine, puis l'akathisie et les tremblements qui sont plus longs à régresser.

Trois malades ont présenté des manifestations dystoniques (chroniques pour le patient 6 et aiguës pour les patients 4 et 13). Dans les deux cas, les dystonies aiguës ont disparu rapidement sous traitement en deux semaines, alors que les manifestations dystoniques chroniques, observées chez le patient 6, ont persisté. L'ancienneté des prescriptions de neuroleptiques (supérieure à deux semaines pour l'ensemble des patients), explique probablement la faible incidence des dystonies aiguës qui surviennent principalement lors de la première semaine de traitement.

3.2.2.- Evolution des taux de prolactine.

Aucune modification significative des taux de prolactine n'a été mis en évidence entre J 0 , la quatrième et le deuxième mois de traitement par bromocriptine.

Les taux moyens de prolactine à J 0 étaient de 32,05 ng/ml \pm 27,19 et à J 28 de 26,77 ng/ml \pm 25,74 (réduction de 20%).

Aucune variation significative des taux de FSH, LH et de testostérone n'a été observée.

TABLEAU 5.5

Evolution des taux de prolactine.

Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
1	15	-	-	-	4,6	-
2	6,5	-	-	-	5,2	5,7
3	38	29	34	37	31	-
4	37	19	21	25	49	46
5	15	-	-	-	19	34
6	3,8	-	-	-	5	2,6
7	18	9,3	17	15	16	-
8	50,5	33	24	30	41	-
9	31	25	22	31	33	31
10	100	72	96	92	101	70
11	28	24	24	21	26	-
12	6,9	-	-	-	0,97	-
13	73	61	49	31	25	-
14	26	22	25	20	18	-

Parmi les neufs patients présentant une hyperprolactinémie (normales: 1 à 20 ng/ml chez la femme et 1 à 15 ng/ml chez l'homme), deux ont vu leurs taux baisser de plus de 30% à la quatrième semaine (patients 13, 14), trois ont vu leurs taux diminuer de 10 à 20% (patients 3, 7, 8), trois ont vu leurs taux rester inchangés (patients 9, 10, 11) et un a vu ses taux augmenter de plus de 20% (patient 4). Les taux moyens de prolactine des patients présentant une hyperprolactinémie à J 0 était de 43,05 ng/ml \pm 24,33 et de 36,26 \pm 25,05 à J 28 (diminution de 15%).

Un patient (5) a développé une hyperprolactinémie au cours du deuxième mois de traitement (15 ng/ml à J 0 puis 34 ng/ml au 2° mois).

3.2.3.- Evolution des scores de la PANSS.

Le traitement par bromocriptine a été parfaitement bien supporté par l'ensemble des patients. Seul un patient (7) a présenté une légère aggravation au deuxième mois, survenant après une nette amélioration.

Les principales valeurs des échelles de la PANSS sont résumées sur le tableau 5.6.

Les comparaisons statistiques ont été réalisés par un test non paramétrique sur séries appariées (test T de Wilcoxon), la liaison entre les séries de valeurs (entre J 0 et J 7, J 14, J 21 et J 28) ayant été auparavant évaluée par le coefficient de Spearman avec un risque α de 5%.

Les comparaisons furent effectuées entre les temps J 0 et J 7, J 14, J 21, J 28.

En moyenne une diminution des scores de toutes les échelles de la PANSS a été observée (diminution des scores totaux de 11% à J 7, de 12% à J 14, de 20% à J 21 et de 29% à J 28).

Cette réduction a été, pour l'échelle positive, de 21% à J 21 ($p < 0,05$) et de 30% à J 28 ($p < 0,01$) et, pour l'échelle négative, de 14% à J 21 ($p < 0,05$) et de 21% à J 28 ($p < 0,01$). Une diminution similaire a été observée sur l'échelle de psychopathologie générale.

Les six malades traités par neuroleptique pour une exacerbation aiguë de leurs troubles (patients 4, 5, 11, 12, 13, 14) ont été améliorés par l'association thérapeutique neuroleptique plus bromocriptine. La diminution moyenne observée des scores sur l'échelle positive a été plus importante et plus précoce que celle observée pour l'échelle négative (-37% à J 28 pour l'échelle positive contre -30% pour l'échelle négative). L'évolution des scores de ces deux échelles (amélioration plus importante des scores de l'échelle positive par rapport à l'échelle négative), est le type de réponse généralement observée lors du traitement de patients psychotiques en phase aiguë ou de décompensation d'une psychose chronique.

TABLEAU 5.6.

Evolution des scores de la PANSS.

Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
2	15	12	-	14	11	11
3	17	17	17	17	15	-
4	21	21	18	16	11	12
5	33	29	29	27	26	21
6	15	13	14	13	12	12
7	26	24	21	18	19	-
9	21	23	18	17	14	24
10	12	14	15	12	14	13
11	36	24	29	22	21	-
12	24	19	19	17	12	13
13	33	31	28	25	24	-
14	27	26	27	23	15	-

Evolution des scores de l'échelle positive de la PANSS.

Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
2	35	22	-	29	23	14
3	16	18	17	19	20	-
4	24	19	18	22	16	20
5	32	33	31	29	23	27
6	18	17	17	18	9	11
7	19	19	22	21	21	-
9	26	21	23	25	24	28
10	30	26	20	21	24	20
11	25	22	24	21	18	-
12	18	21	21	15	14	13
13	41	32	30	29	30	-
14	33	30	28	25	19	-

Evolution des scores de l'échelle négative de la PANSS.

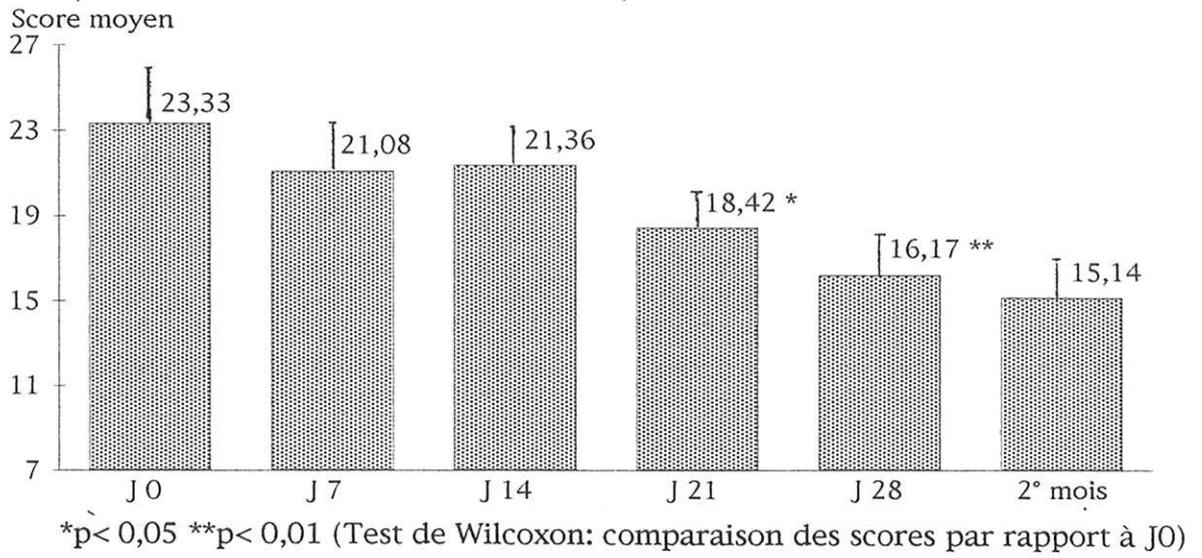
Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
2	48	38	-	46	31	30
3	40	35	41	40	37	-
4	48	42	37	33	32	34
5	67	65	59	57	53	55
6	44	42	36	36	27	28
7	51	45	44	41	44	-
9	49	45	38	39	36	48
10	46	46	40	36	35	36
11	56	45	51	39	38	-
12	42	40	47	33	30	28
13	80	61	54	51	49	-
14	77	67	61	49	38	-

Evolution des scores de l'échelle de psychopathologie
générale de la PANSS.

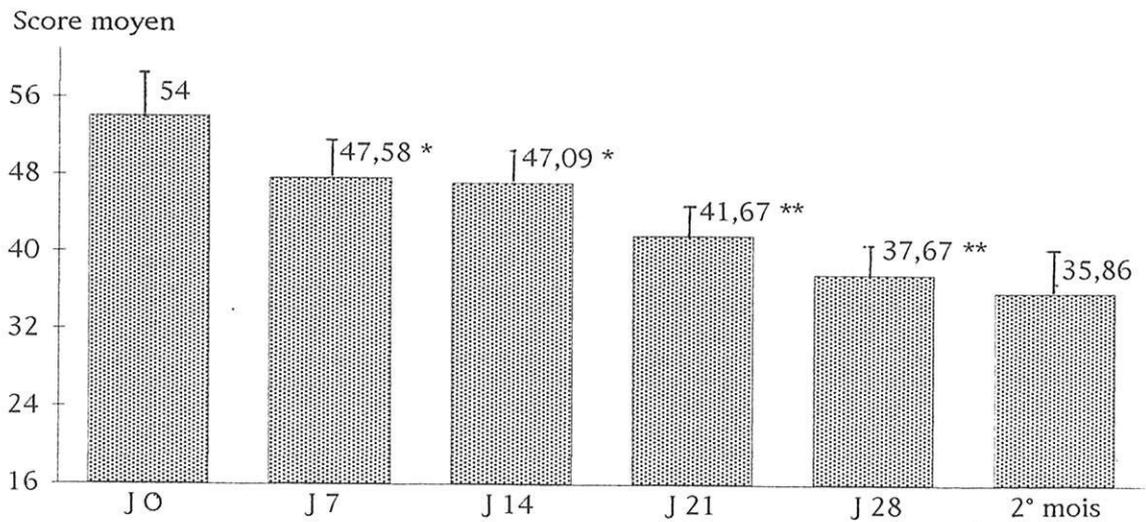
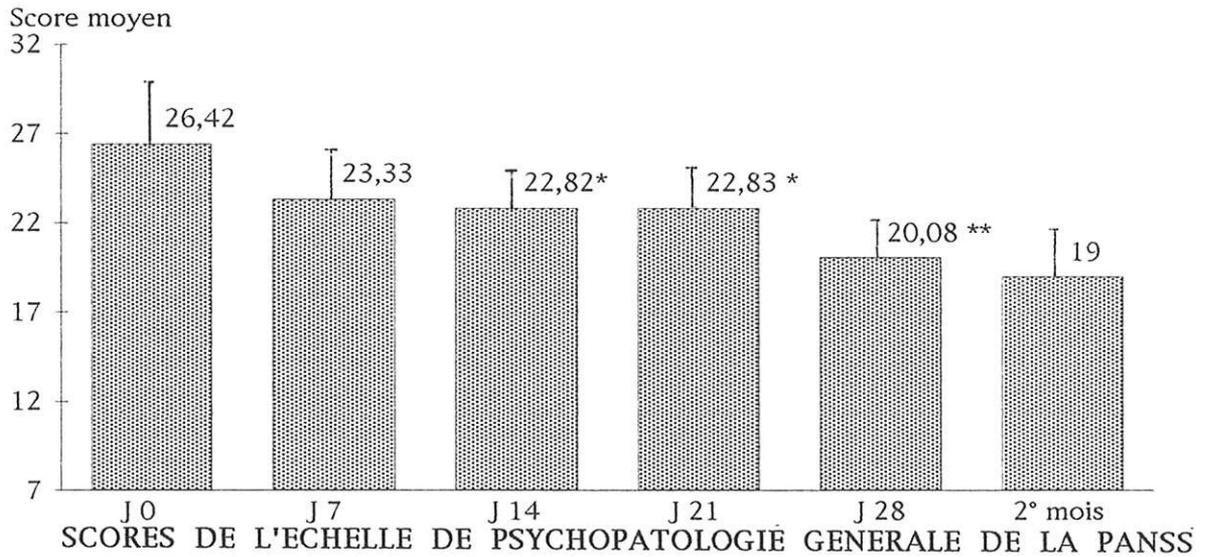
Patients	J 0	J 7	J 14	J 21	J 28	2° mois
2	98	72	-	89	65	55
3	73	70	75	76	72	-
4	93	82	73	71	59	66
5	132	127	119	113	102	103
6	77	72	67	67	48	51
7	96	88	87	80	84	-
9	96	89	79	81	74	100
10	88	86	75	69	73	-
11	117	91	104	82	77	-
12	84	80	87	65	56	54
13	154	124	112	105	100	-
14	137	123	116	97	72	-

Evolution des scores totaux de la PANSS

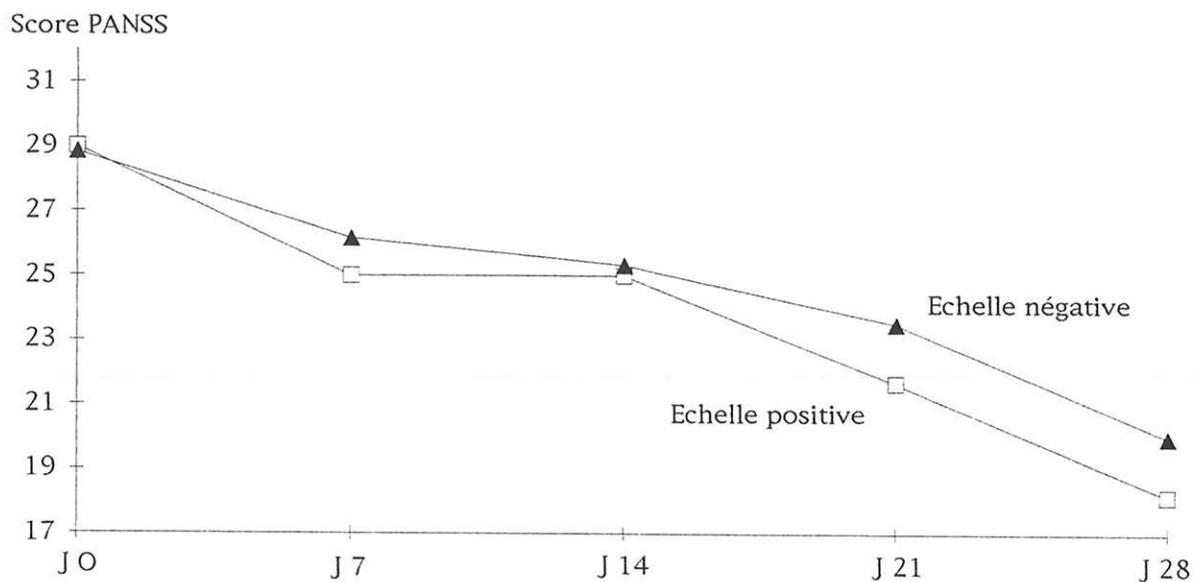
SCORES DE L'ECHELLE POSITIVE DE LA PANSS



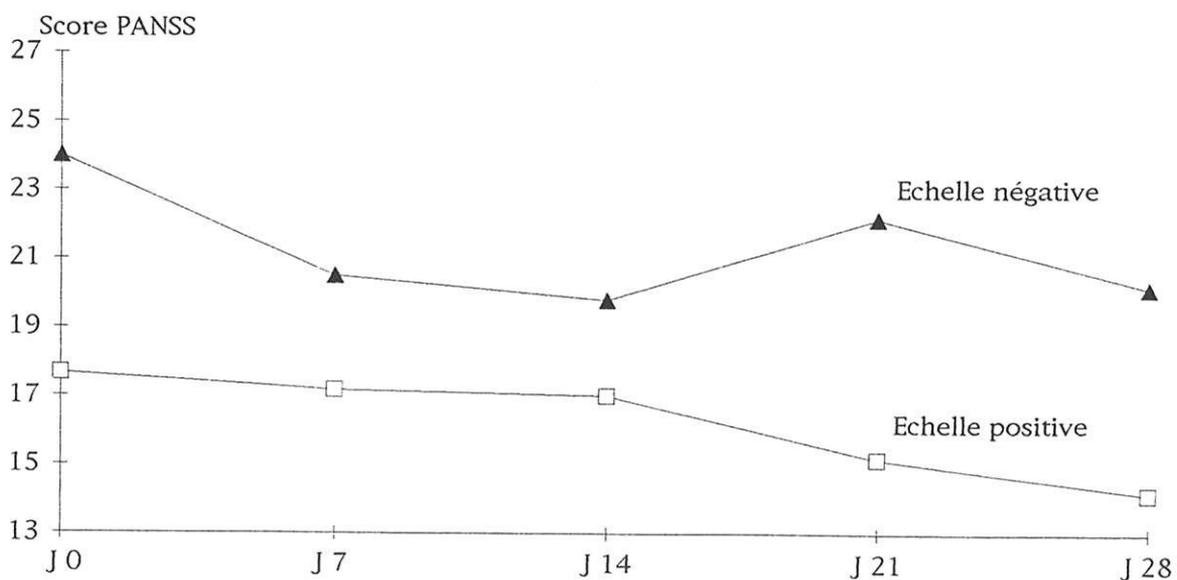
SCORES DE L'ECHELLE NEGATIVE DE LA PANSS



EVOLUTION DES SCORES DE L'ECHELLE POSITIVE ET NEGATIVE DE LA PANSS (patients traités au cours d'un épisode aigu)



EVOLUTION DES SCORES DE L'ECHELLE POSITIVE ET NEGATIVE DE LA PANSS (patients stabilisés depuis plus de six mois)



L'amélioration du score total de la PANSS a été de:

- 37% à J 28 et de 29% au 2^e mois pour le patient 4;
- 22% à J 28 et au 2^e mois pour le patient 5;
- 34% à J 28 et de 54% au 2^e mois pour le patient 11;
- 33% à J 28 pour le patient 12;
- 35% à J 28 pour le patient 13;
- 47% à J 28 pour le patient 14.

Les six malades stabilisés depuis plus de six mois par des doses stables de neuroleptiques (patients 2, 3, 6, 7, 9, 10) ont présenté des modifications de leurs troubles au cours du traitement par bromocriptine.

Les scores moyens des échelles positives et négatives étaient sensiblement différents de ceux observés chez les patients traités pour une exacerbation aiguë ($29 \pm 5,9$ pour le groupe aigu contre $17,67 \pm 5,05$ pour le groupe stabilisé en ce qui concerne l'échelle positive et $28,83 \pm 8,13$ contre $24 \pm 7,56$ pour l'échelle négative).

En moyenne, les scores de l'échelle positive ont peu varié durant les trois premières semaines de traitement. A la quatrième semaine, une diminution de 20% des scores moyens a été observée par rapport à J 0.

Par contre, une diminution rapide et stable des scores moyens de l'échelle négative a été observée dès la première semaine (-14% à J 7, -17% à J 14, -8% à J 21 et -15% à J 28) chez ces patients qui présentaient une symptomatologie négative prédominante.

L'amélioration du score total de la PANSS a été de:

- 33% à J 28 et de 44% au 2^e mois pour le patient 2;

- 1% à J 28 pour le patient 3;
- 38% à J 28 et de 33% au 2° mois pour le patient 6;
- 12% à J 28 pour le patient 7;
- 23% à J 28 suivi d'une aggravation au 2° mois (+ 4% par rapport à J 0) pour le patient 9);
- 17% à J 28 pour le patient 10.

3.3.- *Discussion.*

3.3.1.- Manifestations neurologiques indésirables.

La régression des troubles extra-pyramidaux observée au cours du traitement par bromocriptine a été importante. Celle-ci est survenue dans des délais variables entre une semaine (patients 1, 2, 3) et trois semaines (patients 4, 8) réduction \geq 50% par rapport aux scores initiaux. Tous les symptômes ont été améliorés y compris les tremblements et l'akathisie qui sont traditionnellement peu soulagés par les traitements anticholinergiques.

Le rôle joué par la bromocriptine ne peut néanmoins être affirmé avec certitude étant donné la méthodologie utilisée. En effet, ce résultat positif peut être le témoin d'un effet placebo important, ou encore être expliqué par l'évolution spontanée de ces troubles. Mais la constante amélioration observée chez tous les patients, hormis le patient 12 qui a présenté une aggravation transitoire à la deuxième semaine de traitement, plaide plutôt en faveur d'un effet propre de la bromocriptine. De plus, cette amélioration a également été observée chez les patients qui présentaient des troubles extra-pyramidaux d'évolution chronique ou sub-chronique faiblement contrôlés par un traitement anticholinergique antérieur (patients 1, 2, 3, 6, 8).

L'action de la bromocriptine semble pouvoir s'expliquer par son effet agoniste dopaminergique. En s'opposant à l'action des neuroleptiques, elle a permis de lever le blocage excessif des récepteurs D2 post-synaptiques et de rétablir ainsi l'équilibre de la balance acétylcholine-dopamine perturbée par le traitement.

La question que l'on peut alors se poser est de savoir si cet antagonisme d'action par rapport aux neuroleptiques au niveau du système méso-striatal, se produit de façon identique sur les autres systèmes. En d'autres termes, l'amélioration clinique observée pourrait-elle être simplement obtenue par la réduction adéquate des posologies de neuroleptiques?

Il nous est honnêtement impossible d'éliminer cette hypothèse. Mais l'amélioration des troubles schizophréniques que nous observons depuis plusieurs années chez nos patients traités au long cours, et pour lesquels un traitement par bromocriptine a été adjoint, nous apparaît différent de ce que nous observons lors d'une simple diminution des posologies de neuroleptiques. Ce sont en effet des patients difficiles, pour lesquels un traitement prolongé a été décidé en raison des multiples rechutes, survenant précocement à l'arrêt ou à la diminution des doses de neuroleptiques. Certains de ces malades ont alors présenté une amélioration clinique, qui a porté aussi bien sur la symptomatologie productive lorsque celle-ci était prédominante que sur les symptômes déficitaires lorsqu'ils étaient importants. Ces phénomènes n'étaient pas observés lors des tentatives de diminutions des traitements.

De plus, l'action clinique des neuroleptiques sur la symptomatologie schizophrénique ne peut plus, devant la multiplicité des cibles biologiques, être limitée à un simple blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 post-synaptiques. Dans ces conditions, un antagonisme partiel de l'action des

neuroleptiques sur les récepteurs D2 et D3, peut être insuffisant pour modifier l'effet global résultant de la sommation des multiples effets des neuroleptiques.

Enfin, la bromocriptine agit sur un système dopaminergique fortement perturbé par le traitement neuroleptique comme en témoigne la présence d'effets secondaires neurologiques et neuroendocriniens. Elle exerce donc son action sur un substrat complètement modifié et le nombre, la conformation et la sensibilité des sites récepteurs sont totalement différents. Il est alors, dans ces conditions, difficile de prévoir le mécanisme d'action de ce produit (agoniste ou antagoniste) qui peut dépendre de l'état d'hypo ou d'hyperfonctionnement des différents systèmes dopaminergiques.

Ces données cliniques et pharmacologiques nous incitent donc à penser que l'effet bénéfique observé n'est pas le reflet d'un simple antagonisme de l'action des neuroleptiques.

Nous n'avons pu tester l'efficacité de la bromocriptine sur les autres troubles neurologiques induits par les traitements neuroleptiques. La disparition des manifestations dystoniques observée chez deux de nos patients ne peut être, étant donné l'évolution favorable en quelques semaines de ces troubles, liée au traitement.

Ce traitement correcteur des troubles extra-pyramidaux nous semble intéressant. L'action de la bromocriptine nous est même apparue supérieure à celle des anticholinergiques dans un certain nombre de cas. Elle pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante dans le cas de patients peu soulagés par les thérapeutiques habituelles ou présentant des contre-indications aux traitements anticholinergiques.

Nos résultats favorables nécessitent toutefois d'être confirmés par des études cliniques comparatives, notamment sur des patients neuroleptisés au long cours se plaignant de troubles extra-pyramidaux persistants.

3.3.2.- Troubles neuro-endocriniens.

L'évolution des taux de prolactine a été très variable suivant les patients. Le retour à des taux normaux après quatre semaines de traitement n'a été observé que chez une patiente. Une diminution des taux de prolactine, tous patients confondus, a été néanmoins observée dans neuf cas sur quatorze (3 patients sans hyperprolactinémie et 6 patients avec hyperprolactinémie), témoignant de l'effet partiel et inconstant de la bromocriptine sur les récepteurs D2 hypophysaires.

L'absence de résultat positif peut être liée:

- à l'utilisation de doses insuffisantes notamment lorsque l'hyperprolactinémie est importante et ancienne;
- à la famille de neuroleptique prescrite (les hyperprolactinémies induites par les benzamides nécessitent probablement pour être réduites des doses de bromocriptine supérieures à celles nécessaires pour une autre famille de neuroleptique);
- à la durée trop courte du traitement;
- aux conditions méthodologiques et de recueil des prélèvements, comme en témoignent les variations importantes d'une semaine sur l'autre des taux de prolactine de chaque patient.

3.3.3.- Manifestations psychiatriques.

La tolérance sur le plan psychiatrique de ce traitement adjuvant par bromocriptine a été très bonne. Seul un patient (patient 9) a présenté une aggravation après deux mois de traitement. Celle-ci est survenue en dehors de toute modification thérapeutique et a été caractérisée par la majoration des manifestations hallucinatoires auditives et visuelles avec anxiété importante. Ces hallucinations ont régressé rapidement en une semaine sans modification du traitement neuroleptique et sans recourt à une hospitalisation. Cette brutale et transitoire aggravation peut être secondaire au traitement agoniste dopaminergique ou liée aux fluctuations normales de la maladie.

Les modifications des posologies de neuroleptiques ont été également rares, témoignant de façon indirecte de la bonne tolérance de ce traitement par bromocriptine. Aucune modification du traitement n'a été apportée chez les patients traités par des doses stables de neuroleptiques depuis plus de six mois. Une augmentation a toutefois été nécessaire dans deux cas (augmentation de 50 mg/j des doses de cymémazine pour le patient 5 et de 2 mg/j des doses d'halopéridol pour le patient 14). Cette augmentation a été justifiée, pour le premier patient, par la persistance de troubles du sommeil avec anxiété et, pour le deuxième, par la faible amélioration des troubles délirants trois semaines après le début du traitement neuroleptique.

3.3.3.1.- Evolution des troubles schizophréniques chez les patients traités au cours d'un épisode aigu.

L'amélioration importante et le type de réponse observés sur les scores des échelles positives et négatives de la PANSS laissent supposer que le traitement par

bromocriptine à peu ou pas modifié l'efficacité du traitement neuroleptique. Des résultats similaires ont été rapportés par GATTAZ (1989). Cet auteur constate que l'administration de faibles doses de bromocriptine provoque initialement une accélération de la réponse clinique aux neuroleptiques. Mais cet effet s'épuise après dix jours de traitement et la bromocriptine n'exercerait alors plus d'effet apparent.

Les symptômes les plus améliorés ont été: les hallucinations, l'excitation, les idées délirantes et, à un moindre degré, les troubles du contact, l'indifférence et l'apathie.

3.3.3.2.- Evolution des troubles schizophréniques chez les patients stabilisés.

Cinq patients sur six ont présenté une amélioration clinique après l'adjonction de bromocriptine à leurs traitements neuroleptiques antérieurs. Cette amélioration appréciée sur la PANSS a porté principalement sur l'échelle négative dans 3 cas (patients 2, 6 et 10) et sur l'échelle positive dans quatre cas (patient 2, 6, 7 et 9).

Nous avons observé chez ces patients, qui présentaient pour la plupart une symptomatologie négative sévère, une amélioration importante du contact associée à un effet dynamisant et ceci sans réactivation du délire ou de la symptomatologie hallucinatoire. L'amélioration des troubles extra-pyramidaux et surtout de l'akinésie ne nous paraît pas suffisante pour expliquer la totalité de l'effet bénéfique observé sur les symptômes négatifs.

Comme le constate LEVI-MINZI (1991), cette amélioration ne survient pas chez tous les patients et certains restent insensibles à cet association thérapeutique.

Nos résultats favorables doivent toutefois être pondérés. La bonne tolérance et parfois l'amélioration notable des troubles de nos patients peuvent être dû au hasard (étant donné le petit nombre de malades suivis). Des études complémentaires sont donc indispensables pour confirmer ces résultats.

Le mode d'action présumé de cet effet bénéfique sur la symptomatologie schizophrénique impliquerait une stimulation des autorécepteurs dopaminergiques (CUTLER 1984, GATTAZ 1989, WOLF 1992). La bromocriptine agirait ainsi comme un antagoniste dopaminergique et permettrait de potentialiser l'action des neuroleptiques.

Toutefois, dans notre étude, nous avons utilisé des doses de bromocriptine supérieures à celles utilisées par ces auteurs. Il est probable que, pour ces doses, la bromocriptine agit également sur les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. De plus, la variabilité inter-individuelle importante des taux de bromocriptine sériques laisse supposer que cet effet soit très variable d'un sujet à l'autre.

La bromocriptine pourrait agir, chez ces patients neuroleptisés au long cours, comme un neuromodulateur. Dans certaines conditions, la conjonction des différents effets permettrait alors d'obtenir une action clinique optimale.

3.3.4.- Tolérance clinique autre que psychiatrique.

Aucun effet secondaire grave est survenu durant le traitement par bromocriptine. Trois patients ont présenté une hypotension orthostatique qui a nécessité la mise en route d'un traitement correcteur par heptaminol, et deux patients se sont plaint de quelques nausées. L'âge jeune des patients, l'augmentation

progressive des posologies et la prise des comprimés au milieu des repas expliquent probablement cette bonne tolérance.

3.4.- *Perspectives thérapeutiques.*

3.4.1.- La bromocriptine comme correcteur des effets indésirables des neuroleptiques.

La bromocriptine nous apparaît capable de corriger efficacement les troubles extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques. Ce traitement nous semble particulièrement intéressant, notamment dans le cas de troubles d'évolution chronique chez des patients neuroleptisés au long cours.

La tolérance clinique a été excellente, et le risque psychiatrique de ce traitement agoniste dopaminergique semble faible à condition que le traitement neuroleptique soit poursuivi (PEROVICH 1989).

La bromocriptine pourrait donc représenter une alternative thérapeutique aux traitements anticholinergiques habituellement prescrits dans ces troubles. Cette nouvelle approche thérapeutique nous semble particulièrement pertinente dans le cas de troubles extra-pyramidaux persistants ou peu améliorés par les autres thérapeutiques.

L'efficacité de la bromocriptine sur les autres troubles moteurs induits par les neuroleptiques est plus inconstante. Elle est probablement inefficace sur les dystonies aiguës, par contre, à forte dose, elle pourrait présenter une certaine efficacité sur les dystonies chroniques (LUCHINS 1984).

Son intérêt dans les dyskinésies tardives est diversement évalué. Son efficacité ne peut être établie avec certitude, mais celle-ci semble toutefois relativement modérée (STILAND-MARKEN 1990).

Enfin, son efficacité sur les troubles neuro-endocriniens secondaires aux traitements neuroleptiques est inconstante. La bromocriptine serait surtout active sur la galactorrhée (BEUMONT 1975, VARIA 1982, SHENOY 1983, GIOIA 1988) et moins sur l'aménorrhée.

3.4.2.- La bromocriptine comme traitement adjuvant des psychoses.

L'action de la bromocriptine sur la symptomatologie schizophrénique est variable. A faible dose et en absence de couverture neuroleptique, elle est inefficace (MELTZER 1983). A posologie plus élevée (supérieure à 6 mg/j), le risque d'aggraver les troubles délirants semble même important (HÄGGSTRÖM 1982).

Par contre, en association aux traitements neuroleptiques, le risque nous semble beaucoup plus faible. Administrée à faibles doses à des patients en phase aiguë de leur maladie, elle ne modifie pas la réponse clinique aux traitements neuroleptiques (GATTAZ 1989). Dans le cas de patients stabilisés et pour lesquels un traitement neuroleptique prolongé est nécessaire, l'administration d'un traitement adjuvant par bromocriptine nous apparait bien toléré, et ceci pour des posologies parfois importantes (PEROVICH 1988).

Dans deux circonstances, l'association thérapeutique neuroleptique-bromocriptine nous semble particulièrement intéressante. A faible dose (2,5 mg/j), elle pourrait entraîner une certaine amélioration clinique dans le douloureux problème des schizophrénies chroniques résistantes aux neuroleptiques

(MARANGELL 1989, WOLF 1992). A plus forte posologie (7,5 à 10 mg/j), nos résultats et ceux rapportés par LEVI-MINZI (1991) suggèrent que ce type d'association puisse être utilisée avec succès dans le cas de schizophrénie chronique où prédomine les signes déficitaires de la maladie.

Cette action particulière de la bromocriptine sur les troubles schizophréniques laisse supposer l'intérêt, en thérapeutique, de produits ayant des propriétés agonistes dopaminergiques partielles ou agoniste-antagonistes.

Nos résultats, ainsi que ceux rapportés dans la littérature, nous incitent à réaliser, pour confirmer l'efficacité de ce type d'association thérapeutique, un essai comparatif.

L'objectif de cet essai serait de prouver la supériorité de l'association thérapeutique "neuroleptique plus bromocriptine" par rapport au traitement neuroleptique seul dans la schizophrénie chronique chez des patients présentant une symptomatologie déficitaire importante.

La méthodologie nécessiterait la réalisation d'un essai comparatif portant sur deux groupes parallèles avec randomisation et double aveugle. Etant donné le nombre de patients nécessaire* (environ 40 patients par groupes), cet essai devra être multicentrique.

* Le nombre de sujets nécessaire par groupe est évalué par la formule: $n = 2 \frac{\sigma^2}{\Delta^2} \times 17,1$ avec Δ = différence minimum recherché de 5 unités entre les deux groupes et pour chaque échelle, σ = écart-type en prenant α (erreur de première espèce) = 0,05 et $1-\beta$ (puissance) = 0,10.

CONCLUSION

Le mécanisme d'action des neuroleptiques est encore actuellement imparfaitement connu. L'effet indéniable de ces médications sur le récepteur D2 n'est plus suffisant maintenant à expliquer leur efficacité dans les troubles délirants. La floraison de nouveaux récepteurs dopaminergiques, et les effets des neuroleptiques sur les autres systèmes de neurotransmission, laissent supposer que leur activité résulte plus de la conjonction de plusieurs effets que d'une action pharmacologique étroite.

En pratique quotidienne, l'utilisation de ces traitements est parfois difficile. La fréquence des effets secondaires, en particulier neurologiques et neuro-endocriniens, l'hétérogénéité des réponses et la faible efficacité des neuroleptiques sur la symptomatologie négative de la schizophrénie en limitent leurs actions. La bromocriptine, lorsqu'elle est administrée en association avec le traitement neuroleptique, semble pouvoir alors présenter des potentialités thérapeutiques intéressantes.

Dans les manifestations neurologiques indésirables secondaires aux traitements neuroleptiques, elle nous apparaît pouvoir corriger efficacement les troubles extra-pyramidaux. Cette action ne s'accompagne pas, comme on aurait pu le craindre, d'une aggravation des troubles délirants, et semble supérieure parfois à celle des médications anticholinergiques habituellement prescrites.

Sur les troubles neuro-endocriniens, son action nous est apparue moins nettement. Elle serait rapidement active sur la galactorrhée et de façon beaucoup plus inconstante sur l'aménorrhée.

Elle semble également pouvoir, à faible dose, potentialiser l'effet des neuroleptiques. Pour des posologies plus élevées, nous avons observé, lorsque la bromocriptine est associée au traitement neuroleptique antérieur, un effet très intéressant sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Son mécanisme d'action est probablement complexe et ne s'expliquerait pas uniquement par un simple antagonisme de l'effet des neuroleptiques.

Les potentialités dans les troubles délirants de cette association thérapeutique méritent, en absence de nouvelles molécules mieux tolérées et plus efficaces, d'être confirmées par d'autres travaux. Elles justifient, à notre sens, la recherche de nouvelles molécules présentant des propriétés agonistes dopaminergiques partielles qui pourraient avoir leur place dans l'arsenal thérapeutique antipsychotique actuel.

BIBLIOGRAPHIE

ADDONIZIO G., ALEXOPOULOS G.S.

Drug-induced dystonia in young and elderly patients.
Am J Psychiat, 1988, 145:869-71.

ADLER L.A., REITER S.

Neuroleptic-induced akathisia: propranolol versus benztropine.
Biol Psychiatry, 1988, 23:209-14.

ANANTH J.

Current psychopathological of tardive dyskinesia and their implication for future research.
Neuropsychobiology, 1982, 8:210-22.

ANNUNZIATO L., QUATTRONE A., SCHETTINI G., et al.

Supersensitivity of pituitary dopamine receptors involved in the inhibition of prolactin secretion.
Adv Biochem Psychopharmacol, 1980, 24:379-85.

ARNAUD-CASTIGLIONI R., VERRIER J.P., COURCELLES J.P., et al.

Les troubles psychiatriques au cours de l'utilisation des agonistes dopaminergiques (Bromocriptine et L-Dopa).
Psychol Med, 1988, 20:1453-55.

AYD F.J.

Early-onset neuroleptic induced extrapyramidal reactions: a second survey 1961-1981.
In Neuroleptics, neurochemical behavioral and clinical perspectives. Eds COYLES J.T. ENNA S.J., Raven Press Edit. New York, 1983: 75-92.

BANNON M.J., ROTH R.

Pharmacology of mesocortical dopamine neurons.
Pharmacol Rev, 1983, 35:53-68.

BEAU Y., GUILLARD P.

Essai de traitement par bromocriptine des effets secondaires endocriniens des traitements psychotropes.

Ann Med Psychol, 1980, 138:179-86.

BEUMONT P., BRUWER J., PIMSTONE B., et al.

Brom-ergocriptine in the traitement of phenothiazine-induced galactorrhea.

Br J Psychiat, 1975, 126:285-8.

BJÖRKLUND A., LINDVALL O.

Dopamine containing systems in the C.N.S.

In BJÖRKLUND A. HÖKFELT T. Handbook of chemical neuroanatomy, vol 2 classical transmitters in the C.N.S. Amsterdam, Elsevier, 1984: 55-122.

BOURGEOIS M.

Les dyskinésies tardives des neuroleptiques. Complication majeure des traitements neuroleptiques au long cours.

Ann Med Psychol, 1987, 145:156-59.

BRAMBILLA F., SARCONI S., PUGNETTI L., et al.

Bromocriptine therapy in chronic schizophrenia. Effects on symptomatology, sleep patterns, and prolactine response to stimulation.

Psychiatry Res, 1983, 8:247-55.

BRAUDE W.M., BBARNES TT.R.E., GORE S.M.

Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions.

Br J Psychiat, 1983, 143:139-50.

BRUN J.F.

La prolactine dans son contexte neuroendocrinien.

J Psychiat Biol Therap, 1987, 25:24-29.

BUVAT J., BUVAT-HERBAUT M., FOURLINNIE J.C.

Action de la bromocriptine sur l'hyperprolactinémie et les effets neuroendocriniens du sulpiride chez la femme.

La bromocriptine, colloque de Paris, 1980: 375-84.

CALSSON A., LINDQVIST M.

Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.

Acta Pharmacol, 1963, 20:140-44.

CASEY D.E.

Tardive dyskinesia

West J Med, 1990, 153:535-41.

CHIODO C.A., BUNNEY B.S.

Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons.

J Neurosci, 1983, 3:1607-19.

CHOUINARD G., ANNABLE L., JONES B.D., et al.

Lack of tolerance to long-term neuroleptic treatment in dopamine tuberoinfundibular system.

Acta Psychiat Scand, 1981, 64:353-62.

CHOUINARD G., ROSS_CHOUINARD A., ANNABLE L., et al.

Extrapyramidal symptom rating scale.

Can J Neurol Sci, 1980, 7:233.

COHN J.B., BRUST J., DISERIO F., et al.

Effect of bromocriptine mesylate on induced hyperprolactinemia in stabilized psychiatric outpatients undergoing neuroleptic treatment;

Neuropsychobiology, 1985, 13:173-9.

CONNEL P.H.

Amphetamine psychosis

London Oxford university Press, 1953: 133.

COSTENTIN J., PETIT M., DOLLFUS S.

Les neuroleptiques, de la neurobiologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique.

Ed Ellipse, Paris, 1987.

COSTENTIN J.

Le pharmacologue face aux neuroleptiques.

Encéphale, 1991, 17, 153-57.

CULTER N.R., JEST D.V., KAUFMANN C.A., et al.

Low dose bromocriptine; a study of acute effects in chronic medicated schizophrenics.

Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat, 1984, 8:277-83.

DAVIS J.M.

Antipsychotic drug.

In KAPLAN H.I., SADOOK B.J. Eds Comprehensive Textbook of psychiatry 4° eds, vol 2, chap 30-1, Baltimore, London; Williams and Wilkins, 1985: 1481-513.

DAVIS K.L., KAHN R.S., KO G., et al.

Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization

Am J Psychiatry, 1991, 148:1474-86.

DOLLFUS S.

Voies dopaminergiques .

Dictionnaire des neuroleptiques, COLONNA L., PETIT M., LEPINE J.P.,eds Baillière, Paris, 1989: 419-24.

DUFRESNE R.L., WAGNER R.L.

Antipsychotique-withdrawal akathisia versus antipsychotic-induced akathisia further evidence for the existence of tardive akathisia.

J Clin Psychiatry, 1988, 49:435-38.

FANG V.S., SHIAN L.R.

Aserotoninergic mechanism of the prolactin stimulating action of metoclopramide; Endocrinology, 1981, 108:1622-67.

FARDE L., WIESEL S.A., NORDSTROM A.L., et al.

D1 and D2 dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics.

Psychopharmacology, 1989, 99:528-31.

FERRI S., SCOTTO G.M., SPADARO C.

Increase of opioïde activity in the rat pituitary following the administration of supiride.

Br J Pharmacol, 1980, 72:155.

GATTAZ W.F., KÖLLISCH M.

Bromocriptine in the treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia.

Biol Psychiatry, 1986, 21:519-21.

GATTAZ W.F., ROST W., HÜBNER C.K., et al.

Acute and subchronic effects of low dose bromocriptine in haloperidol-treated schizophrenics.

Biol Psychiatry, 1989, 25:247-55.

GERLACH J.

Tardive dyskinesia, pathophysiological mechanisms and clinical trials.

Encéphale, 1988, 14:227-73.

GIOIA P., ASNIS G.

Serial plasma prolactin levels in neuroleptic-induced galactorrhea. A case report;

J Clin Psychiat, 1988, 49:29-31.

GIROS B., SOKOLOFF P., MARTRES M.P., et al.

Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms.

Nature, 1989, 8:4025-34.

GOETZ C.G., WEINER W.J., NAUSIEDA P.A., et al.

Tardive dyskinesia. Pharmacology and clinical implications.

Clin Neuropharmacol, 1982, 5:3-22.

GLUBINAT W., DUPONT A., JABLENSKY A., et al.

Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries;

Br J Psychiat, 1992, 161:75-85.

GUNNE L.H., HÄGGSTRÖM J.E., JOHANSSON P., et al.

Neurobiochemical changes in tardive dyskinesia.

Acta Psychiat Scand, 1986, 73:629-33.

HÄGGSTRÖM J.E., ANDERSSON V., GUNNE L.M.

Bromocriptine in tardive dyskinesia.

Pharmacopsychiat, 1982, 15:161-63.

HOFFMANN I.S., CUBEDDU L.X.

Differential effects of bromocriptine on dopamine and acetylcholine release modulatory receptors.

J Neurochem, 1984, 42:278-82.

JACKSON D.M., JENKINS O.F., ROSS S.B.

The motor effects of bromocriptine - a review.

Psychopharmacology, 1988, 95:433-46.

JENKINS O.F., JACKSON D.M.

Bromocriptine potentiates the behavioural effects of directly and indirectly acting dopamine receptor agonists in mice.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 1985, 331:7-11.

JESTE D.V., CUTLER N.R., KAUFMANN C.A., et al.

Low-dose apomorphine and bromocriptine in neuroleptic-induced movement disorders.

Biol Psychiatry, 1983, 91:1085-91.

JOHNSTON D.G., PRESCOTT R.W.G., KENDALL-TAYLOR P., et al.

Hyperprolactinemia. Long term effects of bromocriptine.

Am J Med, 1983, 75:868-74.

KANE J.M., WOERNER M., LIEBERMAN J.

Epidemiological aspects of tardive dyskinesia.

Encéphale, 1988, 14:191-4.

KAY S.R., FISZBEIN A., OPLER L.A.

Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.

Schizophr Bull, 1987, 13:261-76.

KOLAKOWASKAT T., BRADDOCK L., WILES D., et al.

Neuroendocrine tests during treatment with neuroleptic drug. I Plasma prolactin response to haloperidol challenge.

Br J Psychiat, 1981, 139:400-12.

LEJOYEUX M., GORWOOD P., STALLA-BOURDILLON A., et al.

Traduction et utilisation de l'échelle de Simpson et Angus des symptômes extra-pyramidaux.

Encéphale, 1993, 19:17-21.

LENOX R.H., WEAVER L.A., SARAN B.M.

Tardive dyskinesia: clinical and neuroendocrine response to low dose bromocriptine.

J Clin Psychopharmacol, 1985, 5:286-92.

LEVI-MINZI S., BERMANZOHN C., SIRIS S.G.

Bromocriptine for "negative" schizophrenia.

Comprehens Psychiat, 1991, 32:210-16.

LIEBERMAN J.A., ALVIR J., MUKHERJEE S., et al.

Treatment of tardive dyskinesia with bromocriptine.

Arch Gen Psychiatry, 1989, 46:908-13.

LOMBERTIE E.R., DURELLE G., LAGHRISSE-THODE F., et al.

Intérêt de la bromocriptine (parlodel*) comme traitement adjuvant des neuroleptiques dans les psychoses délirantes.

90° congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, tome IV, comptes rendus. Masson Edit. 1993: 261-66.

LUCHINS D.J., GOLDMAN M.

High-dose bromocriptine in a case of tardive dystonia.

Biol Psychiatry, 1985, 20:179-81.

MARANGELL L.B., KAY S.R., LINDENMAYER J.P.

Low dose bromocriptine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia.

Fourth annual meeting of the society for research in psychopathology, Coral Gables, Florida, 1989.

- MARTINOT J.L., PAILLIERE-MARTINOT M.L., LOC'H C., et al.
Central D2 receptor blockade and antipsychotic effects of neuroleptics preliminary study with positron emission tomography;
Psychiatr Psychobiol, 1990, 5:231-40.
- MATSUOKA I., NAKAI T., MIYAKE M., et al.
Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence.
J P N, J Psychiatry neurol, 1986, 40:639-46.
- MAURA G., CARBONE R., RAITERI M.
Aspartate-releasing nerve terminals in rat striatum possess D2 dopamine receptors mediating inhibition of release.
J Pharmacol Exp Ther, 1989, 251:1142-46.
- MC CREADIE R.G., BARRON E.T., WINSLOW G.S.
The Nithsdale schizophrenia surveys. II Abnormal movements.
Br J Psychiatry, 1982, 140:587-90.
- MC CREADIE R.G., ROBERTSON L.J., WILES D.H.
The Nithsdale schizophrenia surveys. IX Akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels.
Br J Psychiatry, 1992, 140:793-99.
- MC LENNAN A.J., ATMADJA S., LEE, et al.
Chronic haloperidol administration increases the density of D2 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex of the rat.
Psychopharmacology, 1988, 95:255-57.
- MC LEOD R.M., LEHMEYER J.E.
Studies on the mechanism of dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion.
Endocrinology, 1974, 94:1077-84.
- MELTZER H.Y., KOLAKOWASKA T., ROBERTSON A., et al.
Effect of low dose bromocriptine in the treatment of psychosis: The dopamine autoreceptor-stimulation strategy.
Psychopharmacology, 1983, 81:37-41.

MELTZER H.Y., SO R., FANG V.S.

Effect of benzamide drug on prolactin secretion relation to the dopamine receptor. In the benzamides: pharmacology, neurobiology and clinical aspects, ROTROSEN J., STANLY M., Eds New York. Raven Press, 1982: 61-82.

MELTZER H.Y.

Relevance of dopamine autoreceptors for psychiatry. Schizophr Bull, 1980, 6:456-75.

MELTZER H.Y.

The mechanism of action of a novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull, 1991, 17:263-87.

MOTASTRUC J.L., CHAMONTIN B., RASCOL A.

Parkinson's disease and hypertension: chronic bromocriptine treatment. Neurology, 1985, 35:1644-47.

MORTENSEN P.B.

Neuroleptic treatment and other factors modifying cancer risk in schizophrenic patients. Acta psychiatr Scand, 1987, 75:585-90.

MULLER-SPAHN F., ACKENHEIL M., ALBUS M., et al.

Neuroendocrine effects of apomorphine in chronic schizophrenic patients under long-term neuroleptic therapy and after drug withdrawal: Relations psychopathology and tardive. Psychopharmacology, 1984, 84:436-40.

MURUGAIAH K., THEODOROU A., MANN S., et al.

Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increase spontaneous dopaminergic action in the striatum. Nature, 1982, 296,570-72.

NIEMEGEERS C.J., AWOUTERS F., JANSSEN P.A.

Antagonisme de la sérotonone impliqué dans l'effet anti psychotique. Confirmation de la ritansérine et de la rispéridone Encéphale, 1990, 16:147-51.

NIZNIK H.B., VAN TOL H.H.M.

Dopamine receptor genes: New tools for molecular psychiatry.

J P N, J Psychiatr Neurosci, 1992, 17: 158-80.

PARKES D.

Drug therapy bromocriptine.

New Eng J Med, 1979, 301: 873-78.

PEILLON F., BERCOVIC J.P.

Physiologie de la prolactine humaine.

MAUVAIS-JARVIS P., SITRUK_WARE R., LABRE F., Médecine de la reproduction. Eds
Flammarion Médecine et Science, Paris, 1986: 121-38.

PEROVICH R.M., LIEBERMAN J.A., FLEISCHHACKER W.W., et al.

The behavioral toxicity of bromocriptine in patients with psychiatric illness.

J Clin Psychopharmacol, 1989, 9: 417-21.

PETERSEN E.N.

Pre and post synaptic alpha adrenoreceptor antagonism by neuroleptics in vivo.

Eur J Pharmacol, 1981, 69: 399-405.

PETIT M., DOLLFUS S.

Effets biochimiques des neuroleptiques.

Encéphale, 1990, 16: 71-98.

PETIT M., LEPINE J.P., LESIEUR P.

Chronologie des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques et système
dopaminergique nigro-striatal.

Encéphale, 1979, 5: 297-316.

PETIT M., MUSCAT P.

Syndrome aménorrhée-galactorrhée des neuroleptiques.

Gaz Med de France, 1978, 85: 3019-24.

PUECH A.J., SIMON P., BOISSIER J.R.

Benzamides and classical neuroleptics: Comparison of their actions using 6
apomorphine in induced effects.

Eur J Pharmacol 1978, 148: 1474-86.

RECHES A., WAGNER R.H., JACKSON V., et al.

Dopamine receptors in the denervated striatum: Further supersensitive by chronic haloperidol treatment.

Brain Res, 1983, 275:183-85.

RICHELSON E., NELSON A.

Antagonism by neurons: Role of autoreceptors in determining firing rate and sensitivity to dopamine agonists.

Eur J Pharmacol, 1984, 103:197-204.

RONDOT P., RECONDO J., MONTASTRUC C.

Antiparkinsoniens.

In GIROUD P., MATE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique base de la thérapeutique, 2° edit. Expansion Scientifique, Paris, 1988: 1127-1156.

RUPNIAK M.N.J., JENNE P., MARSDEN C.D., et al.

The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptors in the medial prefrontal cortex of the rat.

Psychopharmacology, 1988, 95:255-57.

SCHOOLER N.R., KANE J.M.

Research diagnoses for tardive dyskinesia.

Arch Gen Psychiatry, 1982, 39:486-87.

SCHWARTZ J.C., GIROS B., MARTRES M.P., et al.

The dopamine receptor family: Molecular biology and pharmacology.

Neuroscience, 1992, 4:99-108.

SEEMAN P.

Tardive dyskinesia, dopamine receptors and clinical implications.

J Clin Psychopharmacol, 1988, 8: 35-55.

SENOY R.S., ETTIGI P., JOHNSON C.H.

Bromocriptine in the treatment of galactorrhea caused by haloperidol: A case study.

J Clin Psychopharmacol, 1983, 49:187-88.

SIMONETTA M., SCHMITT L., MONTASTRUC J.L., et al.

Effets neuropsychiques secondaires de la bromocriptine dans la maladie de Parkinson.

Rev Neurol, 1987, 143:608-11.

SIMPSON G.M., ANGUS J.W.S.

A rating scale for extrapyramidal side effects

Acta Psychiatr Scand, 1970, 545:11-19.

SOKOLOFF P., GIROS B., MARTRES M.P., et al.

Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics.

Nature, 1990, 347:146-50

SOKOLOFF P., MATRES M.P., SCHWARTZ J.C.

La famille des récepteurs de la dopamine.

MS, 1993, 9:12-20.

STILTAND-MARKEN P.A., WELLS B.G., FROEMMING J.H., et al.

Psychiatric applications of bromocriptine therapy.

J Clin Psychiatry, 1990, 51:68-82.

SUNAHARA R.K., GUAN H.C., O'DOWD B.F., et al.

Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1.

Nature, 1991, 350:614-19.

SWANSON L.W.

The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: A combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat.

Brain Res Bull, 1982, 9:321-53.

SYNDER S., GREENBERG D., YAMAMURA H.I.

Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors.

Arch Gen Psychiatry, 1974, 31:58-61.

TAMMINGA C.A., CHASE T.N.

Bromocriptine and CF 25.397 in the treatment of tardive dyskinesia.
Arch Neurol, 1980, 37: 204-5.

TAMMINGA C.A.

Antipsychotic and antidyskinetic properties of ergot dopamine agonists.
In GOLDSTEIN M. Ergot compounds and brain function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. New York, Raven Press, 1980: 397-403.

TASSIN J.P.

Modifications dopaminergiques sous l'action des neuroleptiques, hypothèse fonctionnelles et thérapeutiques sur les dyskinésies tardives.
Encéphale, 1988, 14: 157-62.

TECOTT L.H., KWONG L.L., UHR S., et al.

Modulation différentielle des récepteurs dopaminergiques D2 lors de l'administration chronique d'halopéridol, nitrendipine et pimozide.
Acta Med Int Psychiatry, 1986, 38: 962-63.

VON TOL H.H.M., BUNZOW J.R., GUAN H.G., et al.

Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine.
Nature, 1991, 350: 610-19.

VON TOL H.H.M., WU C.M., GUAN H.G., et al.

Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population.
Nature, 1992, 358: 149-52.

VARIA I.M., CAVENAR J.O., TASKA R.J., et al.

Bromocriptine in the treatment of haloperidol-induced galactorrhea.
N C Med J, 1982, 43: 769-70.

VERMERSCH P., FOISSAC-GEGNOUX P., CARON J., et al.

Fibrose rétropéritonéale après traitement par la bromocriptine.
Presse Med, 1989, 16: 841.

VILLENEUVE A., LAJENESSE C.

Aspects cliniques des dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques.
Encéphale, 1988, 14:209-14.

VINCENS M., ENJALBERT A., KELLY P.

La prolactine et ses modulateurs.

In GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., Pharmacologie clinique base de la
thérapeutique, 2° edit, Expansion Scientifique Française, Paris, 1988: 121-38.

WAGNER S., MANTEL N.

Breast cancer at a psychiatric hospital befor and after the introduction of
neuroleptic agents.

Cancer Research, 1978, 38:2703-8.

WANG G., LAM K.S.L., MA J.T.C., et al.

Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine: Effect of drug
withdrawal.

Clin Endocrinology, 1987, 27:363-71.

WELLS B.G., CHU C.C., ABI-DARGHUM A., et al.

Bromocriptine in augmentation of antipsychotic response in chronic schizophrenia:
A negative pilot report.

Pharmacopsychiat, 1991, 24, 118-120.

WHITE F.J., WANG R.Y.

A10 dopamine neurons: Role of autoreceptors in determining firing rate and and
sensitivity to dopamine agonists;

Life Sci, 1984, 34, 1161-70.

WIDERLOW E.

A critical appraisal of CSF monoamine metabolite studies in schizophrenia;

Ann N Y Acad Sci, 1988, 537:309-23.

WOLF M.A., DIENER J.M., LAJENESSE C., et al.

Utilisation de faibles posologies de bromocriptine dans la schizophrénie résistante
aux neuroleptiques. Une étude préliminaire.

J Psychiatr Neurosci, 1992, 17:71-78.

WOLF M.A., VILLENEUVE A.

Les effets indésirables des neuroleptiques.

Encéphale, 1990, 16, 111-24.

WOLKIN A., BAROUCHE F., WOLF A.P., et al.

Dopamine blockade and clinical response: Evidence for two biological subgroups of schizophrenia.

Am J Psychiatry, 1989, 146: 905-8.

YASSA R., NAIR V., DIMITRY R.

Prevalence of tardive dystonia.

Acta Psychiatr Scand, 1986, 14: 629-33.

Table des matières

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE	1
DEDICACES	4
PLAN	9
INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1	
MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES	15
1 Effets biochimiques sur le système dopaminergique	15
1.1. Affinité pour les différents récepteurs	15
1.1.1. Récepteurs D1 et D2	15
1.1.2. Récepteurs D2	17
1.1.3. Récepteurs D3	18
1.1.4. Récepteurs D4	18
1.2. Action des neuroleptiques sur le système dopaminergique	19
1.2.1. Activité inhibitrice ou activatrice?	19
1.2.2. Modulation de la sensibilité des récepteurs	21
1.2.3. Affinité pour les divers systèmes dopaminergiques	22
2 Effets biochimiques sur les autres systèmes	23
2.1. Acétylcholine	23
2.2. Noradrénaline	24
2.3. Sérotonine	24
2.4. Histamine	25
2.5. Acide-gamma-amino-butyrique	26

2.6. Peptides	26
CHAPITRE 2	
EFFETS NEUROLOGIQUES INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES	27
1 Neuroleptiques et épilepsie	27
2 Effets extra-pyramidaux	28
2.1. Epidémiologie	28
2.2. Manifestations cliniques	30
2.2.1. Les syndromes précoces	30
2.2.2. Le parkinsonisme et l'akathisie	31
2.2.3. Les troubles moteurs tardifs	32
2.3. Etiopatogénie des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques et leurs traitements	34
2.3.1. Les manifestations précoces	34
2.3.1. Le parkinsonisme et l'akathisie	35
2.3.3. Les dyskinésies tardives	36
CHAPITRE 3	
EFFETS NEURO-ENDOCRINIENS INDESIRABLES DES NEUROLEPTIQUES	39
1 Prolactine et neuroleptiques	39
1.1. Physiologie de la prolactine humaine	39
1.1.1. Généralités	39
1.1.2. Modulateurs de la sécrétion de prolactine	40
1.1.2.1. Facteurs inhibiteurs	41
1.1.2.2. Facteurs stimulateurs	42
1.1.2.3. Facteurs pharmacologiques modulant la sécrétion de prolactine	43
1.2. Effets des neuroleptiques sur la sécrétion de prolactine	44

1.3. Conséquences des hyperprolactinémies induites par les neuroleptiques	45
1.3.1. Troubles du cycle menstruel et syndrome aménorrhée-galactorrhée	45
1.3.2. Troubles sexuels	46
1.3.2. Hyperprolactinémie et cancer du sein	47
2 Incidence des neuroleptiques sur les autres hormones hypophysaires	49
2.1. Hormone de croissance	49
2.2. Testostérone - FSH - LH	49

CHAPITRE 4

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE EN PSYCHIATRIE	50
1 Bromocriptine	50
1.1. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	50
1.2. Pharmacocinétique	53
1.3. Incidents et accidents	55
1.3.1. Troubles psychiques	55
1.3.2. Effets secondaires non psychique	56
2 Indication de la bromocriptine en psychiatrie	57
2.1. Hyperprolactinémie aménorrhée et galactorrhée	58
2.2. Effets indésirables neurologiques des neuroleptiques	62
2.2.1. Syndromes extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques	62
2.2.2. dyskinésies tardives induites par les neuroleptiques	63
2.3. Schizophrénie	68
2.3.1. Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie	68
2.3.2. Utilisation de la bromocriptine dans le traitement de la schizophrénie	70

CHAPITRE 5

UTILISATION DE LA BROMOCRIPTINE DANS LES TROUBLES DELIRANTS : RESULTATS PERSONNELS	78
1 Généralités	78
2 Evaluation rétrospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants	79
3 Evaluation prospective de l'efficacité d'un traitement adjuvant par bromocriptine dans les troubles délirants	87
3.1. Protocole de l'étude	87
3.1.1. But de l'étude	87
3.1.2. Méthode de surveillance	88
3.1.3. Patients et traitements	90
3.2. Résultats	93
3.2.1. Evolution des troubles extra-pyramidaux	93
3.2.2. Evolution des taux de prolactine	99
3.2.3. Evolution des scores de la PANSS	100
3.3. Discussion	107
3.3.1. Manifestations neurologiques indésirables	107
3.3.2. Troubles neuro-endocriniens	110
3.3.3. Manifestations psychiatriques	111
3.3.3.1. Evolution des troubles schizophréniques chez les patients traités au cours d'un épisode aigu	111
3.3.3.2. Evolution des troubles schizophréniques chez les patients stabilisés	112
3.3.4. Tolérance clinique autre que psychiatrique	113
3.4. Perspectives thérapeutiques	114
3.4.1. La bromocriptine comme correcteur des effets indésirables des neuroleptiques	114
3.4.2. La bromocriptine comme traitement adjuvant des psychoses	115
CONCLUSION	117

BIBLIOGRAPHIE	119
TABLE DES MATIERES	134
ANNEXE A	139
ANNEXE B	140
ANNEXE C	145
SERMENT D'HIPPOCRATE	161

ANNEXE A

Echelle des effets secondaires extra-pyramidaux de Simpson et Angus.

1. DÉMARCHÉ

Le patient est examiné pendant qu'il marche dans la salle d'examen. Sa démarche, le ballant de ses bras, sa posture générale permettent de coter cet item :

- 0 - Normal.
- 1 - Diminution du ballant des bras à la marche.
- 2 - Diminution importante du ballant des bras avec évidente rigidité des bras.
- 3 - Démarche raide, les bras maintenus de manière rigide devant l'abdomen.
- 4 - Démarche voûtée, traîne les pieds. Progresse par propulsion et rétropulsion.

2. CHUTE DES BRAS

Le patient et l'examineur lèvent tous les deux les bras jusqu'à la hauteur des épaules et les laissent tomber sur leurs côtés. Chez le sujet normal un claquement net est entendu quand les bras frappent les côtés. Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien très sévère, les bras retombent très doucement.

- 0 - Normal. Chute libre avec fort claquement et rebond.
- 1 - Chute légèrement ralentie avec contact moins audible et petit rebond.
- 2 - Chute ralentie. Pas de rebond.
- 3 - Chute très ralentie. Pas de claquement du tout.
- 4 - Les bras tombent comme contre une résistance. Comme à travers de la colle.

3. MOUVEMENTS PASSIFS DE L'ÉPAULE

Les coudes sont maintenus fléchis à angle droit et les bras sont pris l'un après l'autre par l'examineur. Ce dernier attrape une main du patient et serre avec son autre main le coude du patient. Le bras du sujet est poussé et tiré pendant que l'humérus subit un mouvement de rotation externe. Le degré de rigidité, du normal à l'extrême rigidité est quantifié ainsi :

- 0 - Normal.
- 1 - Rigidité et résistance légères.
- 2 - Résistance et rigidité moyennes.
- 3 - Rigidité importante. Mouvements passifs difficiles.
- 4 - Résistance et rigidité extrêmes avec une épaule presque gelée.

4. RIGIDITÉ DU COUDE

Les deux articulations du coude sont maintenues l'une après l'autre à angle droit puis étendues et fléchies d'une manière passive. Le biceps du patient est alors observé et palpé en même temps. La résistance à cette manœuvre est cotée (la présence d'une roue dentée est notée indépendamment). Le score de 0 à 4 est déterminé comme pour le test du mouvement passif de l'épaule.

5. MAINTIEN DES ATTITUDES OU RIGIDITÉ DU POIGNET

Le poignet est tenu d'une main et les doigts sont tenus par l'autre main de l'examineur. Le poignet est mobilisé en flexion, en extension, en déplacement radial et cubital. La résistance à ces mouvements est cotée comme pour les items 3 et 4.

6. MOUVEMENT PENDULAIRE DE LA JAMBE

Le patient s'assoit sur une table avec les jambes pendantes et bougeant librement. La cheville est attrapée par l'examineur et élevée jusqu'à ce que le genou soit partiellement étendu. On laisse ensuite la jambe tomber. La résistance à la chute et l'absence de ballant sont à la base de la cotation de cet item.

- 0 - La jambe balance librement.
- 1 - Légère diminution du ballant des jambes.
- 2 - Résistance au ballant moyenne.
- 3 - Résistance et limitation du ballant importants.
- 4 - Absence complète de ballant.

7. CHUTE DE LA TÊTE

Le patient s'allonge sur une table d'examen bien rembourrée et l'examineur soulève la tête du patient avec sa main. La main est ensuite relâchée et on laisse la tête retomber. Chez le sujet normal, la tête tombera sur la table. Le mouvement est retardé en cas de syndrome extra-pyramidal et il est absent en cas de parkinsonisme extrême : les muscles du cou sont rigides et la tête n'atteint pas la table d'examen. Cote comme suit :

- 0 - La tête tombe complètement avec un bruit distinct quand elle tape la table.
- 1 - Léger ralentissement dans la chute de la tête, surtout observé par l'absence de claquement quand la tête tape la table.
- 2 - Ralentissement modéré de la chute, presque visible à l'œil nu.
- 3 - La tête tombe avec résistance et lentement.
- 4 - La tête n'atteint pas la table d'examen.

8. PERCUSSION DE LA GLABELLE (réflexe naso-palpébral)

On demande au sujet d'ouvrir grand les yeux et de ne pas cligner des yeux. La glabelle est tapée doucement à une vitesse rapide et régulière. Le nombre de fois de suite où le patient cligne des yeux est noté :

- 0 - 0-5 clignements.
- 1 - 6-10 clignements.
- 2 - 11-15 clignements.
- 3 - 16-20 clignements.
- 4 - 21 clignements et plus.

9. TREMBLEMENT

Le patient est observé alors qu'il entre dans la salle d'examen puis il est réexaminé pour cet item :

- 0 - Normal.
- 1 - Léger tremblement des doigts, évident à la vue et au toucher.
- 2 - Tremblement de la main ou du bras apparaissant de façon intermittente.
- 3 - Tremblement persistant d'un ou de plusieurs membres.
- 4 - Tremblement de tout le corps.

10. SALIVATION

Le patient est observé quand il parle puis on lui demande d'ouvrir la bouche et de lever la langue. Les cotations suivantes sont données :

- 0 - Normal.
- 1 - Salivation excessive au point qu'une flaque apparaît si la bouche est ouverte et la langue est levée.
- 2 - L'excès de salivation est présent et peut parfois gêner la parole.
- 3 - Parole difficile en raison d'un excès de salivation.
- 4 - Franc bavage.

	0	1	2	3	4
1. Démarche.....					
2. Chute des bras.....					
3. Epaules.....					
4. Coudes.....					
5. Poignets.....					
6. Jambes.....					
7. Tête.....					
8. Réflexe naso-palpébral...					
9. Tremblement.....					
10. Salivation.....					
SCORE TOTAL :					

ANNEXE B

Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS).

I. SYMPTOMES PARKINSONIENS/ET DYSTONIQUES: QUESTIONNAIRE & ECHELLE DU COMPORTEMENT (MEDECIN OU INFIRMIERE)					
Evaluer les symptômes rapportés par le malade. Pour les infirmières, coter également le comportement observé.					
		absent	léger	modéré	sévère
1.	Lenteur ou faiblesse, difficulté à exécuter les tâches routinières	0	1	2	3
2.	Difficulté à marcher ou équilibre incertain	0	1	2	3
3.	Difficulté à avaler ou à parler	0	1	2	3
4.	Raideur, posture rigide	0	1	2	3
5.	Crampes ou douleurs dans les membres, le dos ou le cou	0	1	2	3
6.	Besoin de bouger continuellement, nervosité, incapacité de rester immobile	0	1	2	3
7.	Tremblements	0	1	2	3
8.	Crises oculogyres ou réactions dystoniques	0	1	2	3
9.	Sialorrhée	0	1	2	3
10.	Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) des extrémités ou du tronc	0	1	2	3
11.	Mouvements involontaires anormaux (dyskinésie) de la mâchoire, des lèvres ou de la figure	0	1	2	3
12.	Etourdissements en se levant (surtout le matin)	0	1	2	3
II. SYMPTOMES PARKINSONIENS: EXAMEN DU MEDECIN					
1.	Mouvements expressifs automatiques (masque facial, élocution)	0 : normal 1 : très légère diminution de l'expression faciale 2 : légère diminution de l'expression faciale 3 : rare sourire spontané, voix légèrement monotone, diminution du clignement des yeux 4 : absence de sourire spontané, fixité du regard, faiblesse et monotonie de l'élocution, bredouillement 5 : masque facial marqué, incapacité de froncer les sourcils, maronnement 6 : masque facial extrêmement sévère accompagné d'une élocution inintelligible			
2.	Bradykinésie	0 : normal 1 : impression générale de lenteur des mouvements 2 : lenteur des mouvements certaine 3 : légère difficulté à amorcer un mouvement 4 : difficulté modérée à amorcer un mouvement 5 : difficulté à amorcer ou à interrompre quelque mouvement que ce soit ou à poser un geste volontaire 6 : rares mouvements volontaires, immobilité presque complète			

II. SYMPTOMES PARKINSONIENS: EXAMEN DU MEDECIN (suite)																	
<p>3. Rigidité Total _____</p> <p>bras droit _____</p> <p>bras gauche _____</p> <p>jambe droite _____</p> <p>jambe gauche _____</p>	<p>0 : tonus musculaire normal</p> <p>1 : à peine perceptible, très légère</p> <p>2 : léger (certaine résistance au mouvement passif)</p> <p>3 : modéré (résistance clairement présente au mouvement passif)</p> <p>4 : modérément sévère (résistance modérée mais encore facile de bouger le membre)</p> <p>5 : sévère (résistance marquée avec difficulté à bouger le membre)</p> <p>6 : très sévère (presque gelé)</p>																
<p>4. Démarche et posture</p>	<p>0 : normal</p> <p>1 : légère diminution des mouvements pendulaires des bras</p> <p>2 : diminution modérée des mouvements pendulaires des bras, pas normaux</p> <p>3 : absence des mouvements pendulaires des bras, tête fléchie, pas encore plus ou moins normaux</p> <p>4 : posture rigide (cou, dos), démarche à petits pas</p> <p>5 : plus marqué, grande difficulté à tourner</p> <p>6 : triple flexion, à peine capable de marcher</p>																
<p>5. Tremblement Total _____</p> <p>bras droit _____ tête _____</p> <p>bras gauche _____ menton/</p> <p>jambe droite _____ langue _____</p> <p>jambe gauche _____ lèvres _____</p>	<p>occasionnel fréquent presque continuel</p> <p>absent _____ : 0</p> <p>douteux _____ : 1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>petite amplitude</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>amplitude modérée</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>grande amplitude</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		2	3	4	petite amplitude	2	3	4	amplitude modérée	3	4	5	grande amplitude	4	5	6
	2	3	4														
petite amplitude	2	3	4														
amplitude modérée	3	4	5														
grande amplitude	4	5	6														
<p>6. Akathisie</p>	<p>0 : absent</p> <p>1 : semble agité, nerveux, impatient, inconfortable</p> <p>2 : besoin de bouger au moins un des membres</p> <p>3 : besoin de bouger un membre souvent ou de changer de position</p> <p>4 : besoin presque continuel de bouger un membre si assis ou de piétiner si debout</p> <p>5 : incapacité de rester assis plus longtemps qu'une courte période de temps</p> <p>6 : bouge ou marche continuellement</p>																
<p>7. Sialorrhée</p>	<p>0 : absent</p> <p>1 : très léger</p> <p>2 : léger</p> <p>3 : modéré (altère l'élocution)</p> <p>4 : modérément sévère</p> <p>5 : sévère</p> <p>6 : très sévère (bave)</p>																

II. SYMPTOMES PARKINSONIENS: EXAMEN DU MEDECIN (suite)	
8. Stabilité posturale	0 : normal 1 : hésitation lorsque poussé mais sans rétropulsion 2 : rétropulsion mais se redresse sans aide 3 : rétropulsion exagérée sans chute 4 : absence de réponse posturale, tomberait si non retenu par l'examineur 5 : instable lorsque debout, même sans être poussé 6 : incapable de se tenir debout sans assistance
III. DYSTONIE: EXAMEN DU MEDECIN	
1. Dystonie aiguë de torsion bras droit _____ tête _____ bras gauche _____ mâchoire _____ jambe droite _____ langue _____ jame gauche _____ lèvres _____	Total _____ 0 : absent 1 : très léger 2 : léger 3 : modéré 4 : modérément sévère 5 : sévère 6 : très sévère
2. Dystonie non aiguë ou chronique ou tardive bras droit _____ tête _____ bras gauche _____ mâchoire _____ jambe droite _____ langue _____ jame gauche _____ lèvres _____	Total _____ 0 : absent 1 : très léger 2 : léger 3 : modéré 4 : modérément sévère 5 : sévère 6 : très sévère
IV. MOUVEMENTS DYSKINETIQUES: EXAMEN DU MEDECIN	
1. Mouvements de la langue (mouvements latéraux lents ou de torsion de la langue) absent : 0 douteux : 1 clairement présent à l'intérieur de la bouche : 2 3 4 avec protrusion partielle occasionnelle : 3 4 5 avec protrusion complète : 4 5 6	occasionnel* fréquent** presque continuél : 0 : 1 : 2 3 4 : 3 4 5 : 4 5 6
2. Mouvements de la mâchoire (mouvements latéraux, mâchonnement, serrement des dents, mordillement) absent : 0 douteux : 1 clairement présent mais de légère amplitude : 2 3 4 amplitude modérée mais sans ouverture de la bouche : 3 4 5 grande amplitude avec ouverture de la bouche : 4 5 6	: 0 : 1 : 2 3 4 : 3 4 5 : 4 5 6

IV.	MOUVEMENTS DYSKINETIQUES: EXAMEN DU MEDECIN (suite)		
3. Mouvements bucco-labiaux (plissement, claquement des lèvres, moue, etc.)			
absent	: 0		
douteux	: 1		
clairement présent mais de légère amplitude	: 2	3	4
amplitude modérée, mouvement des			
lèvres vers l'avant	: 3	4	5
grande amplitude, claquement bruyant			
des lèvres	: 4	5	6
4. Mouvements du tronc (balancement, torsion, giration pelvienne)			
absent	: 0		
douteux	: 1		
clairement présent mais de légère amplitude	: 2	3	4
amplitude modérée	: 3	4	5
grande amplitude	: 4	5	6
5. Mouvements des membres supérieurs (seulement mouvements choréoathétoïdes des bras, poignets, mains, doigts)			
absent	: 0		
douteux	: 1		
clairement présent, de légère amplitude			
n'impliquant qu'un membre	: 2	3	4
mouvements d'amplitude modérée impliquant			
un membre ou de légère amplitude impliquant			
les deux membres	: 3	4	5
mouvements d'amplitude plus marquée			
impliquant les deux membres	: 4	5	6
6. Mouvements des membres inférieurs (n'incluant que les mouvements choréoathétoïdes des jambes, genoux, chevilles, orteils)			
absent	: 0		
douteux	: 1		
clairement présent, de légère amplitude			
n'impliquant qu'un membre	: 2	3	4
mouvements d'amplitude modérée impliquant			
un membre ou de légère amplitude impliquant			
les deux membres	: 3	4	5
mouvements d'amplitude plus marquée			
impliquant les deux membres	: 4	5	6

IV.	MOUVEMENTS DYSKINETIQUES: EXAMEN DU MEDECIN (suite)			
7. Autres mouvements involontaires (avaler, froncer les sourcils, cligner des yeux, soupirer, grimacer, dyspnemie, etc.)				
absent	:	0		
douteux	:	1		
clairement présent mais de petite amplitude	:	2	3	4
amplitude modérée	:	3	4	5
amplitude plus grande	:	4	5	6
SPECIFIER				

ANNEXE C

Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS).

Echelle positive (P).

P1	<p>IDEES DELIRANTES : Croyances non fondées, irréalistes et idiosyncrasiques. ELEMENTS DE COTATION : contenu de la pensée exprimé au cours de l'entretien et appréciation de son influence sur les relations sociales et le comportement.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable. 2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale. 3 = LEGER - Présence d'une ou de deux idées délirantes vagues, non focalisées et sans conviction tenace. Les idées délirantes n'interfèrent pas avec la pensée, les relations sociales ou le comportement. 4 = MOYEN - Présence d'une organisation kaléidoscopique d'idées délirantes peu stables et mal formées ou de quelques idées délirantes bien formées qui interfèrent occasionnellement avec la pensée, les relations sociales ou le comportement. 5 = MODEREMENT SEVERE - Présence de nombreuses idées délirantes bien formées reposant sur une conviction tenace et interférant parfois avec la pensée, les relations sociales ou le comportement. 6 = SEVERE - Présence d'un ensemble stable d'idées délirantes focalisées, éventuellement systématisées, reposant sur une conviction tenace et interférant de manière nette avec la pensée, les relations sociales et le comportement. 7 = EXTREME - Présence d'un ensemble stable d'idées délirantes très systématisées ou très nombreuses et dominant les principaux aspects de la vie du patient. Cela entraîne fréquemment des actions inappropriées ou irresponsables susceptibles de mettre en jeu la sécurité du patient ou celle d'autrui.</p>
P2	<p>DESORGANISATION CONCEPTUELLE : Processus de désorganisation de la pensée caractérisé par l'interruption des séquences intentionnelles : pensée digressive, tangentielle, perte des associations, absence de suivi, grave manque de logique ou blocage de la pensée, par exemple. ELEMENTS DE COTATION : processus cognitivo-verbaux observés durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable. 2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale. 3 = LEGER - La pensée est digressive, tangentielle ou paralogique. Il existe une certaine difficulté à orienter la pensée vers un but précis et une certaine perte des associations peut être mise en évidence lors des sollicitations. 4 = MOYEN - Capable de focaliser la pensée quand les communications sont brèves et structurées mais relâchement ou pensée inadéquate quand il s'agit de communications plus complexes ou quand il existe des sollicitations minimales. 5 = MODEREMENT SEVERE - A généralement des difficultés à organiser sa pensée comme le montrent les nombreuses inadéquations, déconnexions ou pertes des associations même lorsqu'il n'y a pas de sollicitation. 6 = SEVERE - La pensée est sévèrement relâchée et son contenu est incohérent, ce qui entraîne de graves inadéquations et des interruptions incessantes des processus de pensée. 7 = EXTREME - Les pensées sont interrompues à un point tel que le patient est incohérent. Il existe une perte marquée des associations, ce qui entraîne un échec total de la communication, avec "salade verbale" ou mutisme par exemple.</p>

<p>P3</p>	<p>COMPORTEMENT HALLUCINATOIRE : Relation verbale ou comportement indiquant des perceptions qui ne sont pas engendrées par des stimuli externes. Cela peut survenir dans le domaine auditif, visuel, olfactif ou somatique.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : relation verbale et manifestations physiques durant le déroulement de l'entretien ainsi qu'éléments comportementaux mentionnés par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Présence d'une ou de deux hallucinations nettement formées mais peu fréquentes ou d'un certain nombre d'anomalies perceptives vagues qui n'entraînent pas de distorsions de la pensée ou du comportement.</p> <p>4 = MOYEN - Les hallucinations surviennent fréquemment mais non de manière continue et la pensée et le comportement du patient ne sont affectés que d'une façon mineure.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Les hallucinations sont fréquentes, peuvent concerner plus d'une modalité sensorielle et ont tendance à modifier la pensée et/ou à perturber le comportement. Le patient peut avoir une interprétation délirante de ces expériences et y répondre de manière émotionnelle et parfois également verbale.</p> <p>6 = SEVERE - Les hallucinations sont présentes de manière presque continue, entraînant une perturbation majeure de la pensée et du comportement. Le patient les considère comme des perceptions réelles et son fonctionnement est altéré par de fréquentes réponses émotionnelles et verbales à ces hallucinations.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient est presque entièrement absorbé par des hallucinations qui dominent la pensée et le comportement. Les hallucinations sont source d'interprétations délirantes et rigides et provoquent des réponses verbales et comportementales incluant l'obéissance des injonctions hallucinatoires.</p>
<p>P4</p>	<p>EXCITATION : Hyperactivité dont témoignent une accélération du comportement moteur, une réponse accrue aux stimuli, une hypervigilance ou une labilité excessive de l'humeur.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : manifestations comportementales durant le déroulement de l'entretien ainsi qu'éléments comportementaux mentionnés par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - A tendance à être légèrement agité, hypervigilant ou discrètement hypersyntone au cours de l'entretien mais sans épisodes bien nets d'excitation ou de labilité thymique. Le discours peut être légèrement accéléré.</p> <p>4 = MOYEN - L'agitation ou l'hyperexcitation est nettement évidente au cours de l'entretien, affectant le discours et la motricité générale, ou se traduit par des crises épisodiques survenant de manière sporadique.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Une hyperactivité significative ou des crises fréquentes d'hyperactivité motrice sont observées, entraînant une difficulté pour le patient à demeurer assis plus de quelques minutes à n'importe quel moment.</p> <p>6 = SEVERE - Une excitation marquée domine l'entretien, restreint l'attention et altère plus ou moins certaines fonctions comme l'alimentation et le sommeil.</p> <p>7 = EXTREME - Une excitation marquée interfère sévèrement avec l'alimentation et le sommeil et rend les relations interpersonnelles quasi impossibles. L'accélération du discours et l'activité motrice peuvent entraîner une incohérence et un épuisement.</p>

P5	<p>IDEES DE GRANDEUR : Opinion de soi exagérée et convictions non réalistes de supériorité incluant des idées délirantes de compétence, de richesse, de connaissance, de renommée, de pouvoir et de droiture morale.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : contenu de la pensée exprimé au cours de l'entretien et son influence sur le comportement.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Un certain degré d'expansivité ou de vantardise est évident mais sans idées délirantes de grandeur nettement définies.</p> <p>4 = MOYEN - Se sent de manière nette et non réaliste supérieur aux autres. Certaines idées délirantes mal formées concernant un statut spécial ou des capacités particulières peuvent être présentes mais ne sont pas suivies d'actions.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Des idées délirantes nettement définies concernant des capacités, un statut ou un pouvoir particuliers sont exprimées et influencent l'attitude mais non le comportement.</p> <p>6 = SEVERE - Des idées délirantes de supériorité nettement définies concernant plus d'un domaine (richesse, connaissance, renommée, etc.) sont exprimées, influençant notablement les relations et pouvant être suivies d'actions.</p> <p>7 = EXTREME - La pensée, les relations et le comportement sont dominés par de multiples idées délirantes de compétence, de richesse, de connaissance, de renommée, de pouvoir et/ou de sens moral, ces idées pouvant parfois être de nature étrange.</p>
P6	<p>MEFIANCE/PERSECUTION : Idées de persécution non réalistes ou exagérées dont témoignent une circonspection, une attitude méfiante, une hypervigilance suspicieuse ou de franches idées délirantes sur les intentions d'autrui.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : contenu de la pensée exprimé au cours de l'entretien et son influence sur le comportement.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Présente une attitude circonspecte ou même clairement méfiante, mais les pensées, les relations et le comportement en sont peu affectés.</p> <p>4 = MOYEN - Ou bien la méfiance est nettement évidente et interfère avec l'entretien et/ou le comportement mais il n'y a pas de preuve d'idées délirantes de persécution, ou bien il peut y avoir des éléments en faveur d'idées délirantes de persécution mal formulées mais celles-ci ne semblent pas affecter l'attitude du patient ou ses relations interpersonnelles.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient fait preuve d'une méfiance marquée conduisant à une perturbation majeure des relations interpersonnelles ou bien il existe des idées délirantes de persécution nettement définies qui ont un retentissement limité sur les relations interpersonnelles et le comportement.</p> <p>6 = SEVERE - Idées délirantes de persécution nettes et envahissantes qui peuvent être systématisées et interférer de manière significative avec les relations interpersonnelles.</p> <p>7 = EXTREME - Un réseau d'idées délirantes systématisées de persécution domine la pensée, les relations sociales et le comportement.</p>

P7	<p>HOSTILITE : Expressions verbales et non verbales de la colère et de la rancœur comprenant sarcasmes, comportement agressif passif, injures verbales et agression.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : comportement interpersonnel observé durant l'entretien et éléments rapportés par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Expression indirecte ou contenue de la colère tels que sarcasmes, manque de respect, expressions hostiles et irritabilité occasionnelle.</p> <p>4 = MOYEN - Présente une attitude clairement hostile, montrant une irritabilité fréquente et exprimant directement la colère ou la rancœur.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient est hautement irritable et parfois verbalement injurieux ou menaçant.</p> <p>6 = SEVERE - Le manque de coopération et les injures ou les menaces verbales influencent de manière notable l'entretien et ont une incidence grave sur les relations sociales. Le patient peut être violent et destructeur mais n'agresse pas physiquement les autres.</p> <p>7 = EXTREME - Une colère marquée entraîne soit un manque de coopération extrême excluant d'autres relations soit un (ou plusieurs) épisodes d'agression physique envers les autres.</p>
-----------	--

Echelle négative (N).

N1	<p>EMOUSSEMENT AFFECTIF : Diminution de la réponse émotionnelle caractérisée par une réduction de l'expression faciale, de la modulation des sentiments et des gestes de communication.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Observation des manifestations physiques du tonus affectif et de la réponse émotionnelle durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Les changements de l'expression faciale et des gestes de communication semblent être guindés, forcés, artificiels ou manquer de modulation.</p> <p>4 = MOYEN - Une réduction de la gamme des expression faciales et la pauvreté des expressions gestuelles entraînent un aspect morne.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - L'affect est en général émoussé avec des changements uniquement occasionnels de l'expression faciale et une pauvreté de l'expression gestuelle.</p> <p>6 = SEVERE - Emoussement et déficit émotionnels marqués manifestes la plupart du temps. Il peut exister des décharges affectives excessives et non modulées tels excitation, rage ou rire inapproprié et incontrôlé.</p> <p>7 = EXTREME - Les changements d'expression faciale et l'expression gestuelle sont pratiquement absents. Le patient semble constamment être sans vie ou figé.</p>
N2	<p>RETRAIT AFFECTIF : Absence d'intérêt, manque d'implication et dégageement affectif par rapport aux événements de la vie.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Eléments de fonctionnement rapportés par l'équipe soignante ou la famille et observation du comportement interpersonnel durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Manque habituellement d'initiative et occasionnellement peut présenter un manque d'intérêt vis-à-vis des événement vécus.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient se tient souvent émotionnelle ment à distance de son environnement et des sollicitations mais, s'il y est encouragé, peut y participer.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient est nettement détaché au plan émotionnel des personnes et des événements, et résiste à tous les efforts de participation. Il semble distant, docile et sans but mais peut s'engager dans une communication, au moins brièvement, et assurer ses besoins personnels, parfois en étant assisté.</p> <p>6 = SEVERE - Un déficit marqué de l'intérêt et des implications émotionnelles entraîne une conversation limitée avec autrui et une négligence fréquente des besoins personnels pour lesquels le patient doit être dirigé.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient est presque complètement replié, sans communication et négligent vis-à-vis de ses besoins personnels, par suite d'un profond manque d'intérêt et d'implication émotionnelle.</p>

N3	<p>MAUVAIS CONTACT : Absence d'empathie interpersonnelle, d'ouverture dans la conversation et de sens de l'intimité, d'intérêt ou d'implication vis-à-vis de l'enquêteur. Cela est mis en évidence par une distanciation interpersonnelle et une réduction de la communication verbale et non verbale.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Comportement interpersonnel durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - La conversation est caractérisée par un ton guindé, contraint ou artificiel. Elle peut manquer de profondeur émotionnelle ou avoir tendance à rester sur un plan impersonnel, intellectuel.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient est typiquement distant avec une réserve interpersonnelle nettement évidente. Il peut répondre aux questions de manière mécanique, agir avec ennui ou montrer son désintérêt.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le manque d'implication est évident et limite nettement la productivité de l'entretien. Le patient peut avoir tendance à éviter le contact visuel ou en face à face.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient est extrêmement indifférent avec une distance interpersonnelle marquée. Les réponses sont superficielles et il y a peu d'éléments non verbaux indiquant une implication. Le contact visuel et en face à face sont fréquemment évités.</p> <p>7 = EXTREME - Absence totale d'implication vis-à-vis de l'enquêteur. Le patient semble être complètement indifférent et évite systématiquement les interactions verbales et non verbales durant l'entretien.</p>
N4	<p>REPLI SOCIAL PASSIF/APATHIQUE : Diminution de l'intérêt et de l'initiative dans les interactions sociales, due à la passivité, l'apathie, l'anergie ou l'abolition. Cela conduit à une réduction des implications interpersonnelles et à une négligence des activités de la vie quotidienne.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Eléments rapportés par le l'équipe soignante ou la famille concernant le comportement social.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Présente un intérêt occasionnel pour les activités sociales mais manque d'initiative. Habituellement ne s'engage auprès des autres que s'il a été d'abord contacté par eux.</p> <p>4 = MOYEN - S'engage passivement dans la plupart des activités sociales mais d'une façon mécanique ou sans manifester d'intérêt. A tendance à se mettre à l'arrière-plan.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Participe passivement à une minorité d'activités et ne fait preuve d'aucun intérêt ou d'aucune initiative. Passe généralement peu de temps avec les autres.</p> <p>6 = SEVERE - A tendance à être apathique et isolé, participant très rarement aux activités sociales et négligeant parfois ses besoins personnels. A très peu de contacts sociaux spontanés.</p> <p>7 = EXTREME - Profondément apathique, socialement isolé et négligent au plan personnel.</p>

<p>N5</p>	<p>DIFFICULTES D'ABSTRACTION : Altération de l'utilisation du mode de pensée abstrait et symbolique, mise en évidence par des difficultés de classification, de généralisation et de résolution des problèmes qui nécessitent une approche dépassant la pensée concrète et égocentrique.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Réponses à des questions sur les similitudes et l'interprétation des proverbes et utilisation de modes de pensées concrets ou abstraits durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - A tendance à donner des interprétations littérales ou personnelles aux proverbes difficiles et peut avoir quelques difficultés avec les concepts relativement abstraits ou les associations lointaines.</p> <p>4 = MOYEN - Utilise souvent des modalités concrètes. A des difficultés avec la plupart des proverbes et certaines catégories de similitudes. A tendance à être distrait par les aspects fonctionnels ou les traits les plus manifestes.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Fonctionne essentiellement sur un mode concret, montrant des difficultés avec plupart des proverbes et de nombreuses catégories de similitudes.</p> <p>6 = SEVERE - Incapable de comprendre la signification abstraite de quelque proverbe ou expression figurée que ce soit et ne peut formuler des classifications que pour les similitudes les plus simples. La pensée est vide ou bloquée par les aspects fonctionnels, les traits les plus manifestes et les interprétations idiosyncrasiques.</p> <p>7 = EXTREME - Ne peut utiliser que des modalités concrètes de pensée. N'a aucune compréhension des proverbes, des métaphores ou des images usuelles ni des catégories simples de similitudes. Même les éléments manifestes et fonctionnels ne peuvent servir de base à une classification. Cette cotation peut s'appliquer à ceux qui sont totalement incapables d'entrer en contact avec l'enquêteur à cause d'altérations cognitives marquées.</p>
<p>N6</p>	<p>ABSENCE DE SPONTANÉITE ET DE FLUIDITÉ DANS LA CONVERSATION : Réduction de la fluidité normale de la communication associée à une apathie, une avolition, des positions défensives ou un déficit cognitif. Cela se manifeste par une diminution de la fluidité et de la productivité des processus d'interaction verbale.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Processus cognitivo-verbaux observés durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - La conversation témoigne de peu d'initiative. Les réponses du patient ont tendance à être brèves et laconiques, nécessitant de la part de l'enquêteur des questions directes et suggestives.</p> <p>4 = MOYEN - La conversation manque de fluidité, semble hachée et hésitante. Des questions directives sont fréquemment nécessaires pour obtenir des réponses adéquates et poursuivre la conversation.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient témoigne d'une absence marquée de spontanéité et d'ouverture, ne répondant aux questions de l'enquêteur que par une ou deux phrases brèves.</p> <p>6 = SEVERE - Les réponses du patient sont essentiellement limitées à quelques mots ou à de courtes phrases afin d'éviter ou d'écourter la communication (par exemple : "Je ne sais pas", "Je ne peux pas le dire"). Par voie de conséquence, la conversation est sévèrement perturbée et l'entretien extrêmement improductif.</p> <p>7 = EXTREME - La production verbale est limitée tout au plus à des propos occasionnels, rendant la conversation impossible.</p>

N7	<p>PENSEE STEREOTYPEE : Diminution de la fluidité, de la spontanéité et de la flexibilité de la pensée, mise en évidence par un contenu de la pensée rigide, répétitif ou stérile.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Processus cognitivo-verbaux observés durant l'entretien.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 = ABSENT - Définition non applicable. 2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale. 3 = LEGER - Une certaine rigidité existe dans les attitudes ou les croyances. Le patient peut refuser d'envisager d'autres points de vue ou avoir des difficultés pour passer d'une idée à une autre. 4 = MOYEN - La conversation tourne autour d'un thème récurrent, ce qui entraîne une difficulté à changer de sujet. 5 = MODEREMENT SEVERE - La pensée est rigide et répétitive, à ce point que, malgré les efforts de l'enquêteur, la conversation est limitée à deux ou trois thèmes dominants. 6 = SEVERE - Répétition incontrôlable des demandes, des déclarations, des idées ou des questions, perturbant sévèrement la conversation. 7 = EXTREME - La pensée, le comportement et la conversation sont dominés par la répétition constante d'idées fixes ou de phrases limitées, ce qui entraîne une rigidité flagrante, une inadéquation et une restriction de la communication.

Echelle générale (G).

G1	<p>PREOCCUPATIONS SOMATIQUES : Plaintes physiques ou conviction d'être atteint d'une maladie ou de troubles fonctionnels pouvant aller d'un sentiment vague de maladie à l'idée délirante précise d'être atteint d'une maladie physique gravissime.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Contenu de la pensée exprimé au cours de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Nettement concerné par la santé ou les problèmes somatiques, tel qu'il ressort de questions occasionnelles et d'un désir d'être rassuré.</p> <p>4 = MOYEN - Se plaint de mauvaise santé ou de troubles physiques mais sans conviction délirante; ce souci peut être dissipé par la réassurance.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient exprime de nombreuses ou de fréquentes plaintes concernant une maladie physique ou un trouble fonctionnel, ou bien révèle une ou deux idées délirantes précises concernant ces thèmes mais n'en est pas préoccupé.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient est préoccupé par une ou plusieurs idées délirantes précises concernant une maladie physique ou un dysfonctionnement organique mais l'affect n'est pas complètement envahi par ces thèmes, et les pensées peuvent être distraites par l'enquêteur au prix de quelques efforts.</p> <p>7 = EXTREME - Idées délirantes somatiques nombreuses et fréquentes ou uniquement quelques idées délirantes somatiques de nature catastrophique dominant totalement l'affect et la pensée du patient.</p>
G2	<p>ANXIETE : Expérience subjective de nervosité, d'inquiétude, d'appréhension ou d'impatience, pouvant aller d'une préoccupation excessive concernant le présent ou le futur à des sensations de panique.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Eléments verbaux rapportés durant la conduite de l'entretien et manifestations physiques correspondantes.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le patient exprime une certaine inquiétude, une préoccupation excessive ou un sentiment subjectif d'agitation mais il ne relate pas ou ne met pas en évidence de conséquences somatiques ou comportementales.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient relate des symptômes nets de nervosité dont témoignent des manifestations physiques discrètes telles qu'un tremblement fin des mains et une transpiration excessive.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient relate des problèmes graves d'anxiété qui ont des conséquences physiques et comportementales significatives telles qu'une tension marquée, des difficultés de concentration, des palpitations ou des troubles du sommeil.</p> <p>6 = SEVERE - Etat subjectif de peur presque constante associée à des phobies, une agitation marquée ou de nombreuses manifestations somatiques.</p> <p>7 = EXTREME - La vie du patient est sérieusement perturbée par l'anxiété qui est présente de manière presque constante et qui va parfois jusqu'à la panique ou qui se manifeste par de véritables attaques de panique.</p>

G3	<p>SENTIMENTS DE CULPABILITE : Sentiment de remords ou reproche adressé à soi-même pour de mauvaises actions réelles ou imaginaires perpétrées dans le passé.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : sentiments de culpabilité rapportés verbalement durant la conduite de l'entretien et influence sur les attitudes et les pensées.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Les questions mettent à jour un sentiment vague de culpabilité ou de reproche à propos d'un incident mineur mais le patient ne s'en inquiète manifestement pas outre mesure.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient exprime une inquiétude nette concernant sa responsabilité à propos d'un incident réel mais n'en est pas préoccupé et son attitude et son comportement n'en sont pas fondamentalement affectés.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient exprime un sentiment vif de culpabilité associé à une auto-dépréciation ou à la conviction qu'il mérite une punition. Les sentiments de culpabilité peuvent avoir une base délirante, peuvent être révélés spontanément ou entraîner des préoccupations et/ou une humeur dépressive; ils ne peuvent être facilement dissipés par l'enquêteur.</p> <p>6 = SEVERE - Les idées de culpabilité prennent un aspect délirant et conduisent à une attitude de désespoir et à un sentiment d'inutilité. Le patient est convaincu qu'il doit recevoir une sanction sévère pour ses méfaits et peut même considérer que sa situation de vie actuelle représente la punition.</p> <p>7 = EXTREME - La vie du patient est dominée par des idées délirantes inébranlables de culpabilité pour lesquelles il pense mériter une punition radicale, tels l'emprisonnement à vie, la torture ou la mort. Il peut y avoir de plus des idées de suicide ou l'attribution des problèmes d'autrui ses propres méfaits.</p>
G4	<p>TENSION : Manifestations physiques patentes de peur, d'anxiété et d'agitation tels raideur, tremblement, sueurs profuses et impatiences.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Eléments verbaux témoignant de l'anxiété et sévérité des manifestations physiques de tension observées durant l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le maintien et les mouvements indiquent une légère appréhension tels une raideur minimale, une impatience occasionnelle, des changements de position ou un tremblement des mains fin et rapide.</p> <p>4 = MOYEN - Un aspect nettement nerveux ressort de différentes manifestations tels un comportement fébrile, un tremblement des mains évident, une transpiration excessive ou un maniérisme inquiet.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Une tension manifeste est évidente au vu de nombreuses manifestations tels un tremblement nerveux, des sueurs profuses et une impatience mais la conduite de l'entretien n'est pas perturbée de manière significative.</p> <p>6 = SEVERE - La tension est telle que les échanges interpersonnels sont perturbés. Le patient est par exemple constamment fébrile, incapable de rester assis longtemps ou en proie à une hyperventilation.</p> <p>7 = EXTREME - Tension marquée se manifestant par des signes de panique ou une accélération motrice importante, tel le fait de marcher rapidement de long en large et une incapacité à demeurer assis plus d'une minute, ce qui peut rendre la conversation impossible.</p>

G5	<p>MANIERISME ET TROUBLES DE LA POSTURE : Mouvements ou maintien affectés caractérisés par un aspect maladroit, guindé, désorganisé ou étrange.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Observation de manifestations physiques durant la conduite de l'entretien ainsi qu'éléments rapportés par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Légère maladresse dans les mouvements ou rigidité minimale du maintien.</p> <p>4 = MOYEN - Les mouvements sont notablement maladroits ou décalés, ou la position est affectée durant des périodes brèves.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - On observe soit des rituels bizarres occasionnels ou des contorsions soit le maintien d'une position anormale sur des périodes prolongées.</p> <p>6 = SEVERE - Répétition fréquente de rituels bizarres, d'un maniérisme ou de mouvements stéréotypés ou maintien de contorsions sur des périodes de temps prolongées.</p> <p>7 = EXTREME - Le fonctionnement est sévèrement altéré par la mise en jeu presque constante de mouvements ritualisés, maniérés ou stéréotypés ou par une posture raide et affectée maintenue la plupart du temps.</p>
G6	<p>DEPRESSION : Sentiment de tristesse, de découragement, d'impuissance et de pessimisme.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Relation verbale d'humeur dépressive durant le déroulement de l'entretien et son influence observée sur l'attitude et le comportement.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le sujet exprime un certain degré de tristesse ou de découragement uniquement lorsqu'il est interrogé, mais il n'y a pas d'élément en faveur d'une dépression dans l'attitude générale ou les comportements.</p> <p>4 = MOYEN - Sentiment net de tristesse ou de désespoir, qui peut être révélé spontanément, mais l'humeur dépressive n'a pas d'impact majeur sur le comportement ou le fonctionnement social et le patient peut en principe se déridier s'il est stimulé.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Humeur dépressive nette associée à une tristesse, un pessimisme, une perte des intérêts sociaux, un ralentissement psychomoteur évidents, avec un certain retentissement sur l'appétit et le sommeil. Le patient ne se déride pas facilement même s'il est stimulé.</p> <p>6 = SEVERE - Humeur dépressive marquée associée à une impression soutenue de détresse, des pleurs occasionnels, du désespoir et un sentiment d'inutilité. De plus, il existe un retentissement majeur sur l'appétit et/ou le sommeil ainsi que sur les fonctions sociales et le fonctionnement moteur avec éventuellement des signes de laisser-aller.</p> <p>7 = EXTREME - Les sentiments dépressifs retentissent gravement sur la plupart des fonctions majeures. Les manifestations comprennent des pleurs fréquents, des symptômes somatiques marqués, des difficultés de concentration, un ralentissement psychomoteur, un désintérêt social, un laisser aller, éventuellement des idées délirantes dépressives ou nihilistes et/ou des idées ou comportements suicidaires.</p>

G7	<p>RALENTISSEMENT MOTEUR : Réduction de l'activité motrice dont témoignent le ralentissement ou la diminution des mouvements et de la parole, une diminution des réponses aux stimuli et une réduction du tonus corporel.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Manifestations durant le déroulement de l'entretien ainsi que relations verbales faites par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Diminution légère mais notable dans la fréquence des mouvements et de la parole. Le patient peut être quelque peu improductif dans la conversation et les gestes.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient est nettement ralenti dans ses mouvements et son discours peut être caractérisé mais une productivité pauvre incluant des temps de latence entre les questions et les réponses, des pauses prolongées ou un débit lent.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Une réduction marquée des activités motrices rend la communication hautement improductive ou limite le fonctionnement dans les activités sociales et professionnelles. Le patient est presque toujours assis ou couché.</p> <p>6 = SEVERE - Les mouvements sont extrêmement lents, ce qui entraîne un minimum d'activité et de parole. Le sujet passe la plus grande partie de la journée assis à ne rien faire ou couché.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient est presque complètement immobile et ne répond pas aux stimuli externes.</p>
G8	<p>MANQUE DE COOPERATION : Refus actif de se conformer à la volonté des autres tels l'enquêteur, le personnel hospitalier ou la famille, ce qui peut être associé à de la méfiance, des attitudes défensives, un entêtement, un négativisme, un rejet de l'autorité, une hostilité ou des attitudes belliqueuses.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Comportement interpersonnel observé durant le déroulement de l'entretien ainsi qu'éléments relatés par l'équipe soignante ou la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Se conforme avec ressentiment, impatience ou sarcasme. Peut s'opposer de manière non offensive s'il se sent testé par l'enquêteur.</p> <p>4 = MOYEN - Refuse parfois catégoriquement de se conformer aux exigences sociales normales (faire son lit, respecter des horaires, etc.). Peut présenter une attitude hostile, défensive ou négative mais on parvient habituellement à le convaincre.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient refuse fréquemment de se soumettre aux exigences de son milieu et peut être considéré par les autres comme un "marginal" ou quelqu'un qui a "de sérieux problèmes de comportement". Le manque de coopération se traduit par des attitudes défensives ou une irritabilité évidentes à l'égard de l'enquêteur et un éventuel refus de répondre à de nombreuses questions.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient refuse totalement de coopérer, se montre négativiste et éventuellement belliqueux. Il refuse de se conformer à la plupart des exigences sociales ou peut refuser de commencer ou de terminer l'entretien.</p> <p>7 = EXTREME - La résistance active retentit sévèrement sur à peu près tous les grands domaines de fonctionnement. Le patient peut refuser de participer à quelque activité sociale que ce soit, de s'occuper de son hygiène personnelle, de parler avec sa famille ou le personnel et de participer même brièvement à un entretien.</p>

G9	<p>CONTENU INHABITUEL DE LA PENSEE : Pensée caractérisée par des idées étranges, fantastiques ou bizarres, pouvant aller d'idées lointaines ou atypiques à des idées fausses, illogiques ou de toute évidence absurdes.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Contenu de la pensée exprimé durante le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le contenu de la pensée est assez particulier ou idiosyncrasique ou bien des idées familières sont formulées dans un contexte étrange.</p> <p>4 = MOYEN - Les idées sont fréquemment faussées et paraissent parfois plutôt bizarres.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient exprime de nombreuses pensées étranges et fantastiques (par exemple être le fils adoptif d'un roi ou avoir échappé à une condamnation à mort) ou certaines idées de tout évidence absurde (par exemple avoir des centaines d'enfants ou recevoir des messages radio du cosmos captés par une dent plombée).</p> <p>6 = SEVERE - Le patient exprime de nombreuses idées illogiques ou absurdes ou bien certaines idées de nature particulièrement bizarre (par exemple avoir trois têtes ou venir d'une autre planète).</p> <p>7 = EXTREME - La pensée est pleine d'idées absurdes, bizarres et grotesques.</p>
G10	<p>DESORIENTATION : Manque de conscience de ses propres relations avec le milieu, ce qui inclut les personnes, les lieux et le temps et peut être dû à une confusion ou à un repli.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Réponses aux questions de l'entretien concernant l'orientation.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - L'orientation générale est bonne mais il existe certaines difficultés pour des points spécifiques. Par exemple, le patient sait où il est mais ne connaît pas son adresse, connaît les noms des membres de l'équipe hospitalière mais non leurs fonctions, connaît le mois mais confond le jour de la semaine avec le jour précédent ou suivant ou bien se trompe de plus de 2 jours. Il peut exister une limitation des intérêts mise en évidence par une familiarité avec le milieu proche mais non l'environnement plus large (capacité d'identifier l'équipe hospitalière mais non le maire, les ministres ou le président, par exemple).</p> <p>4 = MOYEN - Le patient ne réussit pas toujours à reconnaître les personnes ou les lieux, et n'a que des repères temporels partiels. Il sait par exemple qu'il est dans un hôpital mais n'en connaît pas le nom, connaît le nom de la ville mais pas celui du département ou de la région, connaît le nom de son principal thérapeute mais non ceux de nombreux autres membres du personnel qui s'occupent de lui, connaît l'année et la saison mais n'est pas certain du mois.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE: - Reconnaît très mal les personnes ou les lieux et se situe très mal dans le temps. N'a qu'une vague notion de l'endroit où il se trouve et la plupart des gens de son environnement ne lui semblent pas familiers. Il peut identifier l'année correctement ou presque mais ne pas connaître le mois, le jour de la semaine ou même la saison.</p> <p>6 = SEVERE - Ne reconnaît pas les personnes ou les lieux et n'a pas la notion du temps. Par exemple, n'a aucune idée de l'endroit où il se trouve, se trompe de plus d'un an sur la date, ne peut nommer qu'une ou deux personnes de son entourage.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient semble complètement désorienté par rapport aux personnes, aux lieux et au temps. Il présente une très grande confusion ou une ignorance absolue de l'endroit où il se trouve, de l'année en cours et même des personnes les plus familières comme les parents, le conjoint, les amis et le principal thérapeute.</p>

G11	<p>MANQUE D'ATTENTION : Echec de la vigilance focalisée comme en témoignent des difficultés de concentration, une distractibilité par les stimuli internes et externes et des difficultés à se fixer sur un stimulus ou à se focaliser sur un autre.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Manifestations durant la conduite de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Concentration limitée mise en évidence par une facilité de distracton occasionnelle ou une diminution de l'attention vers la fin de l'entretien.</p> <p>4 = MOYEN - La conversation est perturbée par une tendance à la distraction, une difficulté de concentration prolongée sur un thème donné ou des problèmes pour changer de sujet.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - La conversation est sévèrement perturbée par une mauvaise concentration, une distractibilité et des difficultés à changer de sujet de manière appropriée.</p> <p>6 = SEVERE - L'attention ne peut être retenue que durant de brefs instants ou au prix de grands efforts, car le patient se laisse constamment distraire par les stimuli internes ou externes.</p> <p>7 = EXTREME - L'attention est si désorganisée qu'une conversation, même brève, est impossible.</p>
G12	<p>MANQUE DE JUGEMENT ET DE PRISE DE CONSCIENCE : Altération de la conscience ou de la compréhension de ses propres troubles psychiatriques ou de sa situation de vie. Cela est mis en évidence par un refus de la maladie ou des symptômes psychiatriques anciens ou actuels, un déni du besoin d'hospitalisation ou de traitement psychiatrique, des décisions caractérisées par une mauvaise anticipation des conséquences et des objectifs à court ou long terme irréalistes.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Contenu de la pensée exprimé durant l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Reconnaît avoir un trouble psychiatrique mais en sous-estime manifestement la gravité et les conséquences thérapeutiques ou mésestime l'importance des mesures visant à éviter la rechute. Des projets futurs peuvent être mauvais conçus.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient n'admet sa maladie que de manière vague et superficielle. Il peut exister des fluctuations dans l'acceptation de la maladie peu de conscience des symptômes majeurs qui ses présents tels les idées délirantes, la désorganisation de la pensée, la méfiance et le replis social. Le patient peut rationaliser le besoin de traitement afin d'améliorer les symptômes moins importants tels l'anxiété, la tension et les troubles du sommeil.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Accepte une maladie psychiatrique ancienne mais non actuelle. S'il est poussé dans ses retranchements, le patient peut admettre la présence de certains symptômes secondaires ou insignifiants qu'il minimise en leur donnant explication grossièrement erronée ou délirant. De même, le besoin de traitement psychiatrique n'est pas reconnu.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient nie avoir eu une maladie psychiatrique. Il conteste la présence de quelques symptômes psychiatrique que ce soit, ancien ou actuel et, bien que docile, il refuse de reconnaître le besoin de traitement et d'hospitalisation.</p> <p>7 = EXTREME - Négation énergique d'une maladie psychiatrique ancienne ou actuelle. L'hospitalisation et le traitement en cours sont l'objet d'une interprétation délirante (punition pour méfaits, persécution par des bourreaux, etc.) et le patient peut ainsi refuser de coopérer avec thérapeutes, d'accepter les médicaments ou d'autres aspects du traitement.</p>

G13	<p>TROUBLE DE LA VOLITION : Perturbation dans la mise en oeuvre, la poursuite et le contrôle de ses propres pensées, comportements, mouvements et langage.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Contenu de la pensée et comportement manifestés au cours de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Il existe des éléments en faveur d'une certaine indécision dans la conversation et la pensée, qui peut altérer à un degré mineur les processus verbaux et cognitifs.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient est souvent ambivalent et montre de réelles difficultés à prendre des décisions. La conversation peut être troublée par des alternances de pensée et le fonctionnement verbal et cognitif en est nettement perturbé.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Les troubles de la volition entravent la pensée ainsi que le comportement. Le patient manifeste une indécision avérée qui perturbe l'initiation et la poursuite des activités motrices et sociales et que peut également être mise en évidence par des interruptions du discours.</p> <p>6 = SEVERE - Les troubles de la volition entravent l'exécution des fonctions motrices automatiques simples comme l'habillage et la toilette et perturbent de façon marquée le langage.</p> <p>7 = EXTREME - L'absence presque complète de volition se manifeste par une inhibition majeure du mouvement et du langage qui entraîne une immobilité et/ou un mutisme.</p>
G14	<p>MAUVAIS CONTROLE PULSIONNEL : Régulation et contrôle défectueux des impulsions internes, entraînant des décharges tensionnelles et émotionnelles subites, non modulées, arbitraires ou mal dirigées et sans souci des conséquences.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Comportement durant la conduite de l'entretien et rapporté par l'équipe soignante et la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le patient a tendance à se mettre facilement en colère et à être frustré quand il est confronté à des stress ou à un refus de gratification mais il agit rarement de manière impulsive.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient se met en colère et profère des injures mais reste peu provoquant. Occasionnellement, il peut être menaçant, destructeur ou présenter un ou deux épisodes de confrontation physique ou de bagarre mineure.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient manifeste des épisodes impulsifs répétés incluant des injures verbales, la destruction des biens ou des menaces physiques. Il peut exister un ou deux épisodes d'agression grave pour lesquels le patient doit être isolé, contenu physiquement ou recevoir un traitement sédatif.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient est fréquemment, et de manière impulsive, agressif, menaçant, revendicatif et destructeur, sans aucune considération apparente des conséquences. Il présente un comportement agressif et peut également se livrer à des agressions sexuelles et éventuellement répondre par son comportement à des injonctions hallucinatoires.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient se livre à des attaques homicides, des violences sexuelles, des accès de brutalité répétés ou des comportements auto-destructeurs. Son état nécessite une surveillance directe constante ou des mesures de contrainte physique, du fait de son incapacité à contrôler de dangereuses impulsions.</p>

G15	<p>PREOCCUPATION EXCESSIVE DE SOI : Le patient est absorbé par ses propres pensées et sentiments et par des expériences autistiques au détriment de l'orientation par rapport à la réalité et du comportement adaptatif.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Comportement interpersonnel observé durant le déroulement de l'entretien.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Implication excessive par rapport aux besoins ou problèmes personnels tels que la conversation dévie sur des thèmes égocentriques et qu'il n'existe qu'une préoccupation limitée d'autrui.</p> <p>4 = MOYEN - De manière occasionnelle, le patient semble absorbé comme s'il rêvait tout éveillé ou s'il était impliqué dans des expériences internes, ce qui perturbe à un degré mineur la conversation.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Le patient semble souvent engagé dans des expériences autistiques, comme en témoignent des comportements qui font intrusion dans les fonctions sociales et de communication (a le regard vide, marmotte, se parle à lui-même, ou s'adonne à des activités motrices stéréotypées).</p> <p>6 = SEVERE - Implication marquée dans des expériences autistiques qui limitent sévèrement la concentration, la capacité à dialoguer, et l'orientation vis à vis de l'environnement. Le patient est souvent en train de sourire, de rire, de marmonner, de parler ou de crier tout seul.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient est absorbé dans des expériences autistiques qui affectent profondément tous les domaines majeurs du comportement. Il peut répondre de façon verbale et comportementale à des hallucinations incessantes et ne se préoccuper ni des autres ni du milieu extérieur.</p>
G16	<p>EVITEMENT SOCIAL ACTIF : Implication sociale diminuée associée à une peur, une hostilité, une méfiance injustifiées.</p> <p>ELEMENTS DE COTATION : Fonctionnement social rapporté par l'équipe soignante et la famille.</p> <p>1 = ABSENT - Définition non applicable.</p> <p>2 = MINIME - Pathologie douteuse, sujet pouvant être dans les limites de la normale.</p> <p>3 = LEGER - Le patient semble mal à l'aise en présence des autres et préfère passer son temps tout seul mais au besoin il participe aux fonctions sociales.</p> <p>4 = MOYEN - Le patient participe à contrecœur à toutes ou presque toutes les activités sociales mais il peut avoir besoin d'y être encouragé ou il peut y couper court prématurément par anxiété, méfiance ou hostilité.</p> <p>5 = MODEREMENT SEVERE - Avec peur ou colère, le patient reste à l'écart de nombreuses relations sociales en dépit des efforts des autres. Il a tendance à passer seul son temps libre.</p> <p>6 = SEVERE - Le patient participe à très peu d'activités sociales par peur, hostilité ou méfiance. Lorsqu'on s'approche de lui, le patient manifeste une forte tendance à interrompre les relations et tend généralement à s'isoler.</p> <p>7 = EXTREME - Le patient ne peut s'engager dans les activités sociales du fait de craintes marquées, d'hostilité ou d'idées délirantes de persécution. Autant que possible, il évite toute relation et reste isolé.</p>

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 50

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DURELLE (Guillaume). — Intérêt de la bromocriptine comme traitement adjuvant des neuroleptiques dans les troubles délirants. — 163 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Méd.; Limoges ; 1993).

RESUME :

Après un rappel des principaux mécanismes d'action des neuroleptiques, de leurs effets adverses neurologiques et neuro-endocriniens, l'auteur rapporte les résultats de l'action d'un traitement par bromocriptine chez des patients délirants, neuroleptisés, souffrant d'effets secondaires neurologiques ou neuro-endocriniens.

En association avec le traitement neuroleptique, la bromocriptine semble présenter des potentialités thérapeutiques intéressantes dans les troubles extra-pyramidaux et, à moindre degré, dans les manifestations neuro-endocriniennes secondaires à ce type de traitement.

Utilisée chez des patients schizophrènes traités au long cours par neuroleptiques, elle présente une action potentialisatrice particulièrement intéressante vis-à-vis des signes déficitaires de la schizophrénie.

Ces résultats favorables semblent autoriser l'évaluation d'un effet bénéfique éventuel de cette association thérapeutique sur la symptomatologie schizophrénique dans un essai contrôlé portant sur un nombre important de malades.

MOTS CLES :

- Bromocriptine.
 - Dopamine.
 - Neuroleptiques : effets secondaires.
 - Prolactine.
 - Schizophrénie.
 - Syndrome aménorrhée-galactorrhée.
 - Syndrome extra-pyramidal.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur LEGER Jean-Marie.
Juges : Monsieur le Professeur DUMONT Daniel.
Monsieur le Professeur GAROUX Roger.
Monsieur le Professeur HUGON Jacques.
Membre invité : Monsieur le Docteur LOMBERTIE Emile Roger.
