

PSYCHOSES ET NEUROLEPTIQUES

**Une meilleure connaissance
pour une meilleure délivrance**

THESE

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2001

par

Jean-Baptiste CHEMILLE

né le 9 juillet 1974 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Docteur LAGORCE, *Maître de conférences HDR*. PRESIDENT
Monsieur le Professeur CLEMENT, *Chef de Service* JUGE
Monsieur le Docteur DUMOND, *Chef de Service* JUGE
Madame le Docteur FAGNERE, *Maître de conférences* JUGE
Madame le Docteur DELBOS, *Pharmacien* JUGE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur HARRIOUX Gérard

ASSESEURS:

Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENYTOT Jean-Louis

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE

HARRIOUX Gérard

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

LAGORCE Jean-François

MAITRE DE CONFERENCES
CHIMIE-ORGANIQUE-CHIMIE-THERAPEUTIQUE

COMBY Francis

MAITRE DE CONFERENCES
CHIMIE-ORGANIQUE-CHIMIE-THERAPEUTIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Marlyse

A notre Président de Thèse

Monseigneur LAGORCE J. François
Maître de conférences HDR de Chimie-Organique
et Chimie-Thérapeutique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider ce jury.*

*Vous avez accepté le sujet de cette thèse, vous avez suivi sa réalisation,
nous vous prions de croire à l'expression de notre gratitude respectueuse.*

A nos Juges

Monsieur le Professeur CLEMENT J. Pierre
Professeur de Psychiatrie
Chef de Service de Psychiatrie Adulte

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous sommes honorés de votre participation à ce jury de soutenance.*

Monsieur DUMOND J. Jacques
Docteur en Psychiatrie
Responsable Médical du Service de Psycho-Réhabilitation

*Nous ne pouvons que vous remercier pour toute l'aide que vous nous avez
apporté, soyez assuré de toute notre considération.*

*Vous nous avez épaulé depuis le début de nos études, que ce travail soit une
marque de reconnaissance de notre part.*

Mademoiselle DELBOS Michèle
Docteur en Pharmacie

*Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous sommes honorés de votre participation à ce jury de soutenance.*

Madame FAGNIERE Catherine
Maître de Conférences de Chimie-Organique

*Il n'est pas nécessaire de vous nommer, que vous soyez amis d'enfance,
de fac ou d'ailleurs...*

A mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé et soutenu dans l'écriture de cette
thèse

Je t'aime.

A toi, Aurélie

*Vous m'avez encouragé et soutenu tout au long de mes études. Sachez
que je vous en suis reconnaissant*

A mes parents

IV-SYSTEMES NORADRENERGIQUES (Exemple de la schizophrénie)
 IV-1-Rappel sur les systèmes noradrénergiques
 IV-2-Noradrénaline et schizophrénie : arguments biologiques

III-SYSTEMES GLUTAMATERGIQUES
 III-1-Pharmacologie du glutamate
 III-2-Récepteurs glutamatergiques
 III-3-Glutamate/Dopamine : un antagonisme fonctionnel
 III-4-Dysfonctionnement glutamatergique et psychose
 III-5-Conclusion

II-SYSTEMES SEROTONINERGIQUES (Exemple de la schizophrénie)
 II-1-Bases neurobiologiques
 II-2-Rôle des interactions sérotonine-dopamine dans les effets centraux
 des antipsychotiques
 II-3-Altérations des systèmes sérotoninergiques chez le schizophrène
 II-4-Conclusion

I-SYSTEMES DOPAMINERGIQUES
 I-1-Récepteurs de la dopamine
 I-2-Conclusion

CHAPITRE II : RECEPTOLOGIE DES PSYCHOSSES

I-1-HISTOIRE DES PSYCHOSSES
 II-1-A DECOUVERTE DES NEUROLEPTIQUES

CHAPITRE I : HISTORIQUE DES PSYCHOSSES ET DES NEUROLEPTIQUES

INTRODUCTION

SOMMAIRE

IV-3-Noradrénaline et schizophrénie : arguments pharmacologiques
IV-4-Interactions dopamine/noradrénaline : arguments expérimentaux

V-AUTRES NEUROMÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS LES PSYCHOSES.

CHAPITRE III : SEMÉIOLOGIE PSYCHIATRIQUE DES PSYCHOSES

I-LES PSYCHOSES AIGÜES

I-1-La bouffée délirante aiguë

I-2-Accès maniaque de la maladie maniaque-dépressive

I-3-Etats confusionnels et psychoses organiques

I-4-Les psychoses puerpérales

II-LES PSYCHOSES CHRONIQUES

II-1-Les psychoses chroniques non dissociatives

II-2-Les schizophrénies

CHAPITRE IV : LES NEUROLÉPTIQUES

I-LES NEUROLÉPTIQUES TYPIQUES

I-1-Définition

I-2-Classification chimique

I-3-Classification selon le mode d'action

I-4-Classifications cliniques

I-5-Pharmacocinétique et métabolisme

I-6-Effets secondaires

I-7-Précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

I-8-Conclusion

II-LES NEUROLÉPTIQUES ATYPIQUES

II-1-Introduction

II-2-La clozapine (LEPONEX®)

II-3-La rispéridone (RISPERDAL®)

II-4-L'Olanzapine (ZYPREXA®)

BIBLIOGRAPHIE

LEXIQUE

CONCLUSION

NEUROLEPTIQUES (NL).

XVI-CONDUITE A TENIR FACE A UNE INTOXICATION PAR LES

XV-SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES (SMN)

NEUROLEPTIQUES (SPIN)

XIV-CORRECTEURS DU SYNDROME PARKINSONNIEN INDUIT PAR LES

XIII-TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DES NEUROLEPTIQUES

PSYCHOTIQUES

XII-MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES DANS LES PATHOLOGIES

XI-SUIVI ET SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR NEUROLEPTIQUES

L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT PAR NEUROLEPTIQUES

X-BILAN INITIAL ET ELIMINATION DES CONTRE-INDICATIONS AVANT

IX-TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

VIII-TRAITEMENT DES PARAPHRENIES

VII-TRAITEMENT DE LA PSYCHOSE HALUCINATOIRE CHRONIQUE

VI-TRAITEMENT DES DELIRES PARANOÏAQUES

V-TRAITEMENT DES PSYCHOSES Puerperales

IV-TRAITEMENT DES PSYCHOSES AIGUES ORGANIQUES

III-TRAITEMENT DE L'ACCES MANIAQUE DE LA MMD

II-TRAITEMENT DE LA BDA

I-REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES (RMO).

CHAPITRE V : THERAPEUTIQUE

II-7-Résumé des caractéristiques des neuroleptiques atypiques

II-6-Cas particulier de l'Amisulpride (SOLIAN®)

II-5-Le Sertindole, la Quétiapine et la Ziprasidone

INTRODUCTION

Traiter une psychose sur le plan pharmacologique relève de démarches diverses et variées dans lesquelles chaque école, chaque service hospitalier, chaque clinicien se sera forgé une expérience ou aura reconduit les préceptes qui lui ont été enseignés.

Il devient alors, d'autant plus difficile pour le pharmacien de bien comprendre le traitement des patients psychotiques. Nous avons donc essayé de contribuer à une meilleure connaissance de ces maladies et de leurs traitements.

Ainsi pour pouvoir répondre aux attentes des patients, le pharmacien pourra trouver un recueil de données dans cet ouvrage. C'est dans cette optique qu'il nous a paru important de suivre l'évolution des psychoses depuis le V^{ème} siècle avant J.-C., et celle des neuroleptiques depuis leur découverte en 1952.

Par la suite, après une mise au point sur la réceptologie des psychoses, nous avons orienté notre travail vers la sémiologie psychiatrique et les médicaments antipsychotiques que sont les neuroleptiques.

Nous avons enfin, par soucis de pratique, regroupé les traitements de ces troubles sur des fiches thérapeutiques.

**CHAPITRE I : HISTORIQUE DES PSYCHOSES
ET DES NEUROLEPTIQUES**

On trouve d'admirables analyses psychologiques chez les écrivains grecs et latins, mais elle ne sont pas considérées comme du domaine de la médecine, à laquelle la notion de psychogénèse est absolument étrangère. La maladie mentale est toujours liée à une perturbation des fonctions corporelles, essentiellement celles du cerveau, celui-ci, dans la doctrine classique de Galien, pouvant être atteint, soit de manière primitive, soit "par sympathie", à partir de l'atteinte d'un autre organe. L'idée de localisation cérébrale apparaît même chez Alexandre de Tralles, pour qui la sensibilité à son siège dans la partie antérieure du cerveau. Les médecins de langue arabe étendent cette conception localisatrice en la combinant avec la notion de "vertu naturelle", origine de nos fonctions psychologiques. Au XII^{ème} siècle, Avicenne précise que le siège de ces vertus (sens commun, vertus imaginatives, cognitives et estimatives, mémoire) se trouve dans des zones des trois ventricules cérébraux. La pathogénie est dominée par la théorie humorale. L'économie corporelle est réglée par quatre humeurs, le sang, la bile jaune, la bile noire ou atrabile, la lymphhe ou le phlegme, dont

marqués.

des développements ultérieurs qu'elles ont, en de nombreux domaines, profondément schématique de ces conceptions générales psychiatriques est nécessaire à la compréhension en s'inspirant largement d'auteurs grecs antérieurs comme Rufus d'Éphèse. Une vue un ouvrage du médecin Ishak ibn Imran qui l'avait composé au Maghreb un siècle auparavant, melancolia, rédigé en Italie par le moine Constantin l'Africain, est pratiquement identique à diffusèrent le contenu à partir du X^{ème} siècle dans l'occident médiéval. Ainsi le traité De en y ajoutant des apports originaux, aussi bien que des traductions latines de ceux-ci qui en langue arabe qui, de la fin du IX^{ème} au XII^{ème} siècle, ont recueilli les acquis grecs et romains notre ère. Mais elle s'est prolongée dans l'empire byzantin et est indissociable des travaux en école, et se termine avec Coelius Aurélien et Alexandre de Tralles aux V^{ème} et VI^{ème} siècles de habituellement à ce terme débute au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ avec Hippocrate et son Cette histoire de la médecine mentale de l'Antiquité, au sens que l'on donne Romain.

Il n'y a guère plus de deux siècles que la psychiatrie s'est progressivement dégagée de la tradition médicale telle qu'elle était née en Grèce et s'était développée dans l'empire

l'équilibre assure la santé. Né avec Hippocrate et son école, ce modèle aboutira avec Galien à la doctrine des tempéraments.

La prédominance relative chez un individu de l'une des quatre humeurs lui confère des particularités dans les domaines vitaux et de la susceptibilité aux maladies. Lorsque la production de l'une d'elles est pathologiquement accrue, apparaît par intoxication du cerveau un trouble mental, la mélancolie, la maladie de la bile noire étant l'exemple classique. Cette théorie fournissait sa base étio-pathogénique à ce que l'on peut considérer comme la première classification des troubles mentaux (2).

La pérennité de beaucoup de conceptions est remarquable, et leur influence sur les tentatives modernes de classification des troubles mentaux facilement décelable. Non seulement la dichotomie manie-mélancolie a été au XIX^{ème} siècle, le point de départ de la classification des psychoses, mais des bases spéculatives étio-pathogéniques survivent dans des orientations actuelles.

Le romantisme radical, dans le rôle central donné aux fonctions cérébrales, réapparaît dans les tentatives de la psychiatrie biologique moderne de corréler des syndromes cliniques et des perturbations spécifiques du système nerveux central. On peut même voir dans le rôle donné aux anomalies de la neurotransmission une résurgence de la théorie humorale. D'ailleurs la doctrine des tempéraments, qui se combinait avec celle des habitus physiques qui date aussi de l'antiquité, était réapparue dans la morphopsychologie de Kretschmer et de Sheldon et se réincarne aujourd'hui dans certaines tentatives de classer les troubles de la personnalité, ou d'isoler certaines dimensions psychopathologiques (comme l'agression) en les rapportant à un excès ou à un déficit de tel ou tel neurotransmetteur.

Si l'on peut déceler dans la psychiatrie d'aujourd'hui les legs de l'antiquité, il ne faut pas se dissimuler que les descriptions cliniques qui nous ont été transmises, aussi suggestives soient elles, n'impliquaient qu'une ébauche de classification. Il faudra attendre un millénaire et demi pour voir apparaître les concepts qui en permettront l'établissement, celui d'espèce dans les sciences de la nature, en particulier en botanique, celui de la maladie en médecine. L'étroite association entre l'un et l'autre a été par la suite soulignée avec malveillance. Avant que les progrès scientifiques aient donné à la médecine mentale son efficacité thérapeutique actuelle, il était habituel de décrire les anciens aliénistes comme réduits à attribuer les tableaux pathologiques des malades dont ils avaient la charge à une niche nosologique, faute de pouvoir en guérir les troubles, et l'on rappelait avec malignité que le frère de Kraepelin était un illustre botaniste et que, dans l'appartement parisien de Pierre Janet, une pièce était destinée au rangement des dossiers de ses malades et une autres à celui de ses herbiers (2).

Le terme psychose proprement dit a été créé au début du XIX^{ème} siècle par le médecin Autrichien Von Feuchtersleben pour les maladies relevant de la "science médicale de l'âme", sur le modèle d'un mot plus ancien "névrose", introduit par l'Écossais Cullen. Alors que névrose impliquait une position étiopathogénique que nous qualifierons aujourd'hui de biologique puisqu'elle évoquait l'existence d'une "maladie des nerfs", psychose avait une signification très générale et, comme le suggère l'identité étymologique, recouvrait tout le domaine de la "médecine de l'âme", de la "psychiatrie", expression utilisée pour la première fois en 1802 par le médecin Allemand Reil. (3)

Ce rappel historique est utile pour comprendre la confusion linguistique qui s'est instaurée dès l'origine et qui s'est perpétuée jusqu'à l'époque actuelle. Car cette confusion n'existe pas seulement dans la langue du public ou dans celle de la grande presse qui parle volontiers par exemple de "psychose collective" pour désigner simplement des manifestations émotionnelles dans un groupe humain en réaction à un événement traumatisant, mais aussi chez les experts les plus compétents.

L'organisation mondiale de la santé écrivait en effet en 1975, dans la très officielle Classification Internationale des Maladies (CIM9), que "le terme de psychose n'est pas exactement défini" et que "la distinction entre névrose et psychose est difficile et prête à controverse", encore que, paradoxalement elle employait l'un et l'autre "en raison des habitudes".

Ce n'est qu'en 1980 que la troisième édition du Manuel Diagnostique et Statistique de l'association américaine de psychiatrie (DSM-III) a proposé de trancher le nœud gordien. Elle définit l'adjectif psychotique comme une caractéristique des troubles mentaux dans lesquels l'aptitude à penser, à répondre émotionnellement, à se souvenir, à communiquer, à interpréter la réalité et à se comporter de manière appropriée est affectée de manière telle que le trouble interfère massivement avec la capacité de répondre aux exigences banales de la vie, et réserve le substantif psychoses aux catégories nosologiques dans lesquelles tous les cas ont une symptomatologie pouvant être qualifiée de psychotique.

De ce fait le DSM-III abandonne des expressions classiques comme "psychose schizophrénique" ou "psychose maniaco-dépressive" parce que, à côté d'un grand nombre de malades psychotiques, ces catégories englobent des cas de même diagnostic mais dont la symptomatologie n'atteint pas cette intensité "psychotique". Quant au terme "névrose", le DSM-III le supprime, car "il n'y a pas d'accord actuellement sur sa définition".

Mais l'essentiel est qu'à ce moment, le diagnostic de psychose implique l'incurabilité. Ceci est vrai pour des psychoses organiques, évidemment pour les démences séniles ou artériopathiques mais surtout pour la paralysie générale, à l'époque, le modèle de la "maladie

Bien entendu, on décrit aussi d'autres psychoses, mais elles ne sont que des satellites des trois grandes classes : la paranoïa et les paraphrénies de Kraepelin sont limitrophes de la démence précoce, comme le sont les délires chroniques en France. Il en va de même des états délirants aigus, que, depuis Magnan, on qualifie de bouffées délirantes.

Kraepelin qu'à la même époque par Freud.

substratum biologique non encore identifié est admise par tous, aussi bien par raison on les qualifiera plus tard de fonctionnelles) mais la probabilité d'un où l'on n'a pas découvert d'atteinte organique du système nerveux (pour cette - les deux autres classes sont la démence précoce et la psychose mania-co-dépressive la démence sénile,

- la première correspond aux états dans lesquels l'anatomie pathologique a démontré l'existence de lésions cérébrales : ces deux prototypes sont la paralysie générale et

En simplifiant on peut dire que désormais il existe trois grandes classes de psychoses : délirante, mais il a désormais constitué la référence générale.

a été combiné avec des concepts originaux comme ceux de délire chronique ou de bouffée Kraepelinien n'a pas été immédiatement et universellement adopté. En France en particulier, il moderne des psychoses ont été fixées par Kraepelin aux alentours de 1900. Certes le système Au terme d'une évolution historique complexe, les grandes lignes de la nosologie position sur chacun des axes (2).

(psychotique, de désorganisation et déficitaire) permettant de caractériser tout malade par sa désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel) un système à trois dimensions proposant comme alternative à la subdivision de celle-ci en catégories (types paranoïde, discontinuité qualitative. Ils l'ont d'ailleurs utilisé dans la description de la schizophrénie, condenser l'information de manière plus économique et d'éliminer la condition de Les auteurs du DSM-IV reconnaissent au modèle dimensionnel l'avantage de

10 en 1992 témoigne de la position dominante qu'il occupe actuellement.

DSM-IV en 1994. L'acceptation du modèle de classification qu'il avait introduit par la CIM- temps la classification de Kraepelin. Le DSM-III fut modifié par le DSM-III R en 1987 et le la psychiatrie américaine d'alors, le DSM-III fut accepté partout comme l'avait été en son Alors que son but initial était de résoudre les conflits idéologiques qui caractérisaient

mentale". Sa fréquence est considérable : 10 à 20 % de toutes les admissions dans les hôpitaux psychiatriques, et elle est régulièrement fatale en deux ans en moyenne. On pense depuis les travaux de Jessen, Kjellberg et Fournier qu'elle est d'origine syphilitique et on en est certain en 1913 lorsque Noguéchi démontre l'existence, dans le cerveau des paralytiques, du tréponème qu'il avait préalablement découvert en 1905. Mais la connaissance de l'étiologie est sans conséquence pratique, car la chimiothérapie arsenicale inaugurée par Ehrlich en 1906 est inefficace sur la syphilis nerveuse.

L'incurabilité est aussi l'apanage, en quelque sorte par définition, de la démence précoce, car Kraepelin a regroupé sous ce nom une série de tableaux initialement divers dont le caractère commun est l'existence d'un état terminal fait d'un "affaiblissement psychique particulier". La seule grande psychose sans évolution inéluctablement déficitaire est la psychose maniaco-dépressive, dont les phases pathologiques sont séparées par des périodes libres, mais les médécins sont réduits à observer la récurrence des accès, sans pouvoir ni les prévenir, ni en raccourcir la durée.

Il suffit de relire les grands traités de psychiatrie du début du siècle pour prendre conscience de l'atmosphère d'impuissance thérapeutique qui prévalait alors en ce qui concerne les psychoses et pour comprendre pourquoi l'opinion publique de l'époque voit dans le psychiatre un "gardien" d'aliénés incurables, qui masque son impuissance derrière la description ésotérique des symptômes qu'il classe et regroupe avec minutie faute de pouvoir les modifier.

On a souvent dit que la publication en 1913 du livre de Bleuler "Démence précoce ou néologisme "schizophrénie" à la démence précoce Kraepelienne, Bleuler avait supprimé un mot, démence, qui avait une connotation d'irréversibilité.

Pourtant, il affirmait au moins autant que Kraepelin, l'évolution déficitaire irrémédiable de la schizophrénie, même s'il en admettait la variabilité individuelle.

A partir de la publication du livre de Bleuler jusqu'à l'apparition de la chimiothérapie, les travaux sur les psychoses se développent dans deux directions, psychopathologique et thérapeutique.

Bien que Bleuler n'ait pas vraiment mis en doute au moins en 1913, l'incurabilité de la schizophrénie, il avait proposé de considérer que la symptomatologie observable était de deux ordres : primaire, c'est-à-dire conséquence directe du processus organique, et secondaire, constituée par la réaction de la personnalité au processus et interprétable psychologiquement. (3)

La même année, et dans une perspective différente, Jaspers publiait sa psychopathologie générale dont l'influence allait être considérable sur la psychiatrie de langue allemande. Il y opposait, en utilisant pour les distinguer le critère de la "compréhension" psychologique, les processus et les développements. Dans les premiers l'apparition de la maladie mentale marquait une rupture "incompréhensible" dans la continuité de l'évolution psychologique de l'individu.

Dans les seconds, le contenu des manifestations était "compréhensible" en tenant compte du déroulement antérieur de la vie mentale et des circonstances de l'histoire individuelle. Ainsi un tableau "psychotique" identique pouvait, à l'analyse psychopathologique, apparaître soit comme processus, soit comme le résultat d'un développement : Jaspers avait lui-même illustré ce point dans un travail sur les délires de jalousie.

Cette perspective n'était évidemment applicable qu'à la schizophrénie et à la psychose maniaque-dépressive, les psychoses organiques étaient nécessairement processuelles.

Elle fut développée et systématisée par l'école de Heidelberg, en particulier par Karl Schneider. Indépendamment de l'intensité et de la gravité symptomatique, K. Schneider réserve le terme psychose au processus et le refuse par exemple pour un état délirant aigu réactionnel.

L'école de Heidelberg ouvrait, par le biais de la compréhension psychologique, l'espoir que certains tableaux psychotiques, n'étant pas processuels, seraient peut être accessibles à la psychothérapie, encore que ses membres les plus représentatifs comme Gruhle aient donné à la notion de processus une grande extension.

Mais entre les deux guerres, la même tendance à "comprendre" les psychoses, et à éveiller l'espoir de leur sensibilité thérapeutique, apparaît chez de nombreux auteurs. On peut citer par exemple en Allemagne Gamp et sa notion de paranoïa curable, son élève Kretschmer, qui décrit le délire sensitif de relation, en France Lacan qui, dans sa thèse reprend l'idée de la paranoïa curable et son maître Claude qui oppose la démence précoce organique à la schizophrénie interprétable psychologiquement, dans les pays scandinaves Wimmer puis Faegerman qui décrivent la psychose psychogène, en Grande-Bretagne, Gillespie qui oppose les dépressions névrotiques aux dépressions psychotiques. Le mouvement est renforcé par l'influence croissante de la psychanalyse (l'étude par Freud du cas du Président Schreber était parue dès 1911) et plus tard par celle de la phénoménologie.

On assiste ainsi à l'apparition de positions qui, par des voies différentes, tendant à lutter contre le pessimisme de l'époque kraepelinienne et donnent l'espoir qu'une compréhension ou une interprétation psychologique des psychoses implique l'existence d'une étiologie psychologique et peut-être d'une psychothérapie.

En fait, les éléments majeurs qui, à cette période, furent à la source de l'optimisme thérapeutique, furent les découvertes biologiques.

En 1917, Wagner Von Juregg, découvrait le traitement de la paralysie générale, par l'inoculation de la malaria. Le prototype même de la psychose organique incurable devient une affection réversible, et Wagner Von Juregg reçut en 1927 le prix Nobel. Des tentatives empiriques furent alors faites pour modifier les cours de la "grande" psychose fonctionnelle, la schizophrénie. Les essais en 1922 de Klaesi utilisant le sommeil continu s'étaient avérés dangereux et en définitive sans grande efficacité, mais en 1933, Sakel publiait les premiers résultats du traitement par le comas insulinaire, en 1935 Meduna ceux de la convulsivothérapie à l'aide du pentylènetétrazol (CARDIAZOL®) en 1936 Egas Moniz ceux de la lobotomie (qui devait lui faire attribuer le prix Nobel), en 1938, Cerletti et Bini ceux de l'électrochoc.

Ce dernier, initialement présenté comme traitement de la schizophrénie s'avéra rapidement comme d'une particulière efficacité dans la psychose dépressive.

En 1950 se réunissait à Paris le premier congrès mondial de psychiatrie, et le contenu des rapports et communications reflète bien la situation d'alors dans le domaine des psychoses. Deux des principaux centres d'intérêt furent la psychopathologie des délires (en fait des délires schizophréniques) et les nouvelles thérapéutiques biologiques. On peut dire qu'à ce moment, deux ans avant la naissance de la psychopharmacologie, les perspectives psychiatriques concernant les psychoses se concentraient sur deux domaines fort éloignés l'un de l'autre.

L'un était purement théorique car suivant l'opposition classique, depuis Jaspers, la psychopathologie visait à "comprendre" plus qu'à "expliquer", et la finesse des descriptions des phénoménologiques, l'ingéniosité des reconstructions de mécanismes psychologiques des tenants de l'école psychodynamique, aussi satisfaisantes pour l'esprit qu'elles fussent, donnaient trop souvent l'impression d'exercices intellectuels gratuits car, pour reprendre une phrase de W. Mayer-Gross (pourant un des représentants les plus éminents de l'école de Heidelberg), "s'il est passionnant de comprendre le délire d'un schizophrène, il nous serait plus utile de savoir pourquoi il est schizophrène et pourquoi il délire".

A l'autre pôle se situait une série de thérapeutiques biologiques. Leur efficacité était désormais démontrée, même si elle n'était pas absolue. Mais les méthodes utilisées étaient en fait le résultat de l'empirisme le plus pur. Sans doute leurs inventeurs étaient partis d'hypothèses, mais nous savons aujourd'hui que celles-ci étaient complètement fausses et leur simplicité provoque aujourd'hui notre étonnement.

Meduna pensait qu'épilepsie et schizophrénie étaient antagonistes et que par conséquent, on pourrait guérir les schizophrènes en provoquant chez eux des crises convulsives.

Egas Moniz, admettant un parallélisme anatomo-psychique, croyait que les idées obsédantes ou délirantes n'étaient pas modifiables par la persuasion parce que leur liaison intrapsychique était trop forte, et que la section des fibres cérébrales qui étaient leur support leur enlèverait ce caractère pathologique.

Certetti soutenait que l'électrochoc déclenchait dans le cerveau la sécrétion de substances, les acro-agonines, que l'organisme produisait en présence d'un danger de mort, et dont l'action vivifiante était salutaire au malade mental. Entre la psychopathologie spéculative et l'empirisme pur, il n'y avait guère de place pour d'autres directions dans l'étude des psychoses. L'abord clinique, descriptif et sémiologique attirait peu, et avec ces variations minimales d'allieurs anciennes (la substitution du concept de schizophrénie à celle de démence précoce, la persistance en France de délires chroniques et des bouffées délirantes, dans les pays scandinaves des psychoses pathogènes) la nosologie Kraepelinienne restait le cadre conceptuel général.

Deux ans après le congrès de Paris, la découverte de la CPZ allait apporter une transformation profonde dans les perspectives. Non seulement la psychopharmacologie ouvrait de nouveaux horizons thérapeutiques, mais à plus ou moins longue échéance, elle allait suggérer des concepts étiopathogéniques biochimiques et entraîner un renouvellement de la sémiologie clinique et de la nosologie. (3)

II-LA DECOUVERTE DES NEUROLEPTIQUES (1)

La seconde moitié de ce siècle est marquée par trois grandes conquêtes scientifiques : l'espace avec les vols habités interplanétaires, la vie avec la biologie moléculaire et le cerveau humain grâce à un ensemble de disciplines désignées sous le terme de neurosciences. Deux de ces trois conquêtes sont l'œuvre de chercheurs français.

Le prix Nobel attribué en 1965 à Lwoff, Monod et Jacob, contribue à maintenir dans les mémoires le souvenir de leur découverte. Mais l'oubli commence à gagner une autre révolution, celle qui, en 1952, a donné naissance aux psychotropes et avec eux, à la neurobiologie.

Avec le recul du temps et l'habitude désormais prise des innovations thérapeutiques, l'événement que l'on appelle le plus souvent "découverte du LARGACTIL[®]" n'est pas l'apparition d'un produit de plus, mais l'ouverture soudaine d'un domaine vierge : la chimiothérapie des troubles mentaux. La plupart des médecins et des pharmaciens français ignore ce que pouvait être la pensée thérapeutique en psychiatrie avant 1952. Voilà bien la marque d'une véritable révolution : elle bouleverse à tel point les notions antérieures que l'on ne conçoit même plus comment on pouvait penser auparavant. (1)

De cet oubli naît la caricature : la psychiatrie asilaire de la première moitié de ce siècle est souvent décrite comme carcérale, obscurantiste et violente. Ce tableau n'est pas exact. Un mot caractériserait mieux la situation : le dénuement. Dénuement médical et financier qui s'aggrave encore pendant les crises, dénuement thérapeutique enfin. Sur la pathologie lourde de l'Asile seules les méthodes de choc (Sakel, malaria, convulsivants chimiques et électrochoc) avaient quelque efficacité. Mais ce dénuement n'était pas synonyme d'obscurantisme. Au contraire, malgré ces rudes conditions, une œuvre d'observation, d'analyse et de déclassification était accomplie par des maîtres dotés d'une curiosité et d'une culture rares.

Cette ouverture d'esprit avait toutefois ses limites, c'est-à-dire autant de résistance au changement. L'une d'elle, difficile aujourd'hui à imaginer, et qu'il nous faut pourtant prendre en compte pour comprendre l'aventure des psychotropes, était le peu de cas fait du médicament. Ceci était dû sans doute aux innombrables déconvenues auxquelles s'étaient exposés ceux qui avaient tenté l'essai des substances les plus variées. Seuls quelques médicaments (barbituriques, chloral, opiacés) étaient susceptibles d'affecter massivement

difficile d'identifier ce qu'ils trouvent... C'est seulement entre les deux guerres que les propriétés insecticides d'abord, anti-helminthiques ensuite, de la phénothiazine sont reconnues. Il faut attendre 1944 pour que les choses essentielles commencent. La guerre du Pacifique fait rage et incite les Américains à lancer un vaste programme de recherches d'antimalariques. Dans l'Iowa, une équipe se met au travail sur la phénothiazine et ses dérivés. Tout à fait indépendamment, des chercheurs de Rhône-Poulenc dans le centre de recherches de Vitry sous la direction de Pierre Viaud, entreprennent en France la même étude. En juin 1944, les Américains abandonnent leurs recherches sur un échec. Si l'Europe n'avait pas été en guerre, les Français auraient eu connaissance de ce résultat. Mais ils ne surent rien et continuèrent de chercher les improbables antimalariques. A l'ère de l'information planétaire, cet épisode de l'histoire de la CPZ nous montre que l'ignorance a parfois son rôle dans la mystérieuse alchimie de la découverte... Dès le début de la guerre, la mise au point de produits anti-histaminiques avait permis de grands progrès dans le traitement des maladies allergiques. Les chercheurs Français travaillant sur la phénothiazine soumièrent ces dérivés à la batterie de tests destinés à déceler une éventuelle activité anti-histaminique. L'un deux donna d'excellents résultats. C'est ainsi qu'on aboutit en 1945 à la synthèse de la prométhazine.

Partis à la recherche d'un antimalarique, les chimistes de Rhône-Poulenc avaient découvert un anti-histaminique qui allait, sous le nom de PHENERGAN®, connaître, à partir de 1948, une diffusion mondiale. Ces événements représentaient un progrès, on ne pouvait pas encore parler de révolution. (1)

La France dans l'immédiate après-guerre a encore de très grandes capacités et possède des chercheurs de qualité. Mais peut-être a-t-elle bénéficié d'une certaine liberté et même d'un désordre qui permettait le brassage des idées. Une personnalité comme celle d'Henri Laborit a trouvé là la possibilité de se mouvoir entre les disciplines et d'assurer hors des hiérarchies classiques de la science et de la médecine française la circulation d'idées dont il n'est pas avarié.

Chirurgien de la marine nationale, Laborit initie dès 1949 des recherches sur le choc chirurgical. Il identifie alors l'histamine comme l'un des facteurs en cause dans le choc. Ces conceptions sont considérées aujourd'hui comme largement erronées. Mais l'erreur théorique peut conduire au succès pragmatique. Ce fut le cas.

L'adjonction du PHENERGAN® à d'autres médicaments du système neuro-végétatif lui permit d'obtenir un potentialisateur de l'anesthésiologie de certains effets "centraux" de ce produit, déjà connus et publiés (notamment par des psychiatres) comme effets secondaires : sédatifs et hypogènes, analgésiques et hypothermizants. Pour poursuivre ses recherches, il

demande donc à Rhône-Poulenc de lui fournir un produit plus puissant possédant les effets centraux du PHENERGAN® et moins d'effets anti-histaminiques. Ceci constitue en quelque sorte le premier temps de la découverte de la CPZ : par un déplacement d'intérêt, ce qui était considéré comme effets secondaires, devient l'effet principal, celui que l'on va chercher à renforcer pour le mettre à profit en anesthésiologie.

Le 3 octobre 1950, une note interne signée du directeur de la recherche de Rhône-Poulenc Koetschet établit un programme intitulé : "Recherche d'un produit type PHENERGAN® à activité centrale puissante dissociée de l'action anti-histaminique". Les objectifs thérapeutiques étaient essentiellement l'anesthésiologie. Il s'agissait donc de soumettre le PHENERGAN® et ses dérivés à une batterie de tests destinés à évaluer leur activité centrale. Ces tests étaient encore rudimentaires et nullement susceptibles de prévoir un effet psychotrope. La psycho-pharmacologie n'était pas encore née que déjà se posait le problème toujours actuel des modèles animaux pour tester l'activité "centrale" d'une substance. (1)

Trois mois après cette note, P. Charpentier synthétise dans les laboratoires de Rhône-Poulenc la chlorpromazine (CPZ). Sitôt livrée aux tests pharmacologiques, conduits par Simone Courvoisier, elle révèle ses exceptionnelles qualités. Voilà donc une recherche qui n'allait pas au hasard. Enfin, on était en droit de penser qu'on avait trouvé ce qu'on cherchait. La suite allait prouver que c'était bien autre chose. Le destin du produit en psychiatrie est une toute autre histoire, on peut presque dire une seconde découverte.

Le rôle de Laborit dans cette seconde phase est un sujet de controverse peu fondé. Certes, il eut l'intuition d'effets psychiques particuliers de la CPZ et nota, chez le sujet sain, un état de désintéressement consécutif à son injection. Désireux de motiver les psychiatries à l'étude de ce produit, il conduisit en compagnie de Léon Chertok une expérience de perfusion de CPZ chez une jeune psychiatre italienne à Villejuif. Il est plaisant de noter que, pour ses utilisations psychiatriques, la CPZ fut d'abord employée sur une psychiatre avant de l'être sur des malades...

D'autre part, Laborit tenta d'intéresser ses collègues psychiatres militaires. La première publication d'utilisation clinique de la CPZ est due au médecin général Hamon. Mais le produit y est employé en association avec de nombreuses autres thérapeutiques. Le rôle direct de Laborit s'arrête là, au seuil, en quelque sorte, de la longue aventure qui allait faire pénétrer le produit en psychiatrie. Nous avons vu, en commençant, quelques obstacles épistémologiques considérables qui devront être vaincus pour que soit acceptée la réalité des psychotropes. Avoir l'intuition, faire l'essai du produit, ne suffisait pas. Laborit

n'accomplissait, ce faisant, qu'une énième tentative de traitement chimique. Il restait à convaincre et détricher un domaine où, même le succès du produit n'était pas suffisant en soi, pour renverser immédiatement un courant de pensée contraire. Laborit était on ne peut plus mal armé pour ce combat.

J. Delay et P. Deniker, se situaient au centre du savoir psychiatrique et nul mieux qu'eux n'était à même d'accomplir la révolution qu'allait apporter la CPZ. Centrale dans la psychiatrie de l'époque, l'œuvre de Delay et Deniker l'est pour trois raisons. (1)

Tout d'abord la personnalité même de Jean Delay et de son école les situe dès cette époque au premier rang de la psychiatrie. Rappelons seulement que le premier congrès mondial de psychiatrie s'était tenu à Paris en 1950 et que le Président en était Jean Delay. Ensuite, la pathologie que Delay et Deniker vont traiter par la CPZ place leur travail au point central des préoccupations de l'époque : il ne s'agit plus de sujets sains ni de sujets asilaires chroniques mais de psychotiques en phase aiguë. Enfin, les travaux de Delay et Deniker sur la CPZ ne sont pas une tentative isolée et aléatoire d'emploi d'un produit donné. Leur recherche est axée sur la compréhension des thérapeutiques de choc. C'est dire qu'ils se situent dans une ligne de pensée classique en matière de thérapeutique. Ils sont en quelque sorte placés au centre de la perspective qu'ils vont eux-mêmes renverser.

Delay, depuis des années, s'était intéressé aux mécanismes neuro-endocriniens mis en jeu par le choc. A l'époque, les chocs employés étaient de diverses natures. Pour en expliquer l'effet commun, Delay avait eu recours aux concepts de Selye sur la "réaction d'alarme", tout comme Laborit au début de ses travaux anesthésiologiques. L'hibernation artificielle, mise au point par Laborit au moyen de la chlorpromazine, parut à Delay une voie intéressante, inverse du choc, propre à supprimer "les réactions irritatives morbides". C'est dans ces épisodes maniaques, prototypes de ces "irritations", que les premiers essais furent effectués. Leur décision d'utiliser la chlorpromazine seule procéda d'un raisonnement simple : les autres éléments du cocktail lytique de Laborit (DOLOSAL[®] et PHENERGAN[®]) avaient déjà été essayés sans succès chez ce type de patient. (1)

Il faut se rendre à l'évidence : un médicament capable d'agir seul sur les troubles psychotiques existe. Plusieurs communications de Delay et Deniker vont rendre compte de ces travaux, s'éloignant progressivement des concepts de choc pour insister de plus en plus sur les propriétés singulières de la CPZ.

La notion de choc a donc servi de pivot entre les conceptions anciennes et les nouvelles. Tout commence par l'analogie entre choc thérapeutique et choc chirurgical. Et ceci suffit à rendre à H. Labortit sa juste place : non pas dans la mise au point direct de la CPZ en psychiatrie mais dans l'influence indirecte que son œuvre exercera sur les psychiatres au début de leurs travaux après avoir antérieurement aidé l'orientation de ceux des chimistes et des biologistes de Rhône-Poulenc. Mais si le choc est le point de rencontre dans le savoir entre conceptions nouvelles et anciennes, c'est aussi le point de rupture, puisque le LARGACTIL[®] qui en naît vient contredire les hypothèses qui l'avaient précédé et ouvrir une ère de pensée nouvelle.

Au fil des expérimentations cliniques, Delay et Deniker constatent que la CPZ agit directement et ne provoque ni hibernation, ni intermédiaire non spécifique agissant par le biais des phénomènes métaboliques de l'hypothermie ou autre. Au contraire, se dégageant peu à peu de leurs présupposés initiaux, De même, dans leur hypothèse initiale d'hibernothérapie, la CPZ aurait pu n'être qu'un substances chimiques, les drogues agissent par la crise comitiale qu'elles induisent.

Dans les thérapies de choc utilisant des Au fil des expérimentations cliniques, Delay et Deniker n'ont aucun doute : la CPZ agit et agit seule. De plus, elle agit directement. Dans les thérapies de choc utilisant des psychiatries.

Les résultats sont spectaculaires des six premiers malades sélectionnés. Alors commence une longue période pendant laquelle, si l'évidence de l'action de la drogue est acquise, il reste à comprendre le mode d'action et surtout à convaincre la communauté des

Il suffisait donc d'étudier le nouveau venu, la CPZ.

Figure n° 1 : Publicité du LARGACTIL®.

PATHOLOGIE MÉDICALE

VOMISSEMENTS
ASTHME • PRURITS
TOXICOSES DU NOURRISSON
INSOMNIES • ALGIES
DYSMÉNORRHÉES

LARGACTIL
Neuroplogique

CHLORHYDRATE de CHLORO-5 (DIMÉTHYLAMINO-3' PROPYL) - 10 PHÉNOTHAZINE

COMPRIÈS dosés à 25 mg
/ flacons de 50 /

AMPOULES de 5cm³ dosées à 25mg
pour injections intramusculaires
profondes / boîtes de 10 /

AMPOULES de 2cm³ dosées à 50mg
pour perfusions intraveineuses
/ boîtes de 5 /

SUPPOSITOIRES dosés à 100mg de base
/ boîtes de 5 /

SUPPOSITOIRES dosés à 25mg de base
/ boîtes de 5 /

*Remboursé par la
Sécurité Sociale*

DOCUMENTATION ET ÉCHANTILLONS SUR DEMANDE

**SOCIÉTÉ PARISIENNE
D'EXPANSION CHIMIQUE**
MARQUE
SPECIAL
PARIS
BOULEVARD
INFORMATION MÉDICALE
28 COURS ALBERT - TEL. BAL. 10 70
Boite postale n° 49008 Paris 14

4560 R.P.

ANNUAIRES ET PUBLICITÉ

D'autre part, à partir du LARGACTIL® lui même, vont être tentées de nouvelles synthèses dans un but directement psychiatrique. Ceci aura deux conséquences. Tout d'abord l'affinement des tests animaux permettant de déceler l'activité psychotrope. Ensuite, la multiplication rapide des composés efficaces. A partir de la CPZ le centre de recherches

celle de la CPZ.

comme antihypertenseur, fut étudiée à Saint-Anne et fit la preuve d'une action comparable à de rapprocher certaines substances présentant une activité centrale. La résépine, utilisée D'une part, connaissant le type d'action clinique de la CPZ, les chercheurs vont tenter découverte, l'histoire du 4560 RP s'achève mais celle des psychotropes commence.

Mais à côté de son utilisation clinique, la CPZ reste un outil de recherche. Avec sa

de formes atténuées, masquées, débutantes ou résiduelles.

également. La quasi-disparition des grandes formes historiques va laisser place à une clinique structures de l'institution vont pouvoir évoluer. Les formes de la maladie mentale changent La prise en charge des malades est évidemment radicalement modifiée, et avec elle, les

monde entier.

irréversible chez ceux qui l'ont adopté. Finalement, en cinq ans, la CPZ est employée dans le nous avons dites. Malgré l'ampleur du progrès introduit par le médicament rend son usage aboutir à son utilisation. Sa diffusion en psychiatrie se fait lentement pour les raisons que La carrière du LARGACTIL® commence et avec elle la série de révolutions qui vont

(commercial) : vomissements et hoquets, tics, anesthésiologie et psychiatrie.

potentialisateur de l'anesthésie, la CPZ est présentée dans des indications larges (d'où son nom LARGACTIL® qui sera commercialisé par Spézia à la fin 1952. Initialement conçu comme un Mais le mouvement est amorcé. Le 4560 RP (ou chlorpromazine) devient le

le produit.

l'enthousiasme des infirmiers et la lenteur avec laquelle la communauté psychiatrique a adopté satisfaction immédiate de ceux qui l'utilisent, la transformation de l'ambiance des salles, découverte et du produit n'a rien eu de spectaculaire. Un contraste frappant existe entre la Malgré l'autorité de Jean Delay, malgré l'évidence des résultats, la diffusion de la

en clinique humaine, en particulier, ses effets secondaires commencent à être répertoriés. étendu et de très grandes séries d'observations sont publiées. Le produit est donc mieux connu. A partir de 1954, l'usage de la CPZ n'est pas encore généralisé. Il s'est néanmoins dimension, sera encore, de 1954 à 1957, l'œuvre de Delay et Deniker.

Le véritable tournant, celui qui marque l'achèvement de la découverte dans sa pleine potentialisateurs, psycholeptiques, narcobiotiques. concepts initiaux issus des expériences anesthésiques : neurolytiques, ganglioplegiques, restaient d'ailleurs fortement marqués par l'influence des thérapies de choc et des terminologie, chacun y allant de sa propre conception. Les termes en vogue à l'époque De ces objections sans réponse, découlait une très grande anarchie dans la

Valait-il mieux les désigner par leurs indications cliniques et en faire des "antipsychotiques" ? A vrai dire, ce terme masque une certaine imprécision. Que penser, en effet, de l'inefficacité de ces prétendus "antipsychotiques" sur les états mélancoliques ?

tranquillizer" adopté par les Américains n'est sur ce point pas satisfaisant. jusqu'à là et dont aucun n'était efficace dans les états psychotiques. Ainsi le terme de "major des sédatis ? Leur originalité résidait dans tout ce qui les séparait des tranquillisants connus Leur action sédative était indiscutable mais comment ne pas voir qu'ils étaient plus que

moins délicate. l'ensemble de ces produits. Si l'on tentait de les désigner par leurs effets, la tâche n'était pas montrai, à l'évidence que la structure de la molécule ne pouvait servir à caractériser L'absence totale de parenté chimique entre, par exemple, la résérpine et la CPZ,

similitude, comment classer leurs particularités ? action. Quelles étaient les caractéristiques communes de ces médicaments ? Et dans cette des produits actifs sur le même mode que la CPZ ne simplifiait pas la compréhension de leur rapidité la classe va se multiplier dès lors que son existence est connue. Mais la multiplication Le développement des psychotropes est engagé. Et il est frappant de voir avec quelle

Rhône-Poulenc de Vitry, auquel restent attachés les noms de Mme Courvoisier, L. Julou et P. Viaud, propose dès 1955 le TEMENTIL[®] puis le NOZINAN[®].

Le plus remarquable dans la classification initiale de Delay et Deniker, c'est sa puissance de prévision. Les molécules ultérieurement découvertes ayant un effet comparable à la CPZ sont toutes venues s'insérer (avec des profils parfois singuliers) les conditions générales de la classe. La meilleure comparaison est celle du tableau des éléments de Mendeleiev qui préexistait à la découverte de bon nombre des atomes qu'il ordonne.

Cette classification marque l'étape finale de la première époque de l'histoire des neuroleptiques. On sait désormais qu'ils existent et on ne va pas cesser d'en découvrir. Mais surtout, des classes se dégagent et avec elles des indications thérapeutiques affinées, des tests pharmacologiques spécifiques. (1)

Le terme de neuroleptique, proposé par Delay et Deniker dès 1955 lors d'une communication à l'académie de médecine, entend rendre compte de la caractéristique fondamentale de produits comme la CPZ ou la résérpine : leur effet thérapeutique est indissociable de leur action neurologique. On ne veut pas dire que celle-ci provoque celle-là : il n'est pas nécessaire d'obtenir d'importants effets neurologiques pour observer une action psychiatrique. Mais en ce qui concerne la classe de produits, elle se caractérise par cette double polarité. La définition des neuroleptiques en cinq points proposée en 1957 par Delay et Deniker rend compte de cette dualité :

- 1 - Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale.
- 2 - Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.
- 3 - Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques.
- 4 - Production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs.
- 5 - Effets sous-corticaux dominants.

Parmi eux, figurent les syndromes extrapyramidaux, Parkinson iatrogène et dyskinesies. Ces complications n'avaient pas été notées dans les publications initiales. Elles venaient s'ajouter à la liste des effets végétatifs déjà connus. Tout aurait pu en rester là. Mais cette constatation va être le point de départ d'un nouveau retournement conceptuel dans cette histoire qui n'en manque pas. De nouveau, la clef de l'énigme réside dans un pivotement des idées : ce qui est considéré comme effet secondaire passe en premier plan.

D'autres classifications verront le jour, basées plus particulièrement sur les effets secondaires ou les indications thérapeutiques. Celle de Delay et Deniker garde sa valeur en tant qu'acte de naissance de la psychiatrie biologique. Elle énonce d'emblée l'hypothèse fondamentale : situés à la fois du côté du biologique et du psychique, les neuroleptiques sont le cheval de Troie qui va permettre de pénétrer la maladie mentale à la suture du somatique et du psychique. Vieux rêve que Descartes situait, dominant le corps et liant à l'âme dans l'improbable "glande pituitaire".

Les psychotropes tiendront leur promesse. En les suivant la connaissance de leur action sur les neurotransmetteurs et les récepteurs est en train de donner une nouvelle dimension à la psychiatrie. Le prix Lasker (la plus haute distinction américaine en la matière) est venu couronner la découverte du LARGACTIL®. Fin d'une époque début d'une autre, comme tout paraît simple aujourd'hui ! Pourtant, nous avons vu combien de révolutions au sens de Kant, c'est-à-dire combien de renversements des concepts il a fallu pour que d'un colorant naissent les psychotropes. Toutes les statues sont dans le marbre, il suffit de les en faire sortir, disait Michel Ange. Oui, il suffit....

RECEPTIONOLOGIE DES PSYCHOSES
CHAPITRE II :

Le Prix Nobel de médecine 2000 a été décerné conjointement au pharmacologue suédois Arvid Carlsson et à deux neurologues américains, Paul Greengard et Eric Kandel, pour leurs travaux sur "la transmission du signal dans le système nerveux".

Avec Carlsson qui a montré le rôle essentiel de la dopamine dans le contrôle de la mortivité, c'est l'ère de la compréhension, puis du traitement de la maladie de Parkinson qui s'annonçait.

Les travaux du suédois ne se sont toutefois pas arrêtés à cette maladie. Passé à l'Université de Göteborg, Carlsson étend ses investigations aux monoamines et s'intéresse au mode d'action des neuroleptiques. Il aboutit à la conclusion que ceux-ci bloquent les récepteurs dopaminergiques. (4)

Mais la neuropharmacologie des psychoses implique différents systèmes monoaminergiques. Faisons le point, actuelle de nos connaissances, sur les différents systèmes les plus fréquemment décrits comme impliqués dans les psychoses.

I-SYSTEMES DOPAMINERGQUES

Un faisceau dense d'arguments établit, de façon très cohérente, la responsabilité majeure de la transmission dopaminergique dans la physiopathologie des psychoses.

De fait, tous les agonistes dopaminergiques indirects, amphétamine en tête (qui promeut la libération de la dopamine nouvellement synthétisée et inhibe compétitivement sa recapture neuronale), suivi par les inhibiteurs purs de la recapture de l'amine (type cocaïne, méthylphénidate) et parfois la DOPA-thérapie (précurseur immédiat de la synthèse de la dopamine), peut faire apparaître, de novo, des expressions psychotiques ou exacerber celles qui préexistent.

A l'opposé, tous les agents connus pour réduire diverses expressions psychotiques diminuent, selon des modalités différentes, la transmission dopaminergique. Certains agissent en stimulant les autorécepteurs : ce faisant, ils réduisent l'activité électrique des neurones dopaminergiques et, la libération et la synthèse de la dopamine. D'autres inhibent l'enzyme limitante de la synthèse de l'amine, la tyrosine hydroxylase, c'est-à-dire l' α -méthyl-paratyrosine. Mais la plupart bloquent les récepteurs post-synaptiques de la dopamine : ce sont les neuroleptiques et neuroleptiques atypiques. (5)

Les neurones dopaminergiques, à l'origine des expressions psychotiques, prennent naissance dans le mésencéphale, dans l'aire du tegmentum ventral (ATV ou aire de Tsai). Quelques centaines de milliers de somas sont à l'origine d'autant d'axones qui, après avoir cheminé au sein du faisceau médian du télé-encéphale vont former trois contingents : l'un à destination du néostriatum (surtout de ses régions antérieures) correspondant au système mésostriatal ; un autre, dont les projections se font sur diverses structures limbiques (noyau accumbens, shell et core, tubercules olfactifs, noyaux amygdaloïdes...), correspond au système mésolimbique ; un autre enfin, à destination corticale (cortex préfrontal, entorhinal, cingulaire antérieur, pyriforme...) correspond au système mésocortical.

au niveau des récepteurs dopaminergiques.

Figure n° 2 : Mode d'action des neuroleptiques au niveau de la fente synaptique. Action

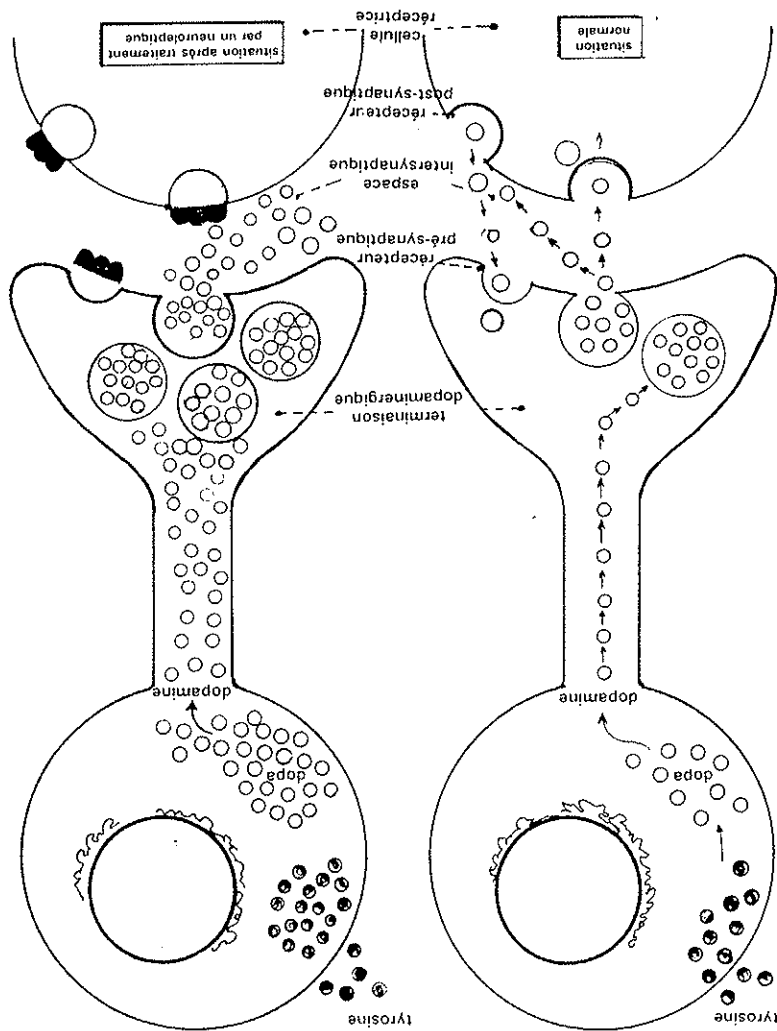


Figure n° 3 : Métabolisme de la Dopamine.

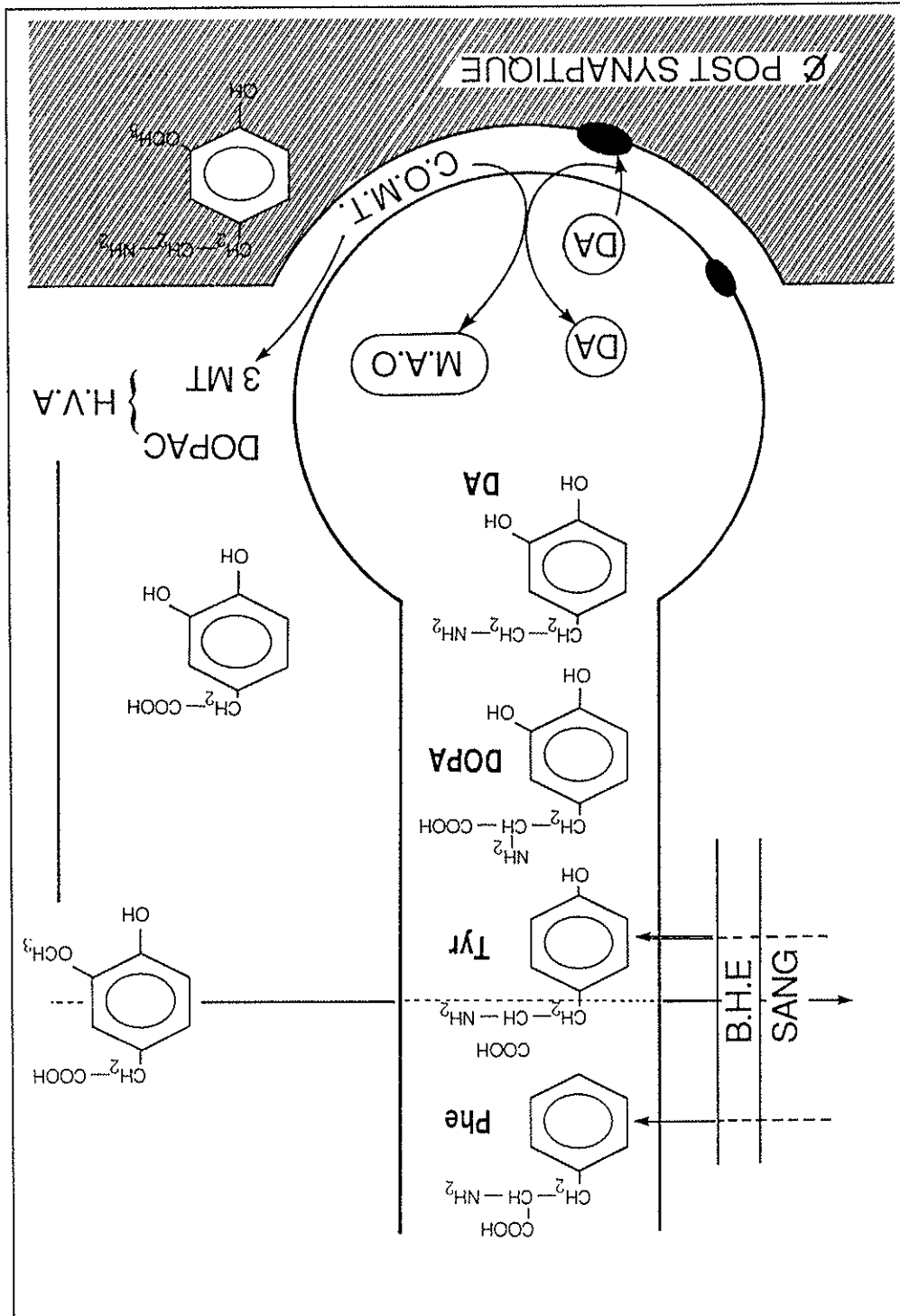
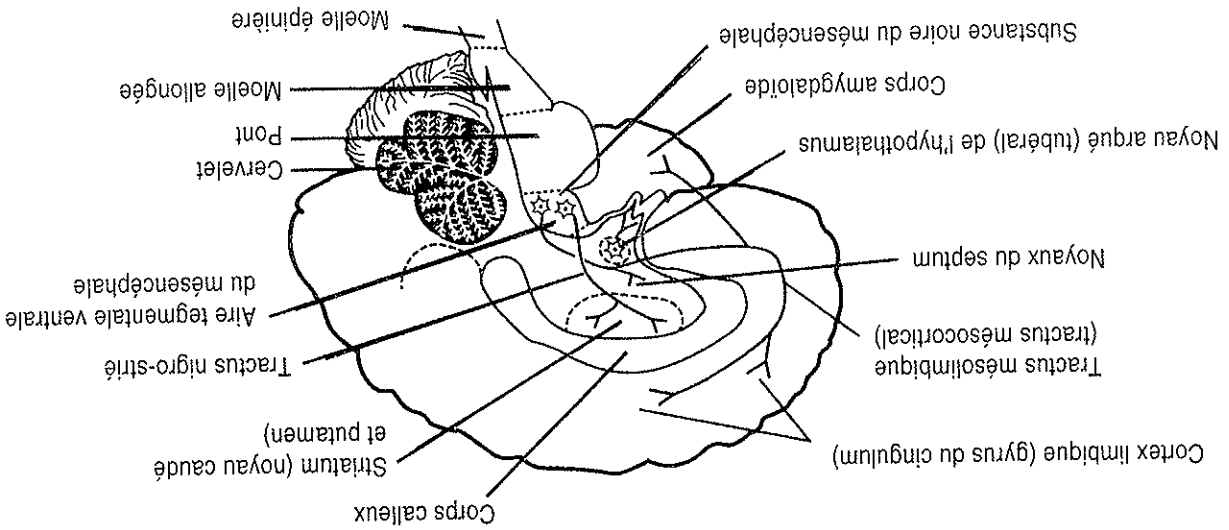


Figure n° 4 : Distribution des neurones contenant de la dopamine avec leurs projections.



Par exemple un ensemble d'hypothèses sur la pathogénie de la schizophrénie s'édifie de façon cohérente. Il voit dans l'origine de cette affection, une anomalie du développement neuronal cérébral durant la vie fœtale. Il pourrait être la conséquence d'une infection virale maternelle qui ne s'exprimerait qu'au stade tardif de la maturation cérébrale, de la myélinisation achevée et de la puberté. Cela se traduit par une asymétrie cérébrale en relation avec une croissance différente des deux hémisphères, des anomalies cytoarchitectoniques reflétant une migration neuronale aberrante au niveau du lobe temporal médian et des régions limbiques qui sont connectées, une hypoactivité du système dopaminergique mésocortical qui sous-tendrait les déficits cognitifs de la schizophrénie. Il s'ensuivrait une hyperactivité du système mésolimbique qui déterminerait, selon le type de récepteurs mis en jeu dans les structures innervées, les expressions productives (délices, hallucinations, agitation, hostilité) ou les expressions déficitaire (athymhormie, catatonie, retrait pseudo-autistique, pauvreté du langage, des émotions, des relations sociales...) de la schizophrénie. Cette hypothèse est une alternative à celle qui fait des formes productives la conséquence d'une hyperactivité de certains neurones dopaminergiques originaires de l'ATV et des formes déficitaire, la conséquence d'une hypoactivité d'autres neurones dopaminergiques issus de la même structure. Ces hypothèses mettent en exergue la pluralité des récepteurs de la dopamine, qui ainsi se situe au cœur des raisonnements sur les stratégies pharmaco-thérapeutiques. (5)

I-1-Récepteurs de la dopamine

Les récepteurs de la dopamine ont affirmé leur pluralité beaucoup plus tardivement que les récepteurs cholinergiques (nicotiniques et muscariniques) et que les récepteurs adrénergiques (α et β). Leur caractère pluriel a même été un temps âprement combattu.

Sur la base des modifications du taux d'un second messager, l'AMP cyclique généré par une activité adényl cyclase, furent distingués tout d'abord les récepteurs D₁, couplés positivement à l'activité adényl cyclase (c'est-à-dire dont la stimulation accroît la formation endocellulaire d'AMP cyclique) et les récepteurs D₂, soit indépendants de l'activité adényl cyclase, soit couplés négativement à cette activité enzymatique. Leur stimulation se traduit par une baisse du taux endocellulaire d'AMPc.

L'épanouissement des méthodes de radiolisation (« binding »), le développement d'un grand nombre de radio-ligands, l'analyse de nombreuses fonctions ou de comportements modulés par la dopamine ont permis d'aboutir au constat que les faits observés ne pouvaient trouver leur explication dans le cadre étroit de cette dualité D₁-D₂.

Il fut alors proposé une tétralogie D₁-D₂-D₃-D₄.

Puis la biologie moléculaire s'est penchée sur ce thème. Elle a non seulement confirmé mais aussi amplifié cette pluralité. En fait, à ce jour, ce sont cinq types différents de récepteurs dopaminergiques qui ont été clonés, leurs locus ont été localisés sur les chromosomes, leurs variants et mutants ont été caractérisés, leurs différences intra et interspécifiques ont été analysées, leurs systèmes effecteurs (second messager) ont été précisés (D₃ excepté), leurs niveaux d'expression ont été analysés et leur cartographie (répartition cérébrale) ainsi que leur localisation cellulaire ont été déterminées.

Notons tout d'abord que ces récepteurs appartiennent tous à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G et que, selon la nature même de cette protéine G, leur stimulation modifie de façon différente le taux de certains seconds messagers.

Ces récepteurs diffèrent encore par le nombre des acides aminés qui les constituent et par le locus chromosomique qui les code. On décrit pour certains d'entre eux des isoformes, formées lors de la transformation de l'ARN prémessager nucléaire en ARNm cytosolique, c'est-à-dire au stade d'éviction des introns et de réaboutement des exons. Un épissage dit « alternatif » peut maintenir ou non des exons constituant des inserts dans le transcrit

| Récepteurs | Protéine G | Effecteur | 2 ^{ème} messenger |
|----------------|---|-------------------|--|
| D ₁ | Gs | Adénylate cyclase | ↓ AMPc |
| | Gq | Phospholipase C | ↓ IP3 |
| D ₂ | Gi GK ⁺ G Ca ⁺⁺ | Adénylate cyclase | ↑ AMPc ↓ Conductance K ⁺ |
| D ₃ | ? | ? | |
| D ₄ | Gi | Adénylate cyclase | ↑ AMPc |
| D ₅ | Gs | Adénylate cyclase | ↓ AMPc |

Tableau n° 1 : Les récepteurs de la dopamine et leurs systèmes effecteurs.

Cela modifie la taille finale de la protéine réceptrice, dans des régions non impliquées dans la reconnaissance des ligands. S'agissant de récepteurs D₂, ce mécanisme intéresse la troisième boucle endomembranaire, c'est-à-dire la région où s'opère le couplage aux protéines G, suggérant que les isoformes courtes (415 acides aminés) et longues (444 acides aminés) pourraient être couplées à des systèmes de seconds messagers différents. Une complexité supplémentaire réside dans la mise en évidence d'un polymorphisme génétique. Certains motifs polypeptidiques se trouvent parfois répétés un très grand nombre de fois dans la boucle. Ainsi, le gène du récepteur D₄, qui est assez court, puisqu'il ne comporte que 3500 bases, constituant 4 exons et 3 introns (on ne lui connaît pas d'épissage alternatif) paraît, dans l'espèce humaine, très polymorphique. Des variants ont été identifiés qui comportent plusieurs multiples de séquences constituées de 48 paires de bases, codant des segments de 16 acides aminés (en « n » exemplaires) au niveau de la troisième boucle endomembranaire du récepteur, ce qui pourrait, selon les variants considérés, influencer sur l'affinité du récepteur pour les neuroleptiques.

| Recepteurs | Intron I Exon E | Homologie avec le récepteur D ₁ | Nombre d'acides aminés | Chromosome locus |
|----------------|------------------|--|---------------------------|------------------|
| D ₁ | 01 | 100 % | 446 | 5q35.1 5 |
| D ₂ | 7I 8E Eps+ | 44 % | 443 (long) 414 (court) | 11q22.23 11 |
| D ₃ | 5I 6E Eps+ | 44 % | 400 (homme) 446 (rat) | 3q13.3 3 |
| D ₄ | 4I 3E Eps+ | 42 % | 387 | 11p15.5 11 |
| D ₅ | 01 | 82 % | 477 | 4p16.1 4 |

Tableau n° 2 : Récepteurs de la dopamine : localisation chromosomique de leurs gènes, introns, exons, et phénomène d'épissage de leurs transcrits.

Tableau n° 3 : Les récepteurs de la dopamine : localisation cellulaire, cérébrale, affinité pour la dopamine et ligands caractéristiques.

| Récepteurs | Localisation cellulaire | Aire cérébrale | Affinité pour la dopamine (nM) | Ligands caractéristiques + agoniste - antagoniste |
|----------------|---|---|--------------------------------|---|
| D ₁ | Présynaptiques Terminaisons GABA-ergiques Post-synaptiques | <i>N. accumbens</i> <i>S. nigra</i> Tub. olfactif Cortex frontal | 2340 | Dihydroxylamine+ CY208243 + SKF38393+ Clozapine + ? SCH 23390- BBC687- |
| D ₂ | Autorécepteurs Présynaptiques Post-synaptiques | <i>Neostriatum</i> <i>N. accumbens</i> Tub. olfactif | 1705 | Bromocriptine+ Halopéridol- |
| D ₃ | Autorécepteurs Post-synaptiques Extra-synaptiques | <i>N. accumbens</i> Ilots de Calleja Cervelet (lobules 9-10) | 27 | 7OHDPAT+ PD128901+ Nafadotide- U991194A- (+) UH232 |
| D ₄ | Post-synaptiques | Mésencéphale Cortex frontal Amygdale | 450 | Clozapine L745.870 L741.741 |
| D ₅ | Post-synaptiques | Hippocampe | 228 | (Voir D ₁) |

ne parait pas constituer la solution de la schizophrénie, ce récepteur pourrait néanmoins récepteurs D1 et son activité de type agoniste partiel sur ceux-ci. Si, isolément, le blocage D1 Il existe cependant des arguments qui soulignent la haute affinité du LSD sur les ces derniers.

Les effets hallucinogènes du lysergamide (LSD25) ont été attribués à son action sur des récepteurs de la sérotonine (5 HT 2A/1C) ; ils ont suscités une focalisation d'attention sur

a) Récepteurs D1

néanmoins être pris sur une même fonction, l'interrogation reste alors la même. Ils peuvent être ainsi exprimés sur des neurones différents, mais qui peuvent

fonctionnelle et, les interactions qui peuvent survenir lors de leur stimulation simultanée. peuvent être coexprimés par une même cellule et, dès lors, on s'interroge sur la signification neurones variés. Ils peuvent être de tous types : D1, D2, D3, D4, D5. Certains d'entre eux Insistons enfin sur les récepteurs post-synaptiques associés aux somas et dendrites de celle de la dopamine. (5)

glutamate, ce médiateur accroissant la libération de dopamine, l'arrêt de sa libération réduira survient pour des niveaux élevés de transmission dopaminergique, diminue la libération de des neurones dopaminergiques nigro-striataux. La stimulation de ces récepteurs D2, qui glutamatergiques cortico-striés. Les terminaisons jouxtent dans le striatum les terminaisons ces derniers. Citons ainsi des récepteurs du type D2 associés aux terminaisons de neurones de GABA qui, agissant sur les neurones nigro-striataux, tend à réduire l'activité électrique de GABAergiques striatonigriques, dans la substance noire, leur stimulation induit une libération présynaptiques). Ainsi, les récepteurs D1 sont associés aux terminaisons des neurones la dopamine sont associés aux terminaisons d'autres neurones (hétérorécepteurs dire, qu'ils sont portés par les neurones dopaminergiques eux mêmes. D'autres récepteurs de encore par leur localisation cellulaire. Certains (D2-D3) ont statut d'autorécepteurs, c'est-à-psychose et certains de ces polymorphismes n'a pas encore abouti. Ces récepteurs diffèrent Un polymorphisme a été également décrit pour le récepteur D3. La recherche entre séquences répétées ont été caractérisées.

que les isoformes D₄₀, D₄₁, D₄₉ n'ont jamais été observés. Notons que 21 types différents de (%) pour le D₄₂ (2 répétitions) et de 4 % pour l'ensemble des autres isoformes, en soulignant répétitions). La fréquence est moindre (14 %) pour le D₄₇ (7 répétitions) moindre encore (10 répétitions). L'isoforme la plus rencontrée chez l'homme (50-70 %) est le récepteur D₄₄ (4

Il existe des isomorphes courtes (« short ») et longues (« long ») du récepteur D2, formées par le jeu d'un mécanisme d'épissage alternatif, les différences se situant au niveau de la troisième boucle endocellulaire où s'effectue le couplage avec les protéines G. Cela suggère à la fois que les deux isomorphes pourraient être couplés à des effecteurs différents et que leur taux relatif pourrait être le substratum de certains troubles psychiatriques. Les ARNm de chaque isomère ont été mesurés dans le cerveau de sujet témoin et de schizophrènes. Une augmentation a été constatée dans certaines structures chez le schizophrène (gyrus ventral orbital), mais la même distribution des deux isomères a été observée chez les témoins et les

b) Récepteurs D2

Le dénominateur commun de l'action des neuroleptiques pourrait être de bloquer un ou des récepteurs du collectif D2 (les D2 proprement dits, les D3 ? les D4 ?). Des arguments existent en faveur de chacun d'eux, mais l'absence d'antagonistes ayant la capacité d'effectuer une discrimination partiale entre chacun de ces sous-types rend des conclusions définitives encore impossibles.

Ainsi, sur les récepteurs D1/D5, le butaclamol, considéré à l'origine comme un antagoniste de ces récepteurs sur des systèmes recombinants agit comme un agoniste inverse (diminuant le taux d'AMPC au lieu de se contenter de s'opposer à la stimulation de sa synthèse évoquée par les agonistes D1). De même, divers antipsychotiques se comportent comme des agonistes inverses pour les récepteurs D3.

Normallement, la stimulation des récepteurs D1 ferait passer le récepteur D2 à un état de faible affinité pour la dopamine. Un élément de complexité supplémentaire apparaît dans l'analyse de l'activité intrinsèque des ligands des récepteurs de la dopamine. Il ne se situe pas seulement entre les agonistes et les antagonistes, puisque se développe à propos de ces derniers le concept d'agoniste inverse, tel qu'il a été conçu à l'origine pour les ligands des sites de liaison des benzodiazépines.

En outre, il semble pouvoir interagir fonctionnellement avec les récepteurs du collectif D2. Une perturbation des interactions « D1 » et « D2 » s'observerait chez le schizophrène. La stimulation des récepteurs D1 par la dopamine aurait normalement pour effet de réduire l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine. Dans plusieurs régions du cerveau des schizophrènes, cette interaction n'est pas retrouvée. Normalement, la stimulation des récepteurs D1 ferait passer le récepteur D2 à un état de faible affinité pour la dopamine. Un élément de complexité supplémentaire apparaît dans l'analyse de l'activité intrinsèque des ligands des récepteurs de la dopamine. Il ne se situe pas seulement entre les agonistes et les antagonistes, puisque se développe à propos de ces derniers le concept d'agoniste inverse, tel qu'il a été conçu à l'origine pour les ligands des sites de liaison des benzodiazépines.

interactions de type activatrices sont caractérisées. récepteurs de la dopamine, l'amphétamine. Cependant, dans l'aire du tegmentum ventral, des en égard à des interactions de type inhibitrices avec la dopamine, via l'agoniste indirect des neurotensine. Ce tridécapéptide a été qualifié de « neuroleptique endogène » par Nemeroff... « shell », le récepteur D3 est exprimé par des neurones qui élaborent un neuropeptide : la Dans une région discrète du noyau accumbens, la partie ventromédiane de sa coque néanmoins s'agit d'un récepteur couplé à une protéine G. méconnaissance persistante du second message affecté par sa stimulation. Il paraît La recherche de ligands très spécifiques de ce récepteur est compliquée par la pour tous les neuroleptiques classiques.

déficitaires de la schizophrénie. Ajoutons que le récepteur D3 présente une affinité élevée stimulant moteur d'autoagonistes D3, suggère son intervention dans certaines expressions L'effet dépressur de la locomotion des agonistes D3 en même temps que l'effet récepteurs serait accru chez le schizophrène. par un prétraitement associant résérpine et alphaméthyl-p-tyrosine. Le nombre de ces révéler la présence par radiolisation, il a fallu inhiber la synthèse et la libération de l'amine la libèrent. Ils pourraient être occupés en permanence par la dopamine puisque, pour en (macromolaire) leurs permet d'être stimulés par la dopamine à distance des terminaisons qui quoiqu'ils puissent être en position extra-synaptique. Une haute affinité pour la dopamine Ils ont, pour partie, statut d'autorécepteurs, mais aussi de récepteurs post-synaptiques,

c) Récepteurs D3

cognitives. (6) l'apprentissage d'habiletés psychomotrices, mais pas dans l'apprentissage d'habiletés système dopaminergique nigrostrié semble donc avoir un rôle important à jouer dans avec des neuroleptiques qui ont une faible affinité D2 montrent un apprentissage normal. Le neuroleptiques à forte affinité D2 ont des troubles de l'apprentissage procédural. Ceux traités Une étude Canadienne récente montre que les schizophrènes traités par des entre ces deux paramètres.

études, d'un accroissement des ARN correspondants, il paraît ainsi exister des distortions nombre de récepteurs D2 dans diverses structures, cela ne s'accompagne pas, dans plusieurs schizophrènes. On notera que si le traitement chronique par les neuroleptiques accroît le

Présents aussi au niveau des terminaisons, leur stimulation induit une diminution de la synthèse (via la tyrosine hydroxylase) et de la libération exocytostique de la dopamine. Ces récepteurs pourraient être ectopiques par rapport au niveau de la libération de l'amine et ne seraient stimulés par la dopamine endogène que dans les circonstances où celle-ci est

Ces récepteurs de la dopamine, qui sont portés par les neurones dopaminergiques eux-mêmes, en régulent la fonction. Présents au niveau somato-dendritique, leur stimulation a pour effet d'hyperpolariser la membrane (PSSI : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur) et, de réprimer l'activité électrique de ces neurones. La dopamine qui les stimule est originaire de varicosités dendritiques qui élaborent, stockent et libèrent l'amine, en réponse à leur dépolarisation.

d) Autorécepteurs dopaminergiques

L'administration chronique de neuroleptiques donne lieu à l'installation d'une tolérance à leurs effets extrapyramidaux qui résultent du blocage des récepteurs D2 striataux, alors que l'effet antipsychotique, lui, persiste. A une tolérance aux effets de type parkinsoniens peut succéder l'émergence de dyskinesies persistantes tardives, résultant de l'hypermotilité des récepteurs D2. Elles ne sont souvent apaisées qu'au prix de l'accroissement des doses du neuroleptique qui les a fait apparaître... C'est la « poursuite infernale ». L'administration chronique de neuroleptiques qui hypersensibilisent les récepteurs D2 laisse inchangée la densité du récepteur D3. Les récepteurs D3 sont essentiellement présents dans le noyau accumbens et dans l'archi cérébellum. Le premier est impliqué dans certains aspects des émotions, des comportements motivés, dans la cognition, et le second dans les mouvements oculaires, autant de fonctions perturbées chez le schizophrène. Cela constitue des arguments supplémentaires en faveur de l'implication des récepteurs D3 dans la schizophrénie.

Après l'administration de neuroleptiques, l'expression du gène codant la neurotensine diminue dans d'autres structures comportant des récepteurs D2. Cela souligne le rôle opposé que paraissent jouer les récepteurs D2 et D3 et suggère l'implication des récepteurs D3 dans la transmission de messages émotionnels transmittant par la coque du noyau accumbens et se projetant sur le cortex préfrontal. (5)

La conjonction de plusieurs de ces propriétés pourrait rendre compte de cette efficacité. Elle pourrait aussi procéder d'une affinité différenciée pour les différents types de récepteurs de la dopamine. La clozapine présente une affinité pour les récepteurs D4 près de six fois supérieure à celle qu'elle a pour les récepteurs D3. Aux concentrations thérapeutiques, en ignorant ses métabolites, elle paraît ne pouvoir affecter que les récepteurs D4, ce qui a été déterminant pour affecter à ceux-ci un rôle dans la pathogénie des expressions psychotiques. L'affinité de la clozapine pour les récepteurs « du collectif D1 » (D1-D5) en faisait aussi un

Les singularités de la clozapine par exemple, ont une origine encore très énigmatique. La multitude des récepteurs qu'elle reconnaît l'a fait comparer à une sorte de « grateron pharmacologique », antagoniste des récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ adrénergiques, 5-HT₂ de la sérotonine, muscariniques de l'acétylcholine, etc...

e) Récepteurs D4

Cela étant, il semble qu'une stratégie thérapeutique visant à stimuler ces autorécepteurs, pour apaiser l'hyperactivité dopaminergique, ne débouche pas sur une efficacité manifeste dans les formes productives. Elle paraîtrait même meilleure sur les symptômes négatifs.

leur système de couplage aux seconds messager,
 - leur sensibilité, car l'activité intrinsèque des ligands à leur niveau pourrait en dépendre,
 - l'existence ou non de récepteurs de réserve, c'est-à-dire la relation existant entre l'effet maximal résultant de leur stimulation et le pourcentage d'occupation de ces récepteurs.

Ces autorécepteurs étant de type D2 ou D3, on peut être surpris que certains agents soient décrits comme des agonistes spécifiques de ces autorécepteurs alors qu'ils répriment l'activité des neurones dopaminergiques (action présynaptique), ils ne stimulent pas les récepteurs du collectif D2 post-synaptique. Ils pourraient même apparaître à leur niveau comme des antagonistes, pour autant, cependant, qu'ils ne soient pas hypersensibles. Les différences introduites par leur statut d'autorécepteurs pourrait tenir à :

antagoniste de ces récepteurs, mais des observations récentes suggèrent que la clozapine pourrait être un agoniste des récepteurs D1. Les récepteurs D4 sont accrus en nombre chez le schizophrène quoique cela prête à discussion.

I-2-CONCLUSION

Il est possible de résumer les rôles respectifs des récepteurs dopaminergiques dans les

expressions psychotiques grâce à la figure n° 5.

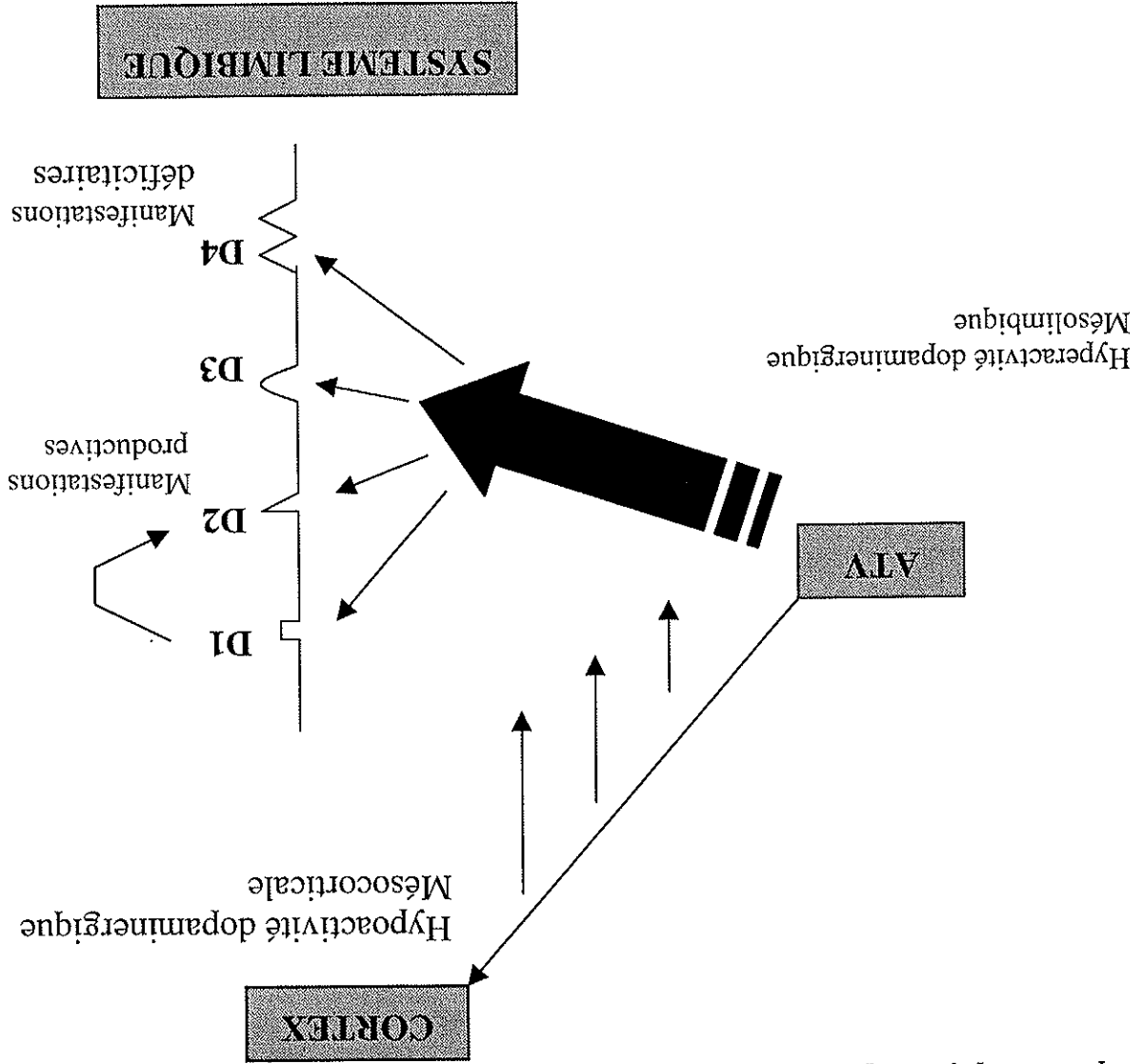
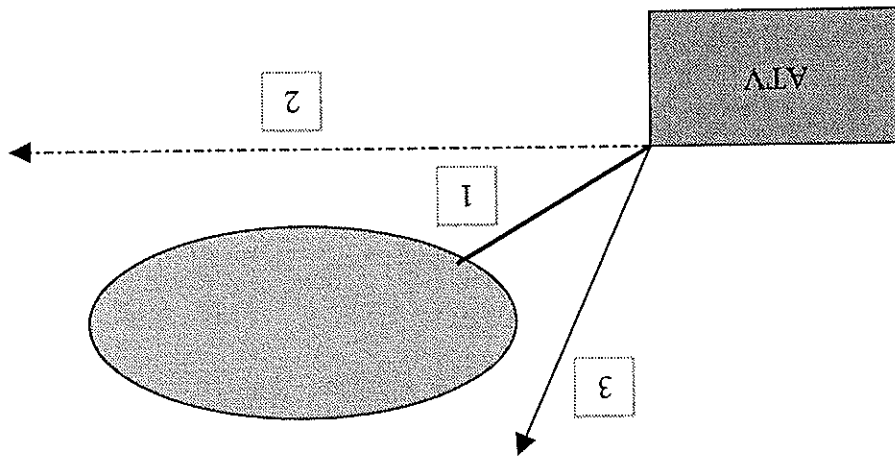


Figure n° 5 : Essai d'une synthèse sur l'implication des différents types de récepteurs de la dopamine dans la schizophrénie.

Figure n° 6 : Les systèmes dopaminergiques originaires du groupe A10 et leur niveau fonctionnel dans la schizophrénie.



ATV : Aire du Tegmentum Ventral
 1 = système dopaminergique méso-striatal → hyperactif
 2 = système dopaminergique méso-imbrique → hyperactif
 3 = système dopaminergique mésocortical → hypoactif.

Ainsi une hypoactivité dopaminergique mésocorticale serait génératrice de certaines expressions déficitaires de la schizophrénie (on sait par exemple le rôle des récepteurs D1 corticaux dans la mémoire de travail). Elle susciterait une hyperactivité dopaminergique sous-corticale, méso-imbrique, s'exerçant en regard de récepteurs D1 et/ou D2 et/ou D4. Des interactions surviendraient ce qui sous-tendraient les expressions caractéristiques des formes productives. S'exerçant encore en regard des récepteurs D3 post-synaptiques, et peut être aussi extrasynaptiques, elle pourrait être à l'origine de certaines manifestations déficitaires. Dans un tel schéma, on entrevoit l'intérêt qui paraît s'attacher à accroître l'activité du système dopaminergique mésocortical, à réduire l'activité du système méso-imbrique et, dans les expressions productives, à bloquer les récepteurs D2 (sûrement), D4 (peut-être), ainsi que dans les formes déficitaires à bloquer les récepteurs D3.

Une quinzaine de récepteurs spécifiques de la 5-HT ont été identifiées dans le système nerveux central. Tous ces récepteurs ont été clonés. Ils correspondent à des gènes distincts et son caractérisés chacun par un profil pharmacologique propre. A part le récepteur 5-HT₃, qui est un canal cationique spécifique du Na⁺ et du K⁺ de la même famille que le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, tous les autres appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G, et contrôlent l'activité de divers effecteurs, enzymes et/ou canaux ioniques.

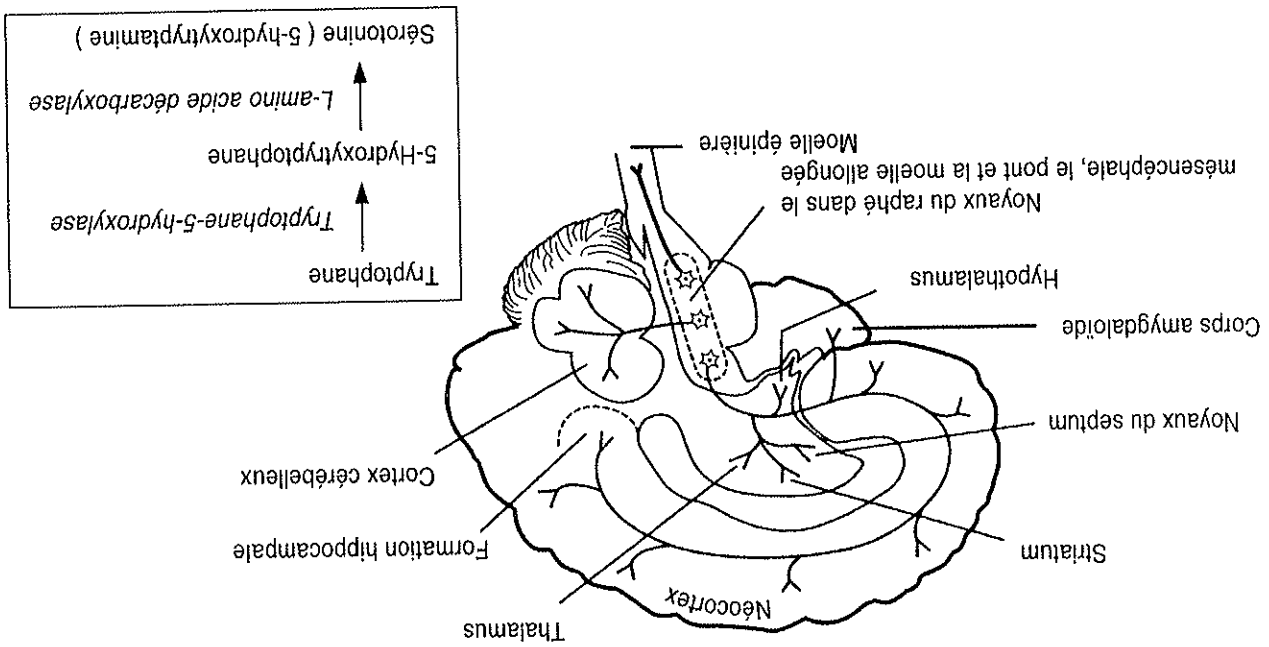
II-1-Bases neurobiologiques

A l'heure actuelle, les propriétés antagonistes des antipsychotiques vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques sont parfaitement établies comme nous venons de le voir précédemment. De plus, la relation cause-effet entre le blocage des récepteurs dopaminergiques et l'action antipsychotique est démontrée puisque, au contraire, des composés, qui facilitent la transmission dopaminergique centrale comme la L-Dopa ou les amphétamines, aggravent les symptômes de la schizophrénie.

Mais l'étude approfondie des propriétés pharmacologiques des antipsychotiques au cours des dernières années a cependant montré que la relation bi-univoque « dopamine-schizophrénie » n'était qu'une simplification excessive, et que les systèmes sérotoninergiques (et d'autres systèmes de neurotransmission) avaient bien à voir avec le traitement de cette pathologie. L'argument le plus fort à cet égard fut la découverte que la clozapine, dont l'efficacité antipsychotique est parfaitement avérée, reconnaît certains récepteurs de la sérotonine (5-HT) avec une meilleure affinité que les récepteurs de la dopamine. Depuis, d'autres composés ont été synthétisés qui combinent les propriétés antagonistes vis-à-vis de certains récepteurs de la 5-HT et de la dopamine (rispéridone, olanzapine...).

Plus récemment, la composante anti 5-HT du profil pharmacologique des antipsychotiques s'est révélée jouer un rôle primordial dans l'action anti-déficitaire de ces composés.

Figure n° 7 : Distribution des neurones contenant la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) avec leurs projections.



L'étude des propriétés pharmacologiques des antipsychotiques montre que la plupart d'entre eux reconnaissent avec une affinité relativement élevée les récepteurs 5-HT_{2A}, conduisant à l'hypothèse que ces récepteurs jouent un rôle dans leurs actions centrales. Par ailleurs, certains antipsychotiques (spipéron) possèdent une affinité élevée pour les récepteurs 5-HT_{1A}, tandis que d'autres (clozapine, loxapine) se lient aux récepteurs 5-HT₃. Enfin, des études récentes montrent que les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ présentent aussi une affinité élevée pour quelques antipsychotiques, en particulier l'olanzapine, la rispéridone et le chlorprothixène. La clozapine, quant à elle, reconnaît tous ces récepteurs. (7)

Ainsi, l'inhibition de l'activité des neurones sérotoninergiques qui résulte de la stimulation des autorécepteurs somato-dendritiques (dans les noyaux raphé-dorsal et médian) par des agonistes 5-HT_{1A} entraîne aussi une réduction marquée de la catalépsie normalement induite par des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂. À l'inverse, un composé qui bloquerait ces autorécepteurs serait susceptible de faciliter l'action cataléptogène des antagonistes D₂ chez l'animal, et donc leur propension à induire des mouvements anormaux au long cours chez l'homme. C'est sans doute pour cette raison qu'en dépit de son action antagoniste vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A}, la spipérone provoque des mouvements anormaux : cet antipsychotique bloque aussi les autorécepteurs 5-HT_{1A}.

Dans la mesure où la catalépsie reflète bien le blocage de la transmission dopaminergique nigro-striatale chez l'animal, il semble en effet qu'il soit possible de réduire ce comportement par des traitements qui s'opposent à la transmission sérotoninergique, et notamment les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}. D'autres traitements sont également possibles.

D'une manière générale mais schématique, la 5-HT semble exercer une influence inhibitrice sur les neurones dopaminergiques centraux. Ainsi, la stimulation électrique directe des neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal provoque une diminution de la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Cet effet peut être prévenu par des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, laissant à penser que les antipsychotiques capables de bloquer ces récepteurs facilitent l'activité des neurones dopaminergiques en supprimant un tonus sérotoninergique inhibiteur. C'est ainsi que l'on explique la faible incidence des mouvements anormaux avec ces composés. En supprimant le frein sérotoninergique, les antipsychotiques « mixtes » anti-dopamine et anti-5-HT_{2A} exerceraient une action antidopaminergique (due surtout au blocage des récepteurs D₂) moins forte que celle des composés anti-dopamine sélectifs, en particulier sur la voie nigro-striatale dopaminergique. Au long cours, l'incidence de l'administration des antipsychotiques « mixtes » sur les systèmes extrapyramidaux serait moindre au point de n'induire que peu, voire pas du tout, de mouvements anormaux. (7)

centraux des antipsychotiques

II-2-Rôle des interactions sérotonine-dopamine dans les effets

Les interactions entre les systèmes sérotoninergiques et dopaminergique ne sont cependant pas toujours de nature inhibitrice. Ainsi, la stimulation des récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄ conduit à une facilitation de la libération de la dopamine dans les structures striales et limbiques, et potentialise l'agitation psychomotrice qui résulte d'un traitement avec l'amphétamine. À l'inverse, les antagonistes 5-HT₃ s'opposent aux effets de l'amphétamine ou de la stimulation des voies dopaminergiques ascendantes, laissant à penser que ces composés pourraient constituer de nouveaux antipsychotiques.

En fait, les espoirs à cet égard ont été déçus puisque aucune amélioration nette de patients schizophrènes n'a été rapportée à la suite d'un traitement prolongé avec des antagonistes 5-HT₃.

Un autre élément à prendre en compte lorsque l'on considère les interactions dopamine-5-HT est celui de l'organisation anatomique des systèmes en question.

Bien que les récepteurs 5-HT_{2A} soient clairement responsables de l'action inhibitrice de la 5-HT sur les neurones dopaminergiques, on ne peut en conclure que cette action s'exerce au travers d'un contact direct entre ces neurones et des terminaisons sérotoninergiques afférentes, puisque la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} est excitatrice vis-à-vis des neurones qui les portent. En d'autres termes, on doit admettre que, via ces récepteurs, la 5-HT active des interneurons inhibiteurs (par exemple GABAergiques) en contact avec les neurones dopaminergiques. De fait, des données existent en faveur d'une telle organisation neuroanatomique.

Une autre donnée importante dans le traitement par antipsychotiques concerne sa chronicité, et les effets différentiels de ces composés administrés au long cours sur les neurones dopaminergiques nigro-striataux d'une part et méso-corticolimbiques d'autre part. Alors qu'un traitement aigu par les neuroleptiques « classiques » comme l'halopéridol augmente la fréquence de décharge de ces deux populations de neurones, on observe au contraire une diminution de leur activité électrique (sans doute due à une dépolarisation excessive) lors d'un traitement chronique avec ces mêmes composés.

Dans le cas des antipsychotiques atypiques, cette diminution ne concerne que les neurones dopaminergiques méso-corticolimbiques. En effet, la fréquence de décharge des neurones nigro-striataux n'est pas affectée par l'administration chronique de composés comme la clozapine, le sertindole, etc... expliquant aussi sans doute pourquoi on observe pas ou peu de syndromes extrapyramidaux chez les patients traités avec ces antipsychotiques.

Outre les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (encore appelés 5-HT_{1D3}) exercent aussi, localement, une influence facilitatrice sur la libération de dopamine dans le cortex préfrontal. C'est peut être pour cette raison que certains auteurs préconisent l'association d'un antipsychotique, antagoniste des récepteurs D₂ et 5-HT_{2A}, et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour réduire plus efficacement les symptômes déficitaires de la schizophrénie. En effet, les récepteurs 5-HT_{2A} étant bloqués par l'antipsychotique, la 5-HT en concentration accrue dans le milieu extracellulaire du fait du blocage de la recapture peut stimuler davantage les autres récepteurs, en particulier les récepteurs 5-HT_{1B}. Ainsi, l'association médicamenteuse « anti-5-HT_{2A}-ISRS » serait-elle susceptible de conduire à une activation renforcée des projections dopaminergiques du cortex préfrontal, et donc, selon la théorie admise actuellement, de réduire encore plus efficacement les symptômes déficitaires chez les patients schizophrènes. En fait, les données cliniques ne sont pas toutes convergentes à cet égard. En fait, bien d'autres récepteurs de la 5-HT que le seul type 5-HT_{1B} sont activés à la suite du blocage de la recapture par ces composés, ce qui peut conduire à des effets contraires, annihilant le gain éventuel dû à l'activation de ce type particulier de récepteurs.

Le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} par les antipsychotiques atypiques est un élément clé dans l'effet différentiel de ces composés sur les deux populations de neurones dopaminergiques puisqu'une étude récente montre que l'administration chronique (pendant trois semaines) d'un antagoniste hautement sélectif de ces récepteurs s'accompagne également d'une diminution de la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques méso-cortico-limbiques sans affecter celle des neurones dopaminergiques nigro-striataux. Aussi bien par voie systémique qu'en injection intracérébrale cet antagoniste provoque une augmentation importante de la libération de la dopamine dans le cortex préfrontal, mais pas dans le noyau accumbens ou le striatum. Cet effet pourrait résulter du blocage, par cet antagoniste, d'un tonus sérotoninergique (via la stimulation de récepteurs 5-HT_{2A}) activateur d'interneurones GABAergiques qui, normalement exercent une influence inhibitrice sur les terminaisons des projections dopaminergiques du système mésocortical. (7)

II-3-Altérations des systèmes sérotoninergiques chez le schizophrène

Des dosages post-mortem de 5-HT et de son métabolite, l'acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) ont révélé des augmentations dans le putamen et le globus pallidus chez des patients schizophrènes par rapport à des témoins. Par ailleurs, des dosages ont également été effectués dans le liquide céphalo-rachidien, mais aucune donnée reproductible ne peut être extraite de ces travaux.

Les études sur les récepteurs semblent plus intéressantes, dans la mesure où un certain consensus paraît s'en dégager. En effet, on note que pour la plupart des auteurs la schizophrénie est associée à une diminution de la densité des récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex frontal. Comme cette modification ne semble pas être liée à la prise de médicaments, elle pourrait correspondre à une adaptation fonctionnelle « down regulation » en réponse à une éventuelle hyperactivité des afférences sérotoninergiques. En accord avec cette interprétation des travaux ont rapportés des taux d'ARNm codant le récepteur 5-HT_{2A} anormalement bas dans le cortex préfrontal, temporal supérieur, cingulaire antérieur et strié chez des schizophrènes. Ainsi, l'adaptation fonctionnelle pourrait résulter d'une diminution de la transcription du gène du récepteur 5-HT_{2A}. Quelques travaux ont aussi porté sur les récepteurs 5-HT_{1A}, montrant le plus souvent une augmentation de leur densité dans diverses structures corticales et sous corticales, en particulier le cortex frontal. Cependant, il ne semble pas que cette modification implique la transcription du gène correspondant puisque les taux d'ARNm spécifique du récepteur 5-HT_{1A} dans ces structures ne sont pas significativement différents chez des schizophrènes et chez des témoins.

Enfin, les modifications de la recapture de la 5-HT chez les schizophrènes semblent être extrêmement hétérogènes, ce qui pourrait rendre compte des résultats relativement discordants concernant l'augmentation de l'efficacité des antipsychotiques par les ISRS chez ces patients.

II-4-Conclusion

Jusqu'à présent, ni la recherche d'associations génétiques, ni les études portant sur les dosages cérébraux (post-mortem) de 5-HT et de son métabolite ou sur la quantification de récepteurs n'ont véritablement apporté de réponses claires quant à l'éventuelle existence d'une altération de la transmission sérotoninergique centrale chez le schizophrène. Cependant, les quelques données montrant une exacerbation des symptômes avec des agonistes de certains récepteurs 5-HT laissent à penser qu'il pourrait bien en être ainsi. Dans ce cadre, on doit souligner la relative cohérence des études post-mortem montrant une diminution de la densité des récepteurs 5-HT_{2A} marqués avec divers radioligands dans le cortex frontal de schizophrènes. Quoiqu'il en soit, cette observation devra être confirmée par d'autres approches, en particulier la tomographie d'émission de positons, chez des patients avant tout traitement.

Les données concernant l'intérêt du blocage ou de la stimulation de tel ou tel récepteur 5-HT pour la réduction des symptômes déficitaires de la schizophrénie sont en revanche clairement établies. Les modulations de la transmission dopaminergique qui résultent du blocage des récepteurs 5-HT_{2A} ou de la stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1A} sont très probablement à l'origine de l'efficacité des antagonistes 5-HT_{2A} et des agonistes 5-HT_{1A} dans la réduction des symptômes déficitaires de la maladie. Par ailleurs, ces ligands sont à même de prévenir les mouvements anormaux qui normalement induits par le blocage des récepteurs D₂ au long cours. En d'autres termes, la combinaison du blocage des récepteurs 5-HT_{2A} et de la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} pourrait être envisagée en vue d'optimiser leurs actions bénéfiques dans le traitement de la schizophrénie.

Enfin, beaucoup de récepteurs 5-HT restent encore à explorer si l'on veut affiner les connaissances sur les éventuelles altérations de la transmission sérotoninergique chez le schizophrène, voire repérer de nouvelles cibles d'intérêt potentiel pour la thérapeutique. À cet égard, les récepteurs 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇, qui semblent plus particulièrement impliqués dans des modulations sérotoninergiques de la transmission dopaminergique centrale, devrait retenir l'attention des pharmacologues et des cliniciens.

Le glutamate est un acide aminé très répandu et bien connu pour sa présence dans les protéines.

La pharmacologie du glutamate s'est développée avec difficulté du fait même du caractère ubiquitaire de cette molécule. On peut distinguer trois grandes étapes :

→ Découverte des récepteurs-canaux sensibles au glutamate et différenciation de plusieurs sous-types. En fait, seul le récepteur sensible au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) a été bien individualisé des autres récepteurs-canaux, qualifiés de « non-NMDA ».

→ Mise en évidence de récepteurs non reliés aux canaux ioniques, dits « métabotropiques », couplés à des systèmes de seconds messagers (phosphatidylinositol, acide arachidonique, notamment).

III-1-Pharmacologie du glutamate

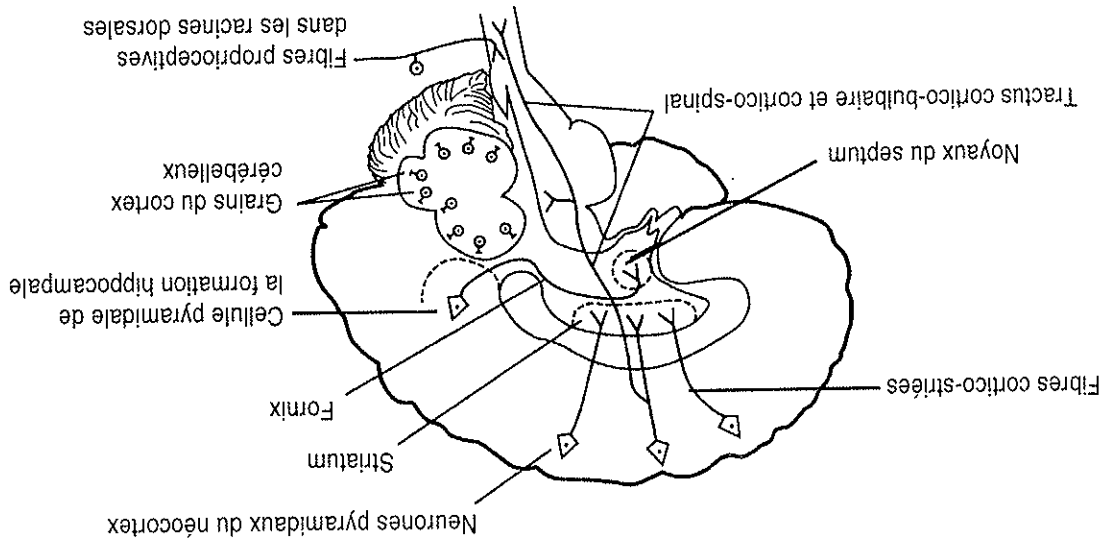
L'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie voit son origine dans la découverte, en 1959, d'un nouvel anesthésique prometteur, la phéncyclidine (PCP). Avant même sa mise sur le marché, des travaux ont mentionné de très fréquents effets psychotomimétiques au réveil, et cette molécule est vite abandonnée au profit d'un dérivé, la kétamine. Ces observations auraient probablement été oubliées sans l'aide involontaire des toxicomanes, qui, dans les années 70, redécouvrent ce produit. Contrastant avec le nom poétique qui lui est donné (poudre d'ange), la substance est rapidement connue pour ses effets redoutables, et est au fond, peu appréciée par les toxicomanes, au moins pour les plus expérimentés. Malgré cela, elle est longtemps utilisée pour couper d'autres drogues et corser leurs effets du fait de son extrême simplicité de fabrication. C'est une véritable « épidémie » de schizophrénie qui touche alors le milieu toxicomane, révélant de facto la capacité de la PCP à induire des tableaux schizophréniformes. Parallèlement, le développement de la pharmacologie du glutamate permet de mettre en évidence l'antagonisme par la PCP de l'un des récepteurs au glutamate. Dès lors, la théorie glutamatergique de la schizophrénie est née, fondée sur ce modèle de psychose induite par la phéncyclidine. Au delà de ce modèle, l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie amène à considérer les interactions entre dopamine et glutamate et l'éventualité d'un déséquilibre cortico-sous-cortical.

III-SYSTEMES GLUTAMATERGIQUES

La structure des sous-types de récepteurs au glutamate a été confirmée par la biologie moléculaire (voir tableau n° 4).
 Les récepteurs canaux ont une structure apparemment proche de celle des récepteurs GABAergiques : association de sous-unités à quatre domaines transmembranaires formant un canal, ici perméable aux cations, et dont certaines portent un site de liaison spécifique pour un ligand.

III-2-Récepteurs glutamatergiques

Figure n° 8 : Distribution des neurones contenant du glutamate avec leurs projections.



→ Confirmation et caractérisation de ces différents sous-types grâce au clonage des sous-unités des récepteurs glutamatergiques.

Tableau n° 4 : Récepteurs glutamatergiques ionotropiques.

| Clone | Perméabilité | Affinité |
|---|--|--|
| α1 ou GluR1 α2 ou GluR2 Na+ Ca ²⁺ β3 ou GluR3 α4 ou GluR4 (Sauf GluR2) | forte affinité pour AMPA | affinité : domoate > Kainate > glu et AMPA Kainate > glu ; pas l'AMPA forte affinité kainate et domoate |
| β1 ou GluR5 désensibilisable | désensibilisable | |
| β2 ou GluR6 β3 ou GluR7 pas de canal si homomérique | désensibilisable | forte affinité kainate et domoate |
| χ1 ou KA1 Pas de canal si homomérique | Pas de canal si homomérique | très forte affinité pour le kainate présent dans l'hippocampe (CA3 et gyrus dentelé) |
| χ2 ou KA2 Pas de canal si homomérique | Pas de canal si homomérique | très forte affinité pour le kainate, plus répandu |
| δ | | ? |
| ξ1 seul à former un canal fonctionnel | site de liaison pour le NMDA (ξ1, ε1) très sensible aux antagonistes compétitifs (AP5) (ξ1, ε2) localisé dans la partie antérieure du cerveau (ξ1, ε3) peu sensible au Mg ⁺⁺ ; cervelet. | |

Les récepteurs métabotropiques appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G. On en distingue au moins sept sous-types, regroupés en trois groupes, selon leur pharmacologie et le second messager auxquels ils sont couplés.

Le glutamate est, avec le GABA, le plus répandu des neurotransmetteurs du SNC : 99 % des neurones contiennent l'un ou l'autre de ces acides aminés. Il est contenu dans les grandes voies neuronales cortico-sous-corticales et, en particulier, vers les noyaux gris centraux (en premier lieu le striatum ou l'accumbens), dans les voies d'association cortico-corticales interhémisphériques ou intrahémisphériques et dans l'hippocampe. Les études de pharmacologie expérimentale chez le rat montrent que la libération de dopamine au niveau du striatum est stimulée par l'application de glutamate. L'application de NMDA lui-même induit une forte augmentation de la libération de la dopamine par la mise en jeu de récepteurs présynaptiques (sur les terminaisons dopaminergiques) ainsi que par l'action de récepteurs

III-3-Glutamate/Dopamine : un antagonisme fonctionnel

PI : phosphatidylinositol ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; AA : acide arachidonique ; QUI : quisqualate ; IBO : ibotenate ; L-GLU : L-glutamate ; ACPD : L-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid ; L-AP3 : L-1-amino-3-phosphonopropanoic acid ; L-AP4 : 2-amino-4-phosphonobutanoate.

| Clone | Effecteur | Pharmacologie | Localisation |
|-------------------------------|-----------------------|--|--|
| mGluR1 α | ↓PI, ↓AMPc, ↓AA | QUI > ACPD | hippocampe : DG, CA ₂ , CA ₄ |
| mGluR1 β | ↓PI | L-AP3 : faible antagoniste | cervelet : cellule de Purkinje |
| mGluR1c (splicing alternatif) | ↓PI | | |
| mGluR2 | ↓AMPc | L-GLU > ACPD > IBO > QUI L-AP3 : agoniste | |
| mGluR3 | ↓AMPc | L-AP3 : agoniste (?) | |
| mGluR4 | ↑AMPc | L-AP4++ L-AP3 : agoniste (?) | |
| mGluR5 | ↓PI | QUI > ACPD L-AP3 : ↑ | hippocampe : cellule pyramidale ; CA1-CA4 & cellules granulaires DG cervelet : certaines cellules de Golgi |
| mGluR6 | | | rétine ? |

Tableau n° 5 : Récepteurs métabotropiques

La prise en compte de l'organisation fonctionnelle des systèmes glutamatergiques et des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux offre une explication séduisante à cela. L'hypofonctionnement glutamatergique diminuerait l'activité des deux voies striato-pallido-thalamiques. L'hypocoactivité de la voie directe (activatrice sur le thalamus) expliquerait l'émergence d'effets comportementaux « négatifs », alors que l'hypocoactivité de la voie indirecte (inhibitrice sur le thalamus) se traduirait par les symptômes « positifs ».

Parmi les trois principaux sites d'action de la PCP, l'antagonisme des récepteurs NMDA semble principalement en cause dans l'émergence de symptômes psychotiques. Les observations historiques concernant les effets de la PCP sont aujourd'hui confirmées par une étude en double aveugle randomisée contre placebo : des doses intra-artisthésiques de kétamine, un dérivé de la PCP, induisent chez des volontaires sains des symptômes de type productif (altération des perceptions, illusions et parfois hallucinations auditives) mais également des symptômes négatifs (difficultés de concentration, épuisement affectif) et des signes de désorganisation de la pensée (désorganisation conceptuelle, relâchement des associations). La capacité de la PCP, ou de ses dérivés, à induire à elle seule et en « aigu » des symptômes négatifs et positifs est tout à fait singulière. Habituellement, les hallucinogènes n'induisent de symptômes négatifs que lors d'une utilisation prolongée ou lors du sevrage. Ainsi ce modèle reproduit la situation clinique la plus fréquente, bien qu'apparemment paradoxale, de la coexistence de symptômes délirants et déficitaires chez un même patient schizophrène.

III-4-Dysfonctionnement glutamatergique et psychose

localisés sur les neurones striataux libérant d'autres médiateurs, qui influent à leur tour sur la libération de glutamate par les fibres cortico-corticales. Ainsi, le glutamate et la dopamine sont sous un contrôle réciproque direct (contrôle présynaptique) et interagissent au niveau de leur cible en régulant l'activité des neurones striataux à l'origine des voies de projection vers les structures d'aval. Cette interaction se traduit au niveau fonctionnel par un antagonisme : le glutamate, par son action sur les récepteurs NMDA et la dopamine on un effet opposé sur le comportement. (8)

La biologie moléculaire a aujourd'hui considérablement complexifié le paysage de la pharmacologie glutamatergique. La mise en évidence de ces distinctions, l'étude précise des mécanismes de régulation des différents types de récepteurs et de leur répartition au sein du SNC est importante pour déterminer le rôle précis de telle ou telle forme de récepteur dans les propriétés fonctionnelles attribuées aux systèmes glutamatergiques et leurs éventuels dysfonctionnements. La réséda l'espoir d'un action thérapeutique plus spécifique, particulièrement importante lorsqu'on souhaite moduler le fonctionnement d'un système de neurotransmetteurs aussi ubiquitaire que le glutamate.

Même si les arguments en faveur d'un hypofonctionnement glutamatergique chez les schizophrènes restent peu nombreux pour l'instant, le modèle des psychoses induites par la phéncyclidine reste un support intéressant nous invitant à envisager différemment l'implication de structures sous-corticales dans la symptomatologie psychotique. De plus, leur transposition chez l'animal offre des modèles intéressants permettant d'évaluer l'action des neuroleptiques, y compris sur des aspects plus « déficitaire ».

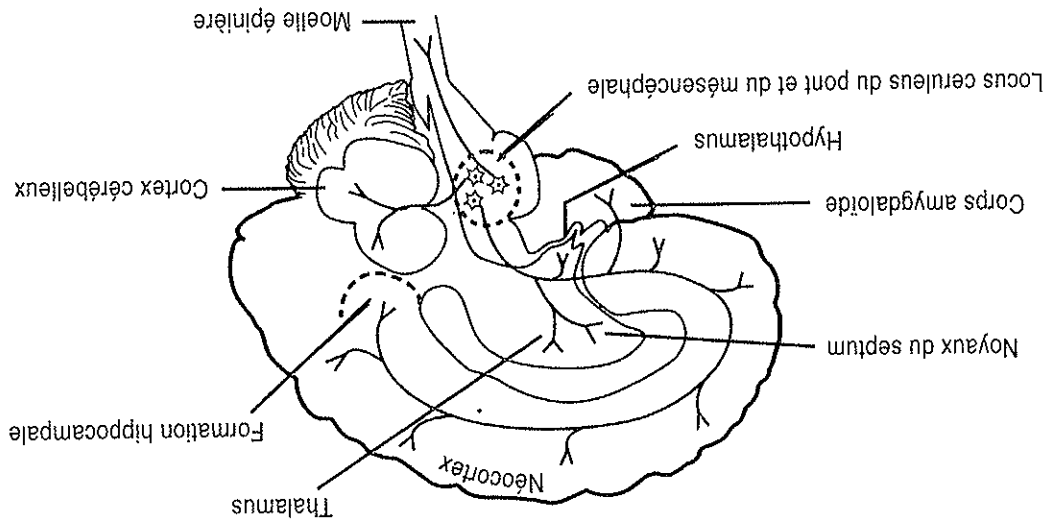
Les interactions entre glutamate et dopamine sont au centre de l'interprétation des effets psychotomimétiques de la phéncyclidine et de l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie. Il est intéressant de remarquer l'efficacité (même si elle est incomplète) des neuroleptiques, et plus particulièrement des neuroleptiques atypiques sur les effets comportementaux induits chez l'animal par des antagonistes NMDA.

III-5-Conclusion

Pourtant ces explications restent théoriques. En effet, certains résultats plaident en faveur d'une anomalie dans le fonctionnement des ganglions de la base chez les schizophrènes (diminution du volume du pallidum interne, diminution du métabolisme du pallidum interne chez des schizophrènes jamais traités), la démonstration d'un dysfonctionnement glutamatergique chez les schizophrènes n'est pas faite. Les dosages sanguins, dans le LCR ou sur des cerveaux post-mortem, d'acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate...) ont donné lieu à des publications contradictoires.

L'antagonisme des récepteurs D2 par les neuroleptiques désinhibe la voie indirecte, ce qui expliquerait l'efficacité des neuroleptiques sur les symptômes positifs et leur moindre efficacité sur les symptômes négatifs.

Figure n° 9 : distribution des neurones contenant de la noradrénaline avec leurs projections.



La noradrénaline est impliquée dans des fonctions cérébrales aussi variées que l'agressivité, le stress, le comportement moteur, l'éveil, la récompense, la mémoire, le cycle veille-sommeil ou la régulation neuro-hormonale. Sans remettre en question l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, l'implication des systèmes noradrénergiques dans la schizophrénie a été proposée dès le début des années 70. En particulier, une hyperactivité noradrénergique était suggérée à l'origine de certains symptômes tels que l'agitation, l'hyperactivité, la labilité affective et comportementale, l'anxiété et les troubles du sommeil. A ce jour, les arguments en faveur d'une participation noradrénergique dans la schizophrénie sont d'ordre biologique, pharmacologique et expérimental (9).

(Exemple de la schizophrénie)

IV-SYSTEMES NORADRENERGIQUES

En guise de démonstration rappelons-nous que le « syndrome du restaurant chinois » (après un assaisonnement un peu trop généreux en sauces particulièrement concentrées en glutamate) induit essentiellement des céphalées, voire des convulsions, et non une amélioration des symptômes psychotiques. Il ne s'agit donc pas de changer tout de suite les habitudes alimentaires des patients.

IV-1-Rappel sur les systèmes noradrénergiques

La noradrénaline (NA) est le produit du métabolisme de la dopamine par la dopamine- β -hydroxylase. Elle est présente dans le système nerveux périphérique (ganglions sympathiques, médullo-surrénale) et dans le système nerveux central.

La NA périphérique ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, celle-ci protège le système nerveux central des variations brutales de catécholamines. La NA est dégradée par un système enzymatique (mono-amine-oxydase, catéchol-0-méthyl-transférase). Les métabolites principaux sont l'acide vanilmandélique (VMA), l'acide 3-4-dihydroxymandélique (DOMA), le dihydroxyphénylglucol (DHPG), le 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglucol (MHPG).

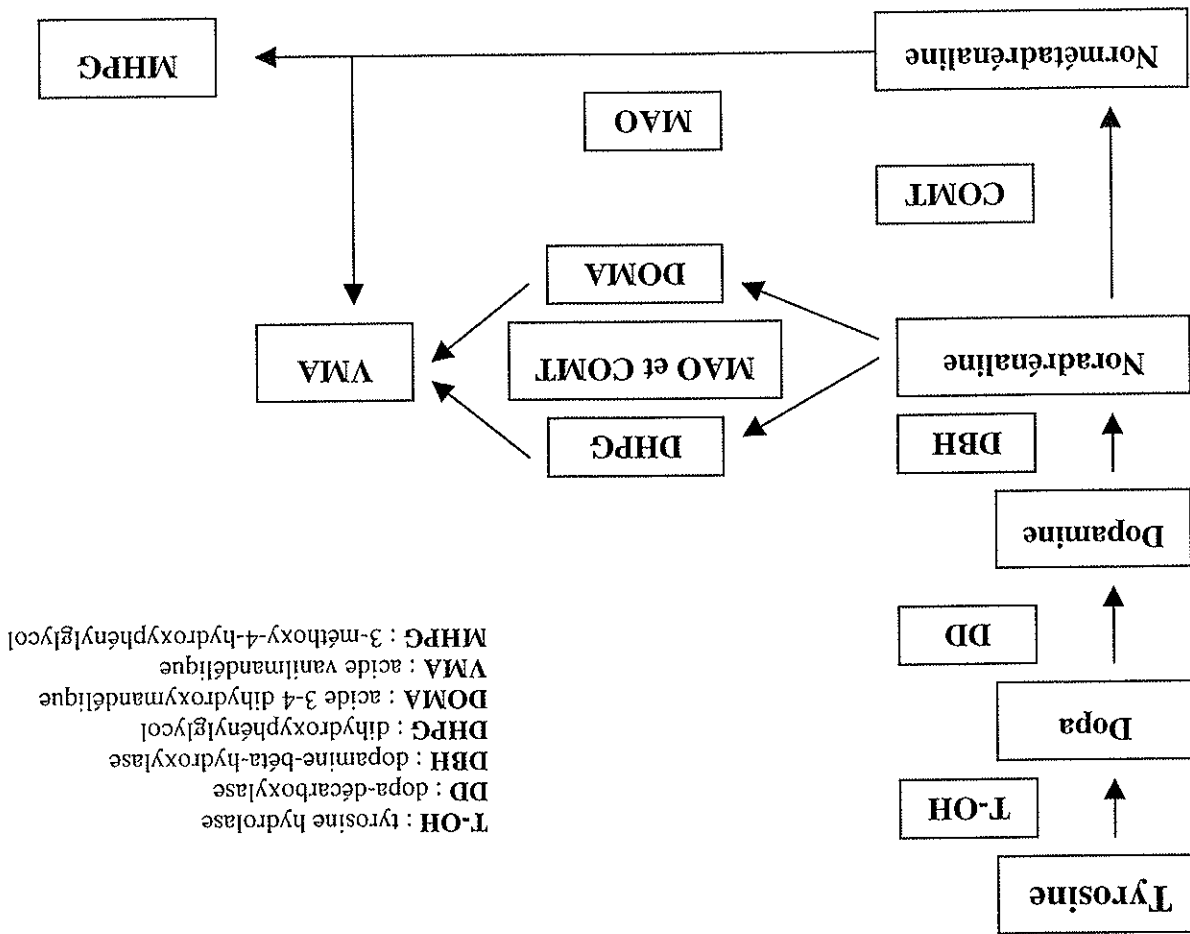


Figure n° 10 : Voie de biotransformation de la noradrénaline

Ces métabolites sont utilisés comme indice du métabolisme et du taux de renouvellement de la noradrénaline. Cependant, les taux sanguins ou urinaires reflètent essentiellement le métabolisme périphérique de la noradrénaline.

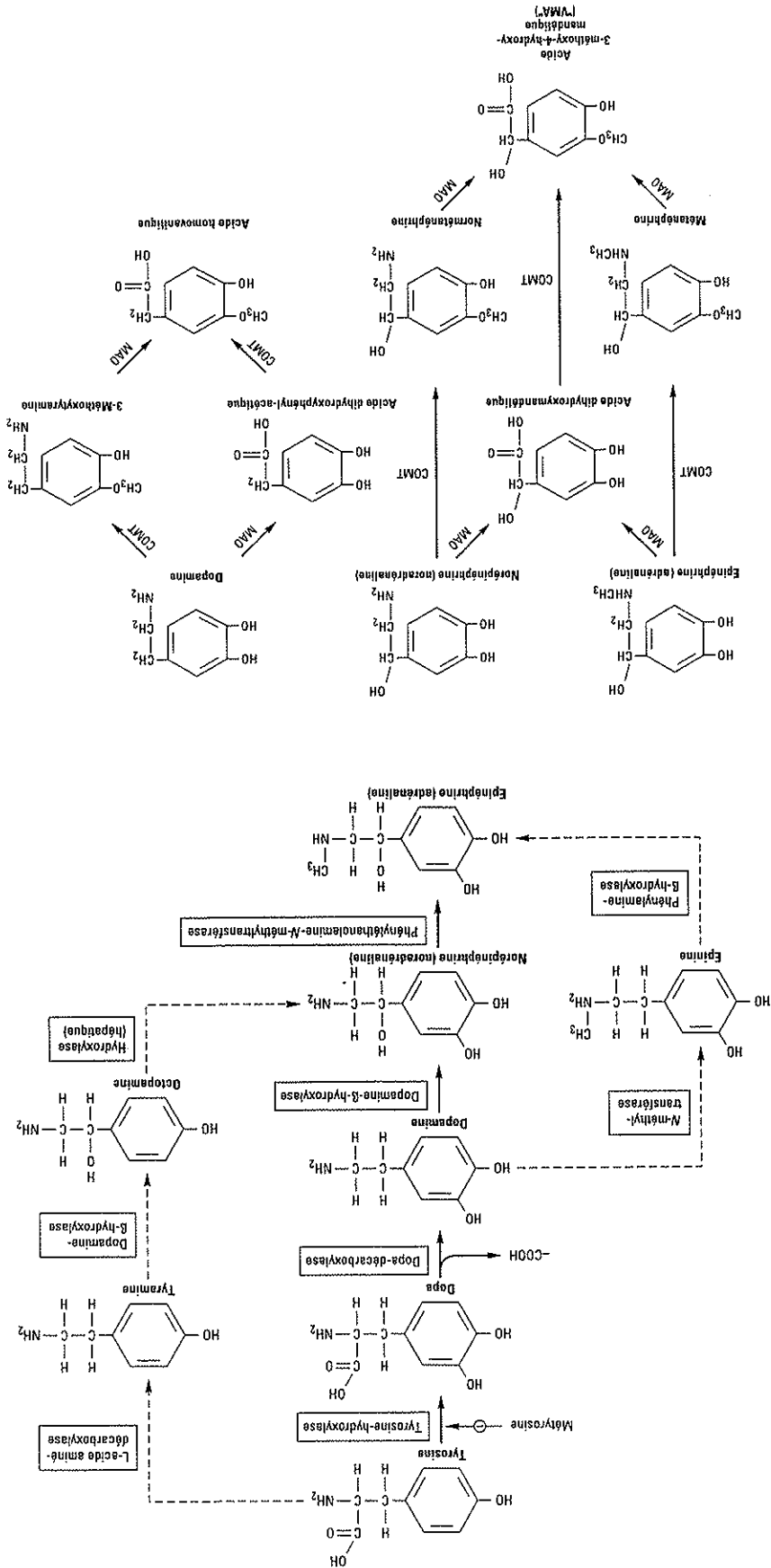
Dans le système nerveux central, les neurones noradrénériques sont concentrés au niveau du tronc cérébral dans deux régions principales, le pont (locus coeruleus et subcoeruleus) et le bulbe (noyaux réticulaires latéraux et noyau du tractus solitaire). Les projections du locus coeruleus sont les plus diffusées et se répartissent à l'ensemble du cortex, à l'hippocampe, à l'amygdale, aux noyaux du septum, à l'hypothalamus et à la moelle épinière. Les neurones noradrénériques du locus coeruleus sont activés par des signaux sensoriels variés, mais qui ont comme caractéristique commune une modification soudaine de l'environnement extérieur. Les projections noradrénériques amplifient au niveau cortical le signal périphérique qui a suscité la stimulation adrénergique (ce signal est également transmis au cortex par des afférences glutamatergiques).

Plusieurs types de récepteurs adrénergiques sont identifiés, sur la base de leurs propriétés physiologiques et pharmacologiques : récepteurs alpha-1 et 2, récepteurs bêta-1, 2 et plus récemment bêta-3. (9)

La répartition des récepteurs noradrénériques ne concorde pas toujours avec la répartition du neuromédiateur : il existe par exemple des récepteurs bêta dans le striatum, structure qui est dépourvue d'innervation noradrénérique.

Très schématiquement, les récepteurs alpha-1 sont post-synaptiques tandis que les récepteurs alpha-2 sont pré et post-synaptiques. La stimulation des récepteurs alpha-2 presynaptiques par un agoniste induit une diminution de la libération de noradrénaline. Les récepteurs bêta-1 sont localisés sur les neurones tandis que les récepteurs bêta-2 seraient préférentiellement localisés sur les cellules gliales.

Figure n° 11 : Biosynthèse des catécholamines.



IV-2-Noradrénaline et schizophrénie : arguments biologiques

Depuis longtemps, des indices biologiques sont recherchés dans la schizophrénie, dans le but d'individualiser des sous groupes cliniques ou encore de prévoir une réponse thérapeutique.

Des données biologiques réunies dans la schizophrénie font suggérer une élévation de l'activité noradrénergique. Des travaux post-mortem rapportent une élévation des taux de NA cérébrale chez les schizophrènes. Les formes paranoïdes de la schizophrénie se caractériseraient par des taux de NA plus élevés dans les aires limbiques et par des taux de MHPG plus élevés dans le noyau accumbens. (9)

Plusieurs travaux retrouvent des taux élevés de NA dans le liquide céphalorachidien de patients schizophrènes non traités, plus particulièrement dans les formes cliniques de type paranoïde. Cependant, les taux plasmatiques élevés de NA ne sont pas corrélés avec les taux de NA mesurés dans le liquide céphalorachidien. Pour certains, des taux de MHPG plasmatiques élevés prédiraient une réponse rapide au traitement. Pour d'autres, c'est un taux élevé d'HVA plasmatique (métabolite commun à la noradrénaline et à la dopamine) qui prédirait une réponse favorable aux traitements neuroleptiques.

Enfin, les variations plasmatiques de la NA ou de ses métabolites doivent être considérées avec réserve, car c'est le métabolisme périphérique de la noradrénaline qui est avant tout exploré. Des outils pharmacologiques comme la débrisoquine, inhibiteur de la monoamine oxydase périphérique affectant uniquement le métabolisme noradrénergique en jeu dans la schizophrénie. L'activité des enzymes du métabolisme noradrénergique, la mono-amine-oxydase et la tyrosine-hydroxylase, ne semble pas modifiée dans la schizophrénie. L'activité de la dopamine-béta-hydroxylase n'est pas corrélée avec la sévérité de la maladie. D'un point de vue génétique, il n'a pas été retrouvé de lien entre la schizophrénie et un polymorphisme du gène de la dopamine-béta-hydroxylase, ni entre la schizophrénie et le gène du transporteur de la NA (9).

Les transmissions noradrénergiques modulent les fonctions dopaminergiques à plusieurs niveaux. Elles affectent l'expression du récepteur dopaminergique D1. Chez le rat, la libération noradrénergique des neurones du locus coeruleus augmente la décharge des neurones dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux. Au niveau comportemental, les transmissions alpha-1 et alpha-2 modulent différemment la réponse du rongeur à des agonistes dopaminergiques. Chez l'homme, des lésions du cortex préfrontal peuvent induire des comportements de type déficitaire, et les symptômes négatifs de la schizophrénie pourraient être liés à une hypoactivité dopaminergique mésocorticale. Les données biochimiques et comportementales obtenues chez les rongeurs suggèrent que l'absence de stimulation adrénergique facilite la transmission dopaminergique corticale médée par les récepteurs D1.

expérimentaux

IV-4-Interactions dopamine/noradrénaline : arguments

Les neuroleptiques sont notamment des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, mais ils bloquent également les récepteurs noradrénergiques. L'effet adrénolytique est responsable des effets indésirables tels que l'hypotension ou la sédation. Il n'est pas établi chez l'homme de corrélation entre l'efficacité des neuroleptiques et leur affinité de liaison pour les récepteurs alpha-adrénergiques, mais certains suggèrent que l'effet alpha-bloquant pourrait renforcer l'efficacité thérapeutique des neuroleptiques.

Les neuroleptiques sont notamment des antagonistes des récepteurs dopaminergiques sur la dépression associée à la schizophrénie. Le blocage des récepteurs alpha-2-présynaptiques pourrait, du moins en théorie, être efficace pour améliorer les symptômes dépressifs mais aussi les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les antidépresseurs tricycliques n'ont certes pas d'activité spécifiquement noradrénergique, mais ils limitent, entre autre, la recapture de la noradrénaline par les terminaisons neuronales. A l'inverse, des syndromes dépressifs surviennent avec des traitements qui limitent la transmission noradrénergique tels que la clonidine (agoniste alpha-2-présynaptique) ou le propranolol (bêta-bloquant). Aussi, des traitements ayant pour cible le blocage des récepteurs alpha-2-présynaptiques pourraient, du moins en théorie, être efficaces sur la dépression associée à la schizophrénie.

IV-3-Noradrénaline et schizophrénie : arguments pharmacologiques

Cette modulation noradrénergique passerait par des récepteurs alpha-1 adrénergiques. D'autre part, il semble que la transmission noradrénergique corticale module aussi la transmission dopaminergique sous-corticale. Ainsi, l'instillation corticale de prazosine (antagoniste alpha-1) bloque l'effet comportemental d'injections d'amphétamine dans le noyau accumbens, une structure dopaminergique sous corticale.

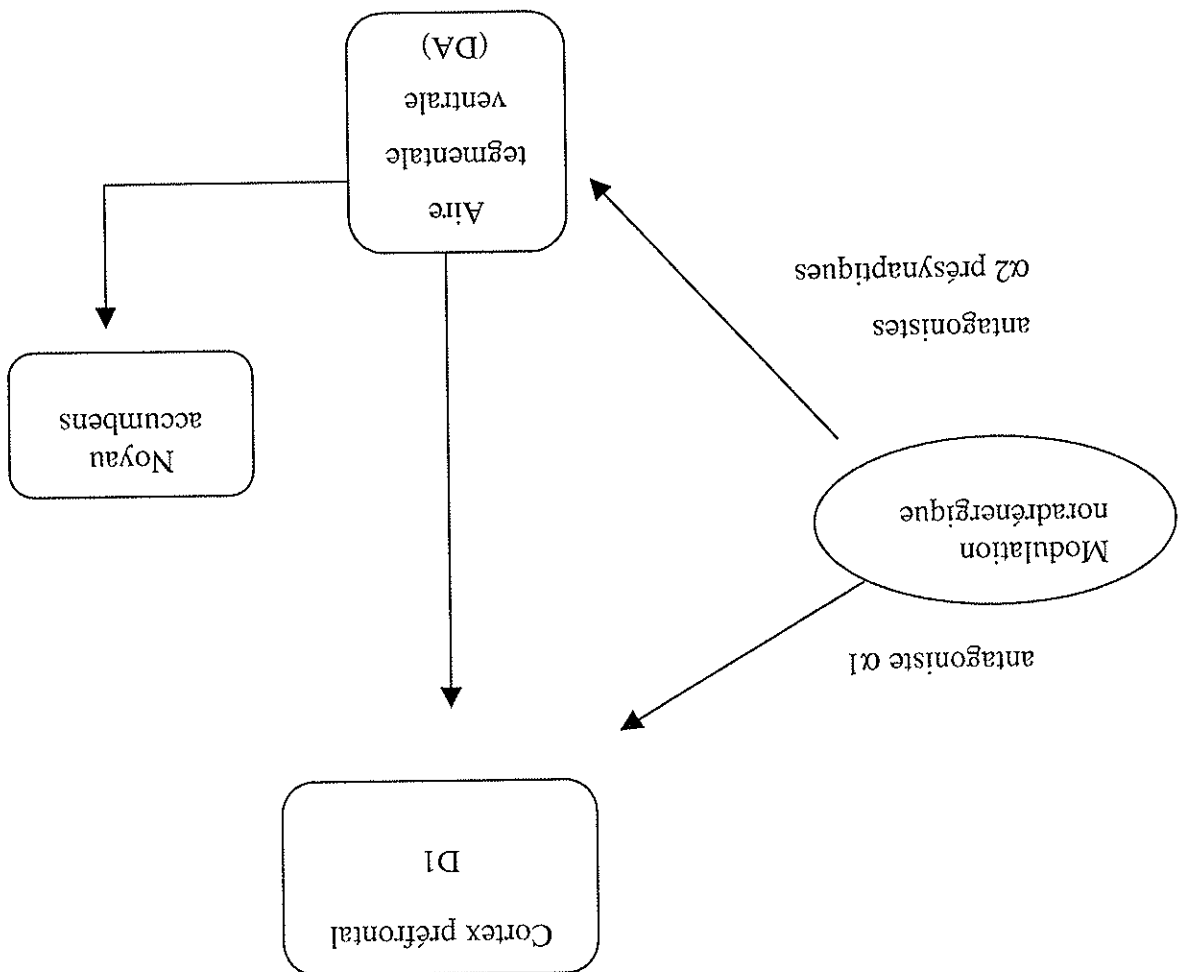
D'un point de vue pharmacologique et thérapeutique, on peut avancer les hypothèses suivantes : les agents noradrénergiques pourraient intervenir à deux niveaux pour moduler la transmission dopaminergique. A un niveau cortical, le blocage des voies noradrénergiques (par des antagonistes alpha-1 en alpha-2 post-synaptiques, ou encore des agonistes alpha-2 présynaptiques) permettrait d'augmenter la transmission mésocorticale dopaminergique, et de limiter la transmission dopaminergique sous corticale. A un niveau sous-cortical, les agents antagonistes alpha-2 présynaptiques augmenteraient la décharge des neurones dopaminergiques ; la transmission dopaminergique mésocorticale serait alors rétablie, avec pour conséquence un effet thérapeutique sur les signes déficitaires de la schizophrénie. Le problème est qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de molécule noradrénergique dont l'action soit sélective sur une région cérébrale donnée, corticale ou sous-corticale.

Peut-être faut-il aussi rechercher des modulations potentielles, non seulement à un niveau locorégional mais aussi à l'échelle cellulaire.

Les récepteurs dopaminergique D2 et adrénergiques alpha-2 possèdent la même protéine G inhibitrice. L'effet d'inhibition de l'adénylate cyclase est le même pour les deux récepteurs. Le blocage alpha-2 pourrait donc moduler la transmission dopaminergique par un effet intraneuronale pendant la transduction du signal.

Enfin, des arguments noradrénergiques pourraient théoriquement agir directement sur des symptômes associés à la schizophrénie comme l'anxiété ou la dépression. Les interactions observées entre systèmes noradrénergiques et dopaminergiques suggèrent une possibilité de traitement des signes produits ou des signes négatifs de la schizophrénie par des agents noradrénergiques. Mais il faut bien admettre qu'à ce jour, la démonstration clinique reste pauvre...

Figure n° 12 : Modulation noradrénergique potentielle de voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique.



V-AUTRES NEUROMÉDIATEURS IMPLIQUÉS DANS LES

PSYCHOSES.

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux.

Le GABA est aussi un acide aminé et il agit essentiellement sur les récepteurs GABA_A.

et GABA_B. Les récepteurs GABA_A sont les plus communs, ils sont présents dans 40 % des

neurones corticaux. Le GABA_A est un canal ionique au Cl⁻ activé par un récepteur, alors que

les GABA_B sont couplés à des protéines G.

Les benzodiazépines et la plupart des anticonvulsivants exercent leurs effets sur les

récepteurs au GABA qui pourraient être impliqués dans les maladies psychotiques (10).

Certains auteurs rapportent une diminution du taux d'histamine chez certains patients

schizophrènes. Les récepteurs H3 pourrait être utilisés pour stimuler la libération d'histamine

dans des affections où celle-ci apparaît déficitaire, comme dans la schizophrénie (11).

La substance P est un neurotransmetteur principal dans la plupart des neurones

sensitifs afférents et est présente dans le tractus nigrostrié. Elle est associée à l'acétylcholine et

à la 5-HT et est impliquée dans les psychoses thymiques.

La cholécystokinine (CCK) coexiste dans les neurones avec la dopamine et le GABA.

Elle agit sur deux sous-types de récepteurs : CCK-A et CCK-B.

Les mécanismes du signal de transduction du récepteur B ne sont pas encore connus ;

quant au type A, il agit, par l'intermédiaire d'un effet sur les phospholipides membranaires.

D'après certaines études la cholécystokinine pourrait avoir un rôle dans la schizophrénie.

La neurotensine coexiste dans les neurones avec la noradrénaline et la dopamine. Elle

agit sur des récepteurs à haute affinité, couplés à une protéine G, présents dans les aires riches

en dopamine et dans le cortex entorhinal impliqué dans la schizophrénie. (10)

Figure n° 14 : Substances neurotransmetrices au niveau central.

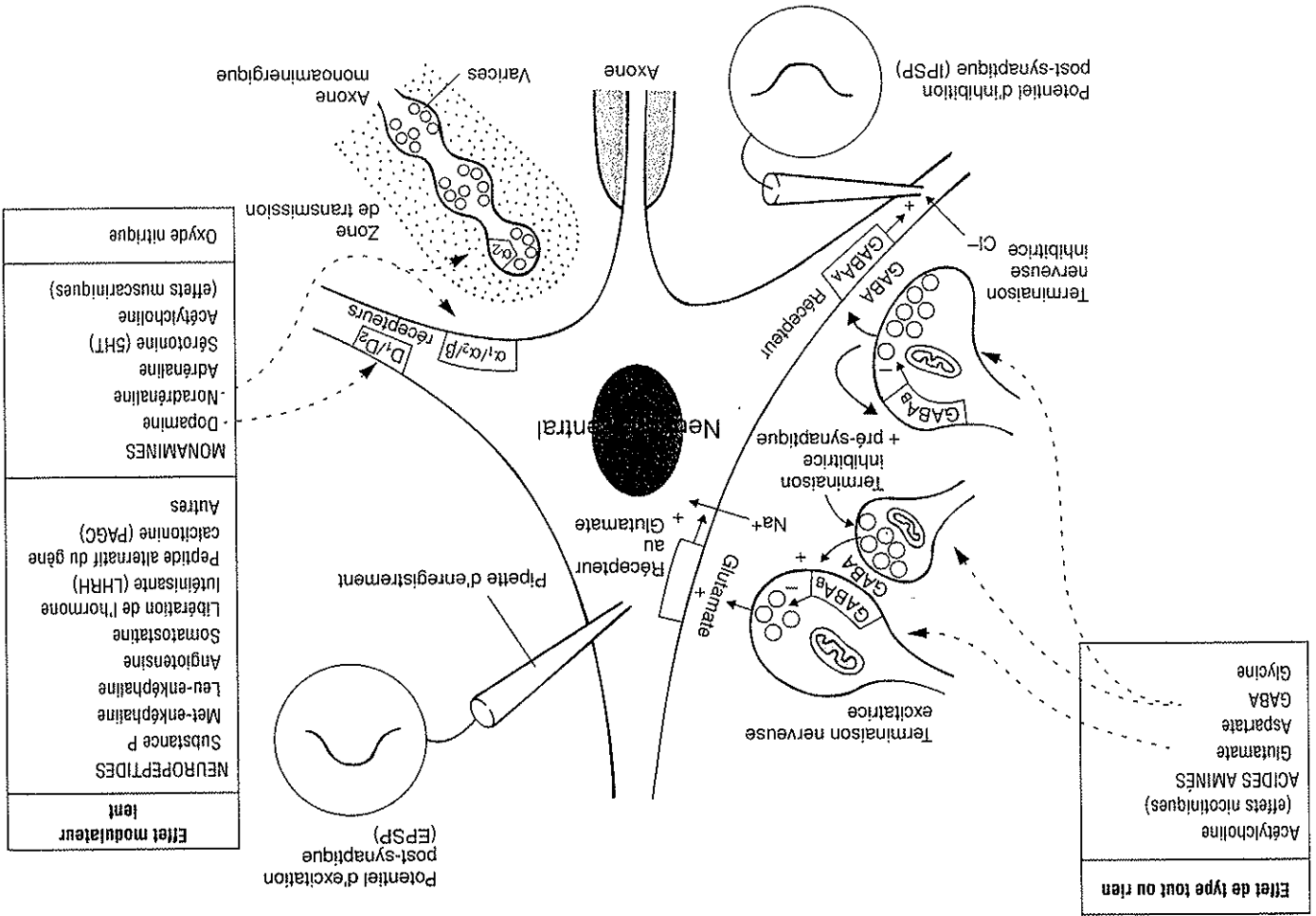
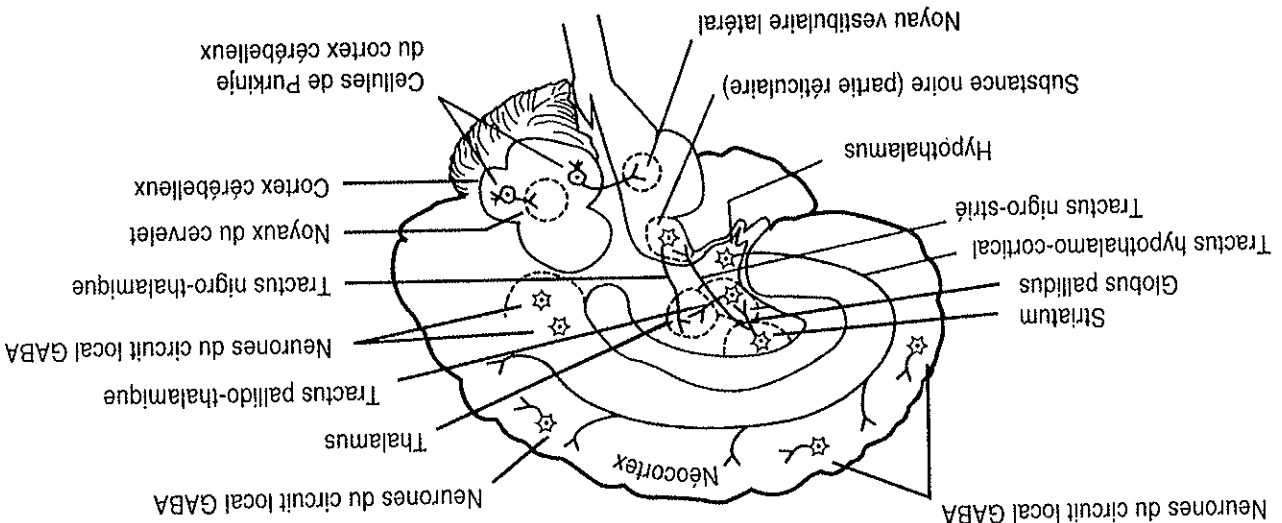


Figure n° 13 : Distribution des neurones contenant de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) avec leurs projections.



**CHAPITRE III : SEMEIOLOGIE
PSYCHIATRIQUE DES PSYCHOSES**



Atelier de créativité
au centre hospitalier
Les Murets.
Dessins réalisés
par des patients
schizophrènes



Les psychoses sont des maladies qui se caractérisent par une rupture avec la réalité du monde extérieur sans que le sujet ait conscience de la morbidité du trouble.

La plupart du temps, on note la présence de symptômes évocateurs :

- délires.
- angoisses psychotiques douloureusement vécues par le patient.
- hallucinations.
- troubles du comportement.
- troubles de l'adaptation sociale.

Classiquement on différencie : (10)

- Les psychoses aiguës parmi lesquelles :
 - la bouffée délirante aiguë,
 - les symptômes psychotiques des troubles affectifs,
 - les psychoses induites par les produits toxiques, par des facteurs infectieux ou métaboliques,
 - la psychose puerpérale.

→ Les psychoses chroniques qui comprennent :

- les délires chroniques non dissociatifs :
 - o délires paranoïaques
 - o psychoses hallucinatoires chroniques
 - o paraphrénies.
- les schizophrénies qui restent les affections chroniques les plus invalidantes.

I-1-La bouffée délirante aiguë

The Moon-Woman cuts
the Circle, vers 1943, Jackson
POLLOCK (1912-1956), Paris,
musée national d'Art moderne,
Centre Georges Pompidou,
h/1, 109,5 x 104.

N

é en 1912 à Cody,
dans le Wyoming,
Jackson Pollock est
un homme de l'Ouest; il y
passera son enfance et y fera
de nombreux séjours, avant
de se fixer définitivement
à New York. Au terme d'un
difficile et chaotique parcours
d'assimilation de l'expérience
européenne de la peinture,
la personnalité originale du
plus grand peintre américain
— un des artistes maîtres
du XX^e siècle — explosa.
Cette toile fut présentée avec
treize autres le 27 novembre
1943 au musée-galerie Art of
this Century, pour la première
exposition du peintre. Une toile
flamboyante dont Maude Riley
dira dans Fifty-Sevenh Street
in Review : « Moon-Woman



donne libre cours au symbolisme,
à la forme et à l'explication
car c'est sa propre légende créée
de toutes pièces. On perçoit
de Miró : tournolements et
tourbillonnements. Mais, pour
reprandre les mots de
M. Sweeney, "les jeunes peintres
américains ont trop tendance
à se soucier de l'opinion
d'autrui". En voici un qui ne
souffre pas que le plat refroidisse
pendant le service... »

Les bouffées délirantes aiguës sont souvent décrites comme « un coup de tonnerre dans un ciel serein » : le délire polymorphe chez un adolescent ou chez un adulte jeune émerge brutalement. Il prend un caractère protéiforme, incohérent, associant des hallucinations psychosensorielles très riches, des illusions, des intuitions et des interprétations délirantes. Cette œuvre de Pollock peut évoquer à la fois les hallucinations visuelles polymorphes, les illusions perceptives et l'altération de la conscience du monde extérieur. Parfois, un onirisme rapproche cette expérience psychotique du rêve éveillé.

Figure n° 15 : Bouffée délirante aiguë.

Les thèmes du délire sont également polymorphes et variables d'un instant à l'autre, exprimant tantôt une expérience de toute puissance ou de grandeur dans une ambiance d'élévation : mission exaltante, filiation divine, dons de divination ou de capacité magique, certitude d'être protégé par des puissances ou adulte de tous. Tantôt il s'agit d'expériences

Le délire est caractérisé par le polymorphisme de ses thèmes et de ses mécanismes, par son absence d'organisation et par l'intensité avec laquelle il s'impose à la conscience du sujet. Tous les mécanismes peuvent s'observer, s'associant ou se succédant rapidement : illusions perceptives, intuitions brutales, interprétations et surtout hallucinations. Les hallucinations idéoverbales sont les plus fréquentes, de même que les phénomènes appartenant à l'automatisme mental (vol de la pensée, commentaire et parasitage des actes et de la pensée, syndrome d'influence), mais on observe aussi des hallucinations visuelles et cénesthésiques.

Le début est toujours brutal. S'il est souvent précédé d'une phase de quelques jours, voire une semaine, pendant laquelle le sujet s'est senti inquiet, vaguement menacé ou au contraire euphorique et excessivement sûr de lui, l'état délirant proprement dit s'installe d'emblée, en quelques heures, constituant une rupture brutale de l'état émotionnel, de l'expérience vécue et des comportements habituels du patient.

a) La forme typique

I-1-1-Clinique (12)

Cette BDA survient dans la très grande majorité des cas chez l'adulte jeune souvent une jeune femme, entre 20 et 30 ans. Il n'y a jamais de troubles de la conscience.

Le délire est riche, instable et polymorphe avec altération des perceptions, intuitions soudaines, distorsion du jugement et débordement imaginaire.

C'est un état psychotique d'apparition brutale et transitoire, susceptible de récurrences et évoluant parfois vers la chronicité.

La bouffée délirante aiguë (BDA) est une entité nosographique traditionnelle de la psychiatrie française, non reconnue dans la nosologie anglo-saxonne. Cette notion de BDA a été conçue par Magnan à partir de 1882. On a par la suite utilisé le terme de "bouffée délirante polymorphe" du fait de la richesse délirante. La Classification Internationale des Maladies la dénomme "trouble psychotique aigu". (11)

De nombreuses formes cliniques ont pu être décrites, selon la prédominance d'un aspect ou d'un autre de la symptomatologie. A côté de la forme typique vue ci-dessus, paranoïde et polymorphe, certaines bouffées délirantes systématisées évoluant sur un mode aigu et transitoire, psychose imaginative aiguë, psychose hallucinatoire aiguë, délire d'interprétation ou paranoïa aiguë.

D'autres formes, par l'intensité du trouble de l'humeur, réalise un tableau proche d'une manie ou d'une mélancolie délirante. Parfois enfin, prédominent les troubles de la conscience ou les manifestations de dépersonnalisation.

b) La forme clinique

catasrophiques et angoissantes d'agression et de persécution, de menace, d'influence ou de possession. Ces thèmes ne sont pas organisés, ni constants, ils se succèdent et s'entremêlent sans constituer une fiction cohérente.

La façon dont est vécue l'expérience délirante est également particulière par son caractère immédiat, s'imposant de façon très intense à la conscience du sujet, avec une conviction qui est totale dans l'instant, même si elle fluctue avec les thèmes et les moments du délire.

Si la conscience et la vigilance ne sont pas profondément perturbées comme dans les états de confusion mentale (l'orientation dans le temps et dans l'espace est correcte, le contact avec la réalité extérieure est maintenu sans obubilation ni perplexité), la conscience de soi et de l'environnement n'en est pas moins profondément modifiée par la prégnance de l'expérience délirante. La perception de soi même est bouleversée par une sensation intense de bizarrerie, d'insolite. Le sujet perd alors le sentiment de familiarité avec son corps, son passé, ses références habituelles (expérience de dépersonnalisation psychotique).

De même la perception de la réalité extérieure, sans être annulée, est modifiée aussi bien par les distorsions perceptives que par les bouleversements émotionnels, les fluctuations de la conscience du temps ou l'accélération et la désorganisation des processus idéiques que subit le sujet. L'humeur est en général profondément modifiée, tantôt dans le sens de l'angoisse, d'un sentiment de catastrophe ou d'une tristesse intense, tantôt dans le sens de l'euphorie, de l'élation ou du triomphe. Ces affects peuvent varier très rapidement, d'un moment à l'autre, mais toujours dans un contexte d'exaltation émotionnelle.

1-1-2-Diagnostic

Le principal problème diagnostique que pose un épisode délirant aigu est en fait lié à son devenir : s'agit-il d'une bouffée aiguë, destinée à évoluer rapidement vers le retour à l'état antérieur, ou est-ce un accès aigu inaugurant ou ponctuant l'évolution d'une schizophrénie chronique ?

Il existe toutefois peu d'éléments cliniques dans l'immédiat susceptibles d'étayer cette hypothèse diagnostique, hormis peut être l'importance du retrait affectif et les données de l'anamnèse personnelle et familiale.

Une bouffée délirante peut également représenter une forme particulière d'épisode mania-co-dépressif et particulièrement de manie délirante. Ici encore le diagnostic est basé sur l'anamnèse et surtout l'évolution, plus que sur la symptomatologie de l'état aigu.

Enfin, avant d'affirmer la nature fonctionnelle d'une bouffée délirante, il importe d'avoir éliminé les principales causes de psychoses aiguës d'origine organique.

Si dans la plupart des cas, celles-ci s'expriment plutôt par un état confusionnel (confuso-onirique) bien différent d'une bouffée délirante, cette dernière éventualité n'est pas exceptionnelle dans la pathologie infectieuse ou traumatique. Les psychoses intercurrentes des épileptiques peuvent également emprunter cette forme, de même que les psychoses puerpérales. Et bon nombre de toxiques peuvent réaliser des bouffées délirantes typiques, au premier rang desquelles viennent celles qui sont dues aux amphétamines et au LSD. (12)

Le problème diagnostique posé par l'hystérie est plus difficile, non pas tant pour les états crépusculaires brefs et les états seconds que pour les psychoses hystériques. On a décrit sous ce terme des états délirants aigus oniroïdes vécus dans un état de conscience crépusculaire, où le patient plus "distrait" que confus est envahi de représentations imaginaires au caractère souvent scénique, généralement peu hallucinatoires et sans automatisme mental. Le délire à thème érotique ou mystique semble être vécu avec une certaine complaisance, la relation à autrui est généralement érotisée et ludique. Ces épisodes surviennent sur des personnalités hystériques sans névrose de conversion, typiquement immatures et narcissiques .

Le problème que posent ces psychoses hystériques aiguës est d'autant d'ordre nosologique que diagnostique. Leur caractère généralement réactionnel à une situation mettant en cause la cohérence du moi et du "personnage" du malade, ainsi que la notion de

De nombreuses études sur les "événements vitaux" ont montré que ceux-ci jouaient un certain rôle dans la ponctuation du cours évolutif de certaines schizophrénies. De fait, le nettement plus élevée que lors des épisodes schizophréniques aigus.

En pratique, il apparaît que bon nombre de bouffées délirantes surviennent sans cause évidente, et surtout l'importance des événements et des situations favorisantes ne semble pas à un stress émotionnel, à un choc affectif ou à une situation de frustration majeure.

Classiquement, les bouffées délirantes sont considérées comme souvent réactionnelles facteurs déclenchants est discuté.

* Les événements déclenchants jouent un rôle très variable. Mis à part les facteurs organiques (infectieux, traumatiques et surtout toxiques) et certaines situations de stress somatique bien précises (psychoses aiguës puerpérales ou post opératoires), le rôle des

considérées comme non schizophréniques. fait que ces études concernent aussi bien les schizophrénies aiguës que les bouffées délirantes les personnalités schizoïdes paraissent fréquemment concernées : cela est probablement lié au En revanche, dans les études portant sur les psychoses délirantes aiguës au sens large,

déficientes est une notion classique. le déséquilibre psychopatique. De même la vulnérabilité des personnes mentalement névrotiques, hystériques ou passives dépendantes, au cours des névroses de caractère et dans délirantes semblent survenir avec une fréquence particulière chez des personnalités conceptions actuelles mais elle recouvre des données disparates. Dans ces cas, les bouffées Cette notion de prédisposition inscrite dans la personnalité du sujet persiste dans les par Magnan et Legrain (1895), qui l'isolaient des autres "délires polymorphes des dégénérés".

* La notion de terrain est présente dès la première description de la bouffée délirante

- celle d'événement ou de conditions déclenchantes.
- celle de terrain prédisposé,

étologiques d'intérêt inégal :

Les conceptions habituelles des bouffées délirantes comportent deux dimensions

I-1-3-Facteurs étiologiques (12)

personnalité prédisposante, ne sont pas incompatibles avec le cadre classique de la bouffée délirante.

intermittent avec, chaque fois, une "restitutio ad integrum" de la personnalité. De

2) Une deuxième éventualité est la répétition des épisodes aigus sur un mode toujours

favorable, évaluée de façon différente selon les études, serait de 25 % à 40 %.

antérieure avec toutes ses potentialités. La fréquence de cette évolution très

résolutive, elle guérit sans laisser de séquelle et le sujet retrouve sa personnalité

1) La bouffée délirante peut rester un épisode unique dans la vie du sujet. Rapidement

A long terme, plusieurs éventualités évolutives peuvent être rencontrées :

b) Evolution à long terme

de déficit, doit être redoutée.

schizophrénie paranoïde, et l'évolution vers la chronicité, ou du moins vers un certain degré

bouffée délirante : il s'agit presque toujours d'un épisode psychotique aigu inaugural d'une

polymorphe qu'il soit, qui dure au delà de quelques semaines ne devrait pas être qualifié de

craindre une évolution schizophrénique chronique. Un épisode délirant aigu, aussi brutal et

l'humeur plus ou moins intense. En l'absence de cette guérison à court terme, on devra

Souvent, on observe au décours de l'épisode aigu une fluctuation dépressive de

délire qu'il critique rapidement, et dont il garde un assez clair souvenir.

la guérison. Celle-ci peut être brutale ou progressive, le malade "émergant" peu à peu du

A court terme, elle évolue en quelques jours, en quelques semaines au maximum, vers

"sans conséquence sinon sans lendemain".

L'aphorisme de Magnan a l'avantage de bien définir ce qu'est la bouffée délirante :

a) Evolution de l'épisode aigu

I-1-4-Evolution (13)

changements sociaux et culturels rapides.

culturel et social, soit collectifs comme l'acculturation, le sous-développement, les

délirantes à des facteurs situationnels, soit individuels comme la transplantation, l'isolement

Enfin, certains auteurs reconnaissent un rôle favorisant de l'écllosion des bouffées

prédiction d'un meilleur pronostic.

caractère réactionnel des épisodes schizophréniques aigus fait partie des éléments de

| | |
|--|---|
| Bon pronostic | |
| Début brutal : existence de facteurs précipitants (facteur déclenchant précis : insidieuses. environnement ou psychologiques). | Absence de personnalité prémorbidement schizoïde. |
| | Brièveté de l'accès. Participation dysrhythmique. Polymorphisme des thèmes et des mécanismes. |
| | Symptomatologie schizophrénique dominante : - délire moins riche, plus paranoïde ; - syndrome dissociatif important ; - absence de troubles de l'humeur ; - thème de persécution, hypococondriaque ; - angoisse de morcellement. |
| Début subaigu précédé de manifestations | |
| | Personnalité prémorbidement schizoïde. |
| | Sensibilité au traitement. |
| | persistance du délire. |
| | Critique imparfaite du délire. |
| Mauvais pronostic | Hérédité maniaque-dépressive. |

Tableau n° 6 : Eléments du pronostic.

Le pronostic d'une psychose délirante aiguë est presque impossible à déterminer pendant l'épisode lui-même. Cependant, il importe d'en rechercher les éléments, qui pourront se révéler intéressants pour orienter les choix thérapeutiques ultérieurs.

c) Les éléments du pronostic (13)

telles évolutions discontinues et périodiques peuvent se faire sur le même mode, avec à chaque épisode une bouffée délirante aiguë typique. Plus souvent, soit dans les deux tiers des cas d'évolution périodique, la composante dysthymique du tableau clinique devient de plus en plus manifeste, et l'évolution ultérieure peut être assimilée à celle d'une psychose maniaque-dépressive typique. La fréquence globale de ces modes discontinus d'évolution est estimée à 30 à 50 % des cas.

→ L'excitation psychomotrice se traduit :

- psychiquement par une tachypsychie avec fuite des idées qui engendre un discours rapide (tachyphrénie) et intarissable (logorrhée et graphorrhée lorsqu'il s'agit de production écrite). Le maniaque est incapable de réfréner son activité mentale, ce qui occasionne des troubles de l'attention. Les idées s'enchaînent très rapidement donnant lieu à des jeux de mots basés sur des assonances et à des "coq-à-l'âne". Enfin, il existe une hyperactivité aux stimuli environnants avec hypersyntonie (congruence exagérée entre les affects du sujet et le contexte environnant). (15)

→ Sur le plan idéique, le patient est optimiste, mégalomane, présente des idées de grandeur et une surestimation de ses capacités.

→ L'humeur est euphorique, plus ou moins irritable, volontiers instable. Le tempérament est sarcastique, impulsif, coléreux, voire violent notamment face à la contradiction.

L'installation est habituellement progressive. A la phase d'état :

I-2-2-L'accès maniaque

La maladie maniaque-dépressive (MMD) est un trouble de l'humeur d'évolution périodique défini par la succession de périodes dépressives (classiquement mélancoliques) et/ou maniaques. Les accès sont séparés par des intervalles libres. (14)

Il s'agit d'une pathologie endogène. La vulnérabilité à la maladie est, en effet, largement déterminée par des facteurs génétiques et/ou biologiques.

La succession d'épisodes maniaques et dépressifs définit la maladie maniaque-dépressive bipolaire.

I-2-1-Introduction

I-2-Accès maniaque de la maladie maniaque-dépressive

| | |
|--|---|
| Résumé des symptômes caractéristiques de l'accès maniaque | <ul style="list-style-type: none"> - Euphorie et/ou irritabilité, humeur labile. - Optimisme, mégalomanie, idées de grandeur. - Excitation psychique et motrice. - Signes somatiques de la manie. - Troubles du comportement, complications. |
|--|---|

L'état d'excitation peut être atténué, on parle alors d'hypomanie.

Un syndrome délirant, le plus souvent congruent à l'humeur (délire mégalomaniaque, de grandeur, de filiation...) peut accompagner cet état.

des conséquences légalés.

Cet état s'accompagne de troubles du comportement avec désinhibition, familiarités excessives, exhibitionnisme et achats inconsidérés qui peuvent avoir

entraîner une déshydratation ou une hyperthermie. (14)

outre une augmentation de la libido. Enfin, l'agitation motrice peut être majeure et

L'anorexie peut s'accompagner d'un degré variable d'amaigrissement. Il existe en

- L'insomnie est constante et peut être totale, elle ne s'accompagne d'aucune fatigue.

→ Sur le plan somatique :

instinctuelle avec grossièreté, attentat à la pudeur, etc...

Cette excitation psychomotrice peut s'accompagner d'une désinhibition

l'épuisement physique.

- Au point de vue moteur, l'agitation est constante, pouvant aller jusqu'à

I-3-1-Etats confusionnels

a) Clinique

Le début d'une confusion mentale est, typiquement, assez brusque. Un sujet, souvent insomniaque, dont l'humeur devient instable et fluctuante, est envahi par des sentiments d'étrangeté et une perplexité anxieuse. Une irritabilité inaccoutumée, une agitation motrice ou des troubles du comportement peuvent aussi inaugurer le tableau clinique. (12)

A la période d'état, l'état confusionnel se traduit par une obnubilation ou une obtusion intellectuelle et une désorientation temporelle et spatiale. La profondeur du trouble de la conscience est variable d'un sujet à l'autre et, chez un même sujet, d'un moment à l'autre. La fluctuation même de la vigilance est évocatrice. La confusion va d'un simple engourdissement intellectuel alternant avec de brefs instants de lucidité, à un état de profonde stupeur où les activités mentales de synthèse, les fonctions mnésiques et les repères temporels et spatiaux sont effondrés. Une amnésie, lacunaire ou totale, recouvrira, ultérieurement, l'ensemble de l'épisode pathologique.

La présentation du confus est souvent caractéristique : hébété, perplexe, anxieux, "égaré", il cherche à établir un contact avec son interlocuteur et à lutter contre ses symptômes. L'onirisme, souvent associé à la confusion, est comparé à un rêve. Ce "délire de rêve" comprend des hallucinations visuelles à contenus volontiers désagréables ou monstrueux. Les visions de situations professionnelles pénibles ou d'animaux effrayants sont les plus fréquentes. Des visions érotiques ou mystiques peuvent aussi survenir. (12)

Quoiqu'il en soit, le sujet confus adhère de façon absolue à l'imagerie visuelle. Le monde environnant est toujours perçu, mais il est déformé, inhabituel, étranger et parfois terrifiant. Des illusions et de fausses reconnaissances s'associent fréquemment aux hallucinations.

La confusion s'accompagne une pathologie générale majeure. Elle n'est souvent, alors, qu'un élément accessoire du tableau clinique. C'est le cas des états confusionnels dus à des atteintes vasculaires cérébrales, à des maladies infectieuses ou à certaines intoxications endogènes.

→ Parfois

L'étude des antécédents pathologiques, l'histoire du début des troubles et les données de l'examen clinique permettent de découvrir une étiologie précise. Il en est ainsi des états confusionnels d'origine alcoolique, tumorale, épileptique ou traumatique.

→ Dans la plupart des cas

La grande majorité des états confusionnels sont secondaires à des causes organiques, au premier rang desquelles se trouve l'alcoolisme.

b) Etiologies

L'électroencéphalogramme montre généralement des altérations diffuses et non spécifiques ; quelques causes particulières de confusion mentale peuvent cependant être responsables d'anomalies électriques localisées.

Les signes physiques sont constants. Leur nature exacte et leur intensité dépendent certes de la cause de la confusion, mais quelques manifestations, de grande valeur diagnostique, sont toujours observées :

- une fièvre irrégulière ;
- une déshydratation (avec des troubles du ionogramme sanguin, de l'urée et de la glycémie) ;
- des troubles digestifs divers, une oligurie ;
- une insomnie majeure.

Les réactions comportementales sont variables : si l'anxiété est constante et le refus d'alimentation habituel, certains patients ont une agitation motrice considérable, d'autres sont sidérés et stuporeux.

1) Les toxicomanies
L'opium, la cocaïne, l'éther et les hallucinogènes (chanvre indien, psilocybine, L.S.D.)
exposent particulièrement à des complications de type confusionnel.

Mais l'interrogatoire de l'entourage permet de retrouver la notion d'une intoxication
exogène. Celle-ci peut être due à une toxicomanie, à une tentative de suicide, à une
intoxication alimentaire ou à un accident (ce sont souvent des intoxications
"professionnelles").

→ Ailleurs, la confusion mentale est apparemment isolée

- les porphyries aiguës intermittentes.
- les avitaminoses B1 ou PP,
- les anémies importantes,
- les hyperparathyroïdies,
- les hypoglycémies,
- les diabètes instables,
- l'insuffisance surrénale en poussée,
- l'insuffisance hépatique, l'encéphalopathie porto-cave,
- l'insuffisance rénale chronique avec anurie et urémie,

sémiologie propre :

Certaines défailances organiques comportent un élément confusionnel au sein de leur

3) Les causes toxiques endogènes

Toutes les affections fébriles sont susceptibles de se compliquer d'une confusion
mentale ; ainsi en est-il pour les maladies éruptives, les infections virales ou bactériennes
(typhoïde surtout), les encéphalites, les méningites et les parasitoses.

2) Les causes infectieuses

La confusion se développe dans un contexte neurologique et on découvre des signes
d'atteinte vasculaire (E.C.G., E.E.G., F.O., bilan rénal).

1) Les causes vasculaires

L'hypothèse d'une confusion psychogène doit être soulevée lorsqu'une bouffée confusionnelle survient brusquement, le plus souvent sur une personnalité fragile, à la suite d'une émotion vive ou d'un violent traumatisme psychologique. Au cours de ces réactions psychotiques aiguës, l'angoisse, l'agitation et l'onirisme prédominent, tandis que la désorientation temporo-spatiale est souvent discrète. Mais le diagnostic de bouffée "confuso-

évidence

→ Il n'est pas exceptionnel qu'aucune étiologie organique ne puisse être mise en

confusionnels s'avèrent irréversibles, parfois compliqués d'une évolution démentielle. Dans l'intoxication oxy-carbonée enfin, accidentelle ou volontaire, certains états plomb et de l'arsenic.

C'est le cas du chlorure de méthyle, du bromure de méthyle (employés pour les extincteurs), du sulfure ou du tétrachlorure de carbone (employés pour les solvants et les extincteurs), du plomb et de l'arsenic.

Certains produits industriels donnent lieu à des intoxications accidentelles graves.

4) Les intoxications "professionnelles"

muscarinien) peuvent être en cause.

Des staphylococcies et, surtout, les intoxications par les champignons (syndrome

3) Les intoxications alimentaires

mycotoxiques).

Mais les confusions médicamenteuses débordent largement le cadre des thérapeutiques psychotropes, surtout lorsqu'elles sont accidentelles : les intoxications iatrogènes les plus fréquentes sont dues aux médicaments suivants : salicylates, anti-paludéens, anti-amblyopsiques, corticoïdes, alcaloïdes des solanacées, cycloserine, streptomycine, isoniazide, sels d'or et, de connaissance plus récente, sels de bismuth (responsables d'encéphalopathies aiguës mycotoxiques).

malin des neuroleptiques", avec pâleur et hyperthermie.

potentialisation avec l'alcool). On rapproche de ces cas la note confusionnelle du "syndrome suicidaires, sont souvent des polyintoxications (associations de produits psychotropes, tranquillisants et les hypnotiques. Les intoxications volontaires, effectuées à des fins

2) Les intoxications médicamenteuses

Le syndrome amnésique de Korsakoff est facilement reconnu ; l'alcoolisme en représente l'étiologie principale, mais non exclusive (les autres causes étant traumatiques, tumorales, vasculaires, toxiques et carencielles).

Une autre modalité évolutive est de type confuso-démontiel. Secondairement, lorsque la confusion rétrocede peu à peu, intellectuelle ; les autres troubles, fabulations et fausses reconnaissances, n'apparaissent que début de son évolution. Dans ces cas, l'oubli à mesure est tel que le symptôme le plus apparent est une désorientation temporo-spatiale, isolée ou associée à une obnubilation. Le syndrome amnésique peut revêtir un aspect franchement confusionnel, surtout au

bilatérale des tubercules mammillaires. L'amnésie antérograde de mémoire en est le principal symptôme ; elle se caractérise typiquement par un "oubli à mesure" qui contraste avec l'intégrité des souvenirs anciens, des facultés intellectuelles et de la mémoire immédiate ou empan. Des fabulations et de fausses reconnaissances sont habituelles. Certains troubles associés sont fréquents, comme des modifications du caractère, des manifestations anxieuses ou dysthymiques (une certaine euphorie notamment) et une turbulence nocturne.

I-3-3- La psychose polymévrte de Korsakoff (12)

Le rôle exact de l'alcool y est discuté (simple facteur précipitant ?). Elle associe une polymévrte et un syndrome amnésique de Korsakoff lié à une atteinte bilatérale des tubercules mammillaires. L'amnésie antérograde de mémoire en est le principal symptôme ; elle se caractérise typiquement par un "oubli à mesure" qui contraste avec l'intégrité des souvenirs anciens, des facultés intellectuelles et de la mémoire immédiate ou empan. Des fabulations et de fausses reconnaissances sont habituelles. Certains troubles associés sont fréquents, comme des modifications du caractère, des manifestations anxieuses ou dysthymiques (une certaine euphorie notamment) et une turbulence nocturne.

I-3-2- Bouffées confuso-oniriques et confuso-déliantes alcooliques (12)

La conscience y est constamment perturbée. Un état crépusculaire s'accompagne d'hallucinations visuelles ou auditives et d'idées délirantes de jalousie et de persécution. L'évolution de ces accès psychotiques aigus est variable. Ils peuvent guérir définitivement, récidiver, ou évoluer sur un mode chronique (persistance au long cours d'un état hallucinatoire ou installation progressive d'un délire de jalousie). Ces cas correspondent aux classiques psychoses chroniques alcooliques : délires interprétatifs ou psychoses hallucinatoires chroniques.

organicité décelable.

On a décrit des psychoses post-traumatiques de type dysthymique ou délirant (schizophrénie, délire chronique). On y discute le rôle exact du traumatisme : agent causal, circonstance déclenchante ou association fortuite. Dans certains cas, des symptômes psychotiques marquent le début d'une évolution démentielle.

I-3-6- Les états psychotiques post-traumatiques (16)

La symptomatologie de ces accès se caractérise par leur soudaineté, par les fluctuations importantes du niveau de conscience et par la durée brève de l'épisode (allant de quelques heures à quelques jours). Une certaine agitation est fréquemment associée à la confusion. Au plus, on observe un accès de fureur. Dans certains cas, l'accès confuso-onirique se termine par une crise comitiale. L'amnésie de l'épisode, partielle ou totale, est un phénomène constant, particulièrement évocateur.

I-3-5- Les états confusionnels et confuso-oniriques de l'épilepsie

- l'équilibre psychologique et la structure de la personnalité antérieure.
 - le retentissement global d'une éventuelle hypertension intra-crânienne, vasculaires),
 - son retentissement anatomique (œdème cérébral, compression à distance, troubles
 - le siège de la tumeur,
- facteurs :

Le retentissement psychique d'une néoformation intra-crânienne dépend de plusieurs évolutions par des troubles psychiques isolés.

Quinze à vingt pour cent des tumeurs cérébrales se manifestent au début de leur

I-3-4- Les troubles mentaux des tumeurs cérébrales

Typiquement le tableau constitué associe :

- Un état confusionnel marqué par d'importantes fluctuations du niveau de conscience.
- Des idées délirantes, sous-tendues éventuellement par des illusions perceptives, voire de véritables hallucinations visuelles de type oniroïde. Les thèmes les plus

La psychose confuso-déliirante du post-partum, ou psychose puerpérale au sens strict de ce terme, représente un accident précoce du post-partum, survenant généralement entre le 5^{ème} et le 25^{ème} jour. Elle est souvent précédée d'un post-partum blues ou d'une rumination accompagnée de troubles du sommeil sous forme d'insomnies avec cauchemars et agitation nocturne.

I-4-3-Psychose puerpérale

Ces classiques "encéphalites psychotiques puerpérales" sont devenues exceptionnelles de nos jours, avec l'application de règles d'asepsie rigoureuses.

partum

I-4-2-Les tableaux psychotiques liés à une complication infectieuse du post

Le "Post Partum Blues" ou syndrome du troisième jour réalise un tableau fréquent et banal, habituellement rapidement résolutif (rarement, il annonce le début d'une véritable psychose puerpérale). Il est contemporain de la montée de lait et comporte une inquiétude relative au nouveau-né, une tendance dépressive avec labilité émotionnelle, une certaine irritabilité, des préoccupations somatiques, enfin des sentiments vagues d'insuffisance et quelques attitudes passagères de repli. Les modifications hormonales du post-partum et les difficultés d'adaptation au nouveau statut de mère, sont incriminées à l'origine de tels syndromes très généralement sans lendemain.

I-4-1-"Post partum blues"

I-4-Les psychoses puerpérales (12)

L'évolution de la psychose puerpérale traitée est variable. Généralement les troubles régressent parfois seulement au bout de quelques mois, mais ils peuvent récidiver lors des grossesses ultérieures. Parfois l'accès aigu inaugure une pathologie chronique, soit de type schizophrénique, soit de type dysthymique. L'absence d'antécédents psychiatriques et la survenue la plus précoce du tableau confuso-déirant dans les suites du post-partum seraient de meilleur pronostic.

- Enfin "terrain" psychiatrique, notamment existence de cas familiaux de schizophrénie ou antécédents personnels de bouffée délirante.

- Accouchement réalisé dans des conditions difficiles ou source de complications obstétricales.

- aux femmes de l'entourage proche ou du même groupe culturel. sociale difficile ou coupées du soutien matériel et des possibilités d'identification primaires âgées de plus de 30 ans, confrontées à une situation économique et absence de préparation à la réalité de l'enfant à venir. Il s'agit fréquemment de Pathologie antérieure de la personnalité ou surtout immaturité de la parturiente et

- Modification hormonale du post-partum.

Divers facteurs associés semblent jouer un rôle dans la survenue des psychoses puerpérales et sont incriminés dans l'étiopathogénie d'un tel syndrome :

clinique. Dans certains cas, ce sont plutôt de tels troubles thyroïdiens qui dominent le tableau

- Enfin les oscillations de l'humeur, de grande amplitude, allant de moments d'abattement dépressif, voire de stupeur à des phases d'excitation généralement mixtes car associées à une angoisse intense.

sur un mode persécutoire (l'enfant va mourir, ou risque d'être tué ou enlevé). encore né ou n'a jamais existé ou n'est pas du sexe déclaré à l'état civil) ou même fréquents concernant la naissance récente qui peut être née (l'enfant n'est pas

II-LES PSYCHOSES CHRONIQUES

II-1-Les psychoses chroniques non dissociatives

II-1-1-Les psychoses délirantes systématisées ou psychoses paranoïaques



Scène de sabbat,
la Conjuraton,
1797-1798, Francisco DE GOYA
(1746-1828), Madrid,
musée Lázaro Galdiano,
h/l, 54 x 32.
(Voir notice page 223.)

Le personnage du premier plan jette un regard effrayé vers le groupe de sorcières qui, par leurs incantations et leurs rituels, semblent vouloir le persécuter. Ce tableau, peint par Goya alors qu'il est sourd et diminué, pourrait être une excellente illustration du délire interprétatif du sujet paranoïaque, si la vision céleste de l'ange aux tibias n'existait pas. En effet, les idées de persécution du patient paranoïaque s'appuient avant tout sur des interprétations, généralement non accompagnées de phénomènes hallucinatoires. C'est à propos de ces délires interprétatifs systématisés que l'on parlera de « folie raisonnée » de Sérioux et Capgras.

Figure n° 16 : Paranoïa.

Ainsi, le paranoïaque est toujours à côté des vrais problèmes, il côtoie la réalité, mais ne s'y intégre pratiquement jamais. Même quand il est intelligent, ce qui est loin d'être le cas en général, il est incapable d'utiliser ses capacités intellectuelles lorsqu'il est lui-même en cause : il est si fragile que le moindre doute, la plus petite critique risquerait de le ruiner. Par conséquent, il porte au compte d'autrui toutes ses difficultés, tous ses échecs. Si rien ne marche, c'est que le monde est mal fait et qu'on lui veut du mal.

laidissant parvenir à la conscience du sujet que des notions partiellement sélectionnées et monde extérieur et de lui-même, car elle pèse sur les images actuelles et les souvenirs, ne passion. Celle-ci est suffisamment forte pour l'empêcher d'avoir une conception correcte du en avoir un autre ne l'effleure même pas. Son jugement est faux, sa logique est faussée par la question. Son système de valeurs est le seul qui puisse exister. La possibilité qu'il pourrait y Egalement d'une grande rigidité, le paranoïaque est autoritaire. Il ne se met jamais en

- La psychorigidité :

Le paranoïaque est méfiant, soupçonne tout le monde. Le soupçon est alors constant et se transforme en une certitude inébranlable. Il craint l'agressivité d'autrui et le tient à distance, soit par une froideur hautaine, soit par une agressivité qui peut être ouverte et franche ou déguisée et sournoise.

- La méfiance :

Son Moi est hypertrophié, il est égocentrique et ne se réfère qu'à lui-même. Despotique, obstiné et fanatique, intolérant et méprisant les autres, il est d'un orgueil démesuré, frisant la mégalomanie.

- La surestimation de soi :

Les délires paranoïaques sont systématisés, de mécanisme interprétatif, c'est-à-dire cohérents et organisés autour d'une logique sans faille ; seul le point de départ (le postulat) est délirant. Ils surviennent souvent chez des sujets ayant une personnalité pathologique particulière : la personnalité paranoïaque. Elle a été décrite par Genil-Perrin en 1927 et comporte quatre traits principaux :

fondamental. La date de ce fait est repérable.
Ils sont constitués à partir d'une idée de base révélée au sujet par intuition : le postulat

d'où leur nom.
passionnelle, du fait de la violence des émotions et des comportements qu'ils mettent en jeu,
Ils ont été décrits par De Clérambault en 1921. Ils s'associent à une exaltation

a) Les délires passionnels (17)

On distingue trois types de délires paranoïaques :

- Risque majeur de passage à l'acte hétéro-agressif.
 - Croyance inébranlable en son délire.
 - Evolution chronique non déficitaire.
 - (femme).
 - Chez l'homme après 35 ans (sauf le délire érotomaniaque plus fréquent chez la
 - Structure systématisée avec délire stable.
 - Mécanisme interprétatif sans hallucinations.
 - Personnalité paranoïaque.
- Les délires paranoïaques présentent un certain nombre de points communs :

toujours du réel et reste constamment vraisemblable).
et tout subit une interprétation sans rapport avec la réalité) et logique (l'interprétation part
Le délire débute progressivement. Il est principalement interprétatif (tout est important
avec la conservation de la clarté et de l'ordre dans la pensée.

insidieux dû à des causes internes, d'un système délirant durable, inébranlable, allant de pair
La paranoïa peut aboutir au délire paranoïaque, caractérisé par le développement

L'agressivité peut se développer dans un rôle social ou le prosélytisme.

ou dans un métier d'autorité.

peut néanmoins trouver son accomplissement dans une position de leader (secte, politique,...)
Souvent le paranoïaque est isolé dans un emploi reclus, subi ou bien mal accepté. Il

- L'insociabilité:

Ainsi M.B., ancien officier de marine, voit dans la religion catholique actuelle l'émanation du Diable. Il y a toujours une lutte entre le Bien et le Mal, entre Dieu et Satan : de nos jours, c'est le Mal qui l'emporte. Les hérésies du Moyen-âge réapparaissent sans aucun doute. Il faut employer tous les moyens possibles pour les supprimer et éliminer leurs

terrain mystique, social ou politique.

- Le délire des idéalistes passionnés qui créent une secte dont ils sont le centre et qui se plaignent des persécutions dont ils croient être l'objet. Leur passion exaltée s'exerce sur le

dimension et la quadrature du cercle.

Ainsi, ont-ils maintes et maintes fois découvert le mouvement perpétuel, la quatrième connaissance. Ils ont peur de diffuser le fruit de leur travail, qu'ils parachèvent en cachette. Ils viennent de faire. Ils font des découvertes sans commune mesure avec leurs

- Le délire des inventeurs qui se plaignent d'être dépossédés de l'invention géniale

cause de querelles de voisinage.

- Les délires des querulents processifs qui vont d'un procès à l'autre le plus souvent à

La variété de ces délires de revendication est grande. Les plus classiques sont :

passage à l'acte de vengeance est possible.

C'est lorsque cet échec arrive, avec un épuisement de tous les moyens de recours, qu'un compte d'aucune information, même les plus pertinentes, prévoyant l'échec de ses démarches. Jusqu'aux moyens judiciaires, pour rentrer dans ce qu'il estime être son bon droit, sans tenir une quête au cours de laquelle, il exige une réparation. Il utilise tous les moyens disponibles, patient comme une injustice ou un préjudice. A partir de ce constat, le patient se lance dans Ici le postulat est d'une infinie variété. Il s'agit de tout ce qui a pu être ressenti par un

1) les délires de revendication

- l'érotomanie.
- les délires de jalousie
- les délires de revendication

Parmi ces délires passionnels, on décrit habituellement trois catégories :

l'émergence des troubles du comportement voire d'actes médico-légaux.

d'hallucination. Une composante sthénique avec exaltation de l'humeur peut favoriser phénomènes interprétatifs voire imaginatifs confirmant l'idée de base. Il y a rarement Ils reposent sur une intuition délirante (postulat) à laquelle s'associent des n'empêchent pas sur l'ensemble de la vie mentale et relationnelle du sujet.

Ces délires sont dit « en secteur » car en dehors des domaines qui sont les leurs, ils

laisse jamais prendre en défaut. Heureusement, renseignement pris, on apprend, deux mois plus tard, que le sujet souffre d'une psychose. L'histoire est bien conduite, tout à fait crédible, et M.F. ne se laisse pas aller à dire que le diagnostic du caractère paranoïaque est évident, il est difficile d'affirmer que le

diagnostic est erroné. La suite de l'histoire est très semblable : M.F. a contre-attaqué. Débouté une première fois il a fait appel. L'expertise médicale qu'il a alors subie a été conduite par un gastro-entérologue. Il lui semble anormal que celui-ci soit compétent en psychiatrie. Finalement, tout ce qu'il demande, et là il se fait humble, c'est un certificat pour obtenir une nouvelle expertise, cette fois psychiatrique.

Comme nous le voyons, M.F. est très clair dans ses propos, et remarquablement précis. La suite de l'histoire est très semblable : M.F. a contre-attaqué. Débouté une première fois il a fait appel. L'expertise médicale qu'il a alors subie a été conduite par un gastro-entérologue. Il lui semble anormal que celui-ci soit compétent en psychiatrie. Finalement, tout ce qu'il demande, et là il se fait humble, c'est un certificat pour obtenir une nouvelle expertise, cette fois psychiatrique.

Mais j'ai eu la surprise de recevoir, quatre mois après, le 26 avril 1969, un avis de mise en congés pour maladie. J'ai tout de suite compris que l'on avait trouvé la trace de ma vieille histoire avec les militaires et que certains étaient déterminés à s'en servir pour se venger. J'ai donc décidé de ne rien dire. Trois mois plus tard, nouvel avis : prolongation de trois mois. Je me suis armé de patience, ce qui, vous l'avouerez, n'est pas mal, pour un paranoïaque... Enfin, voici maintenant qu'on me met à la retraite anticipée d'office... »

Bianca et Bernard Lechevalier décrivent le cas d'un malade, M.F., paranoïaque :

Cas clinique :

« Le délire de revendication hypochondriaque et la sinistreuse délirante où le sujet revendique la réparation d'un préjudice imaginaire qu'il prétend avoir subi au cours d'un soin ou au cours d'un accident du travail. Il multiplie les plaintes et les recours de la justice et de la sécurité sociale. (18)

calme, déterminé et même souriant à l'idée des mesures radicales qu'il faudra prendre pour mettre fin à cet état de choses.

sectateurs. Autour de lui il ne voit que des hérétiques de plus en plus nombreux : progressistes, socialistes, communistes, arianistes, panthéistes, calvinistes. Pour étayer ses théories, il cite de mémoire de longs extraits d'encyclopédies du XIX^{ème} siècle. Il est ferme,

son côté d'Alémbert écrit qu'on est jaloux de ce qu'on possède.

« Il y a dans la jalousie, dit La Rochefoucauld, plus d'amour propre que d'amour ». De

s'apercevoir qu'ils sont souillés de sperme.

poubelles de l'immeuble, examine les bas évidemment mélangés aux ordures, et croit et sa femme jeter une paire de bas dans le vide ordure. Le soir même, il va fouiller les brusquement chez lui, croit voir la porte de l'ascenseur se refermer sur son hypothétique rival

On cite l'exemple d'un homme, déjà âgé, militaire de carrière, qui rentrant un jour

son linge. Il surgit chez lui à l'improviste, espérant surprendre l'adultère.

Il fait suivre l'amant supposé, il épie sa femme, examine minutieusement ses affaires, confirmation de son doute.

harçèlent. Il essaye alors de savoir davantage et cherche dans les détails les plus futiles la

Le jaloux chasse d'un revers de main méprisant des pensées aussi viles. Mais elles le

de son travail que son mari ne rentre jamais déjeuner.

elle épouse au bout de vingt-cinq ans de mariage se demande subitement si c'est bien à cause

femme, tel autre remarque que sa femme ne parle plus d'un ami et trouve cela très suspect,

L'un est frappé par la remarque d'une voisine concernant l'amabilité d'un tiers pour sa

aussi trouver une conclusion dramatique dans le meurtre du partenaire ou du rival.

temps, des phases dépressives peuvent survenir avec passage à l'acte suicidaire. Le délire peut

viendraient à prendre leur parti. L'intensité de l'adhésion à ces croyances varie au cours du

moyens possibles même les plus absurdes auprès des deux amants supposés ou des tiers qui

plus évidentes de la fausseté de l'accusation, le sujet se met à mener une enquête par tous les

détails de la vie. Dès que la conviction devient totale et inébranlable, en dépit des preuves les

Celle-ci n'est étayée que par des interprétations multiples à propos des plus petits

Dans ce cas, le postulat de base est une infidélité conjugale.

2) les délires de jalousie (17)

satisfaisante d'insatiables exigences.

la mégalomanie et par la déception face à la réalité dangereuse, frustrante, incapable de

valeurs idéales (la justice, l'exactitude scientifique, l'égalité sociale, la vérité) qui alimentent

Ces délires de revendications sont remarquables par la référence quasi constante à des

maladie.

responsable des malversations » chassé, est mort d'un cancer, après avoir pris un congé

plus tard, que l'action en justice intentée par M.F. est la quatorzième en deux dans, et que le «

Cas clinique :
Clérambault conte l'histoire d'une femme de 53 ans, Mme B. qui croit, dans son délire érotomaniac que le Roi d'Angleterre (George V, à l'époque) est amoureux d'elle. Elle était

manifeste et aboutir parfois « au drame passionnel » de la vengeance.
- Stade de rancune : l'objet est poursuivi et harcelé, des réactions agressives peuvent se manifester et aboutir parfois « au drame passionnel » de la vengeance.
L'objet essaie d'obtenir des conversations par l'intermédiaire de tiers. L'objet a une conduite déliante (thèmes dérivés) viennent expliquer son attitude. L'objet la protège en permanence.
- Stade de dépit : l'objet ne manifestant pas objectivement son amour, d'autres idées comportement, les motivations de la personne dont se croit aimé le sujet.
qui aime le plus ou aime seul », est rapidement confirmé par des interprétations portant sur le
- Stade de l'espoir : le postulat fondamental, « c'est l'objet qui a commencé à aimer et
L'érotomanie évolue en trois phases :

Selon lui, c'est une maladie qui touche essentiellement les femmes.
(Prêtre).
plus élevé (souvent il s'agit d'un médecin), ayant des hautes fonctions (Préfet) ou inaccessible
C'est "l'illusion délirante d'être aimée" par une personne (l'objet) d'un rang social
psychiatrique, réunie et publiée après sa mort, survenue en 1934, par Jean Fretet.
Ce délire a été remarquablement étudié par G. de Clérambault dans son Oeuvre

3) Le délire érotomaniac (18)

Le tourment causé par la peur de l'infidélité révèle le caractère captatif de l'amour en question. D'après Henry Ey, cet amour captatif n'est pas ressenti comme un lien qui unit deux personnes, mais comme un rapport entre soi et un autre qui peut partir. Cette rupture toujours possible est plus traumatisante pour sa propre estime que la privation de l'amour de l'autre.
Comme l'écrit Arnaud Olivannes dans « La rupture avec le réel » : « derrière le désir de l'autre se dissimule le désir d'enlever à l'autre la libre disposition de soi et plus encore le désir de détruire la jouissance ou le bonheur de l'autre, obtenu hors de soi, contre soi ». Pour les psychanalystes, les choses sont beaucoup plus complexes : la jalousie serait également la projection sur l'autre de son propre désir d'infidélité : « elle me trompe » signifierait « j'ai envie de la tromper ». Freud a, par ailleurs, mis en évidence le fait que des tendances homosexuelles latentes peuvent susciter l'intervention du rival. « Je déteste mon rival » signifierait « j'aime mon rival et non celle que, théoriquement j'aime ».

L'histoire de cette maladie résume bien tous les signes du délire érotomaniaque : la conviction de la communion amoureuse avec un individu de rang social plus élevé, qui, le

galants emportés à son intention.

lui fut rendue, le roi avait fait retirer bien des objets et spécialement certains déshabillés de nombreux portraits du roi. Il a fait s'égarer une malle qui lui appartenait, lorsque sa malle souvenir de l'hôtel où elle logeait, d'où perte de son bagage qui contenait de l'argent ainsi que il l'a empêchée de trouver place dans des hôtels. Une fois, il lui a fait perdre le chemin et le

Plus tard, le roi lui a joué ou fait jouer un certain nombre de mauvais tours. A Londres,

depuis George V. Ce devait être LUI, en lettres majuscules, George V. quelque un a frappé à sa porte, puis est parti. C'était sûrement le Prince de Galles devenu

Un autre soir, comme elle couchait seule dans une chambre d'un luxueux hôtel,

Elle se le rappelle maintenant...

d'Angleterre, qui était alors Edouard VII. Celui-ci a donc été un de ses amants de passage. probablement la maîtresse du duc d'York et elle voulait la voir devenir la maîtresse du roi y a plus de 20 ans) elle se souvient qu'une visitieuse lui a parlé de sa solitude, cette dame était Des preuves rétrospectives lui reviennent. Lorsqu'elle exerçait le métier de modiste (il

soit la maîtresse du roi.

courisans veulent voir cet amour aboutir, même les princesses de sang veulent que Mme B. tout le public est au courant de la passion royale. Tous les parents de George V et tous les Buckingham, un rideau a remué, ce qui prouve bien que le souverain la surveille. A Londres, vous. Les indices ne manquent pas. Par exemple, un soir où elle passait devant le palais de palais royaux, ou encore dans les halls de gares, où elle pense que le roi lui a donné rendez-malade fait de nombreux et coûteux voyages en Angleterre. A Londres, elle rôde devant les En présence des avances du souverain, et pour lui permettre de les compléter, la

comprises. Tout cela était dû à son ignorance, mais le roi lui en tient encore rigueur.

d'Arc, fête de Noël, etc...). Elle n'a pas répondu à ces avances parce qu'elle ne les a pas Les avances du roi remontent à 1918. Elles ont coïncidé avec des fêtes (Ste Jeanne

Hélas, à chaque rencontre, elle le reconnaît trop tard.

Le roi se trouve sur son chemin sous des déguisements variés, marin, touriste, etc..

mille choses à mots couverts : c'est un émissaire de George V..

Ainsi, dans un train, un officiel appartenant à l'entourage du Général Lautey lui fait entendre. mais il lui faut du temps pour comprendre le sens secret des paroles qu'ils ont prononcées. personnes qu'elle rencontre, et spécialement des officiers, sont émissaires de l'homme aimé, sa conviction par des séries de constatations complètement imaginaires : de nombreuses

premier, lui a fait des avances ; l'attention générale portée à son idylle ; la collaboration de tous ; l'interprétation des faits présents et passés.

b) Les délires d'interprétation (17, 18)

Après une longue période de suppositions et d'impressions d'être l'objet de malveillance, le délire va envahir progressivement la totalité de la vie mentale du malade. Le sujet entre alors de façon aiguë ou subaiguë dans un délire systématisé à thèmes persécutifs dont le mécanisme est surtout l'interprétation.

Des modifications de l'humeur ou du comportement peuvent constituer des signes cliniques rétrospectifs importants pour le diagnostic (réticence, analyse permanente des faits de l'existence quotidienne, changements d'attitudes envers l'entourage, recherche de vérité et d'absolu).

Le délire peut apparaître brusquement à la suite de certains éléments de vie (symbolique ou à effet traumatique), deuil ou séparation, conflit, accident.

Il y a deux types d'interprétations délirantes :

* des interprétations exogènes par lesquelles ce sont les faits extérieurs qui sont interprétés (mimiques, gestes, paroles, scène de la rue, émissions de télévisions, articles de journaux...) ;

* des interprétations endogènes par lesquelles c'est le fonctionnement du corps ou du psychisme du sujet qui est interprété.

Ces interprétations sont utilisées par le sujet comme des preuves de ses persécutions. Aux idées de persécutions peuvent s'associer des idées de grandeur et des idées mystiques. Ce délire qui commence généralement entre 30 et 40 ans évolue en réseau.

c) Les délires de relation des sensitifs

Pour que le délire de relation des sensitifs se constitue, il lui faut un socle fait de trois

éléments :

* Un personnalité sensible (décrite par Kretschmer en 1919) avec hypersensibilité aux événements, timidité, inhibition, introversi3n, une image de soi plutôt bonne, difficulté d'expression des affects. En résumé, personnalité de type psychasthénique avec traits paranoïaques et tendance dépressive.

* Une expérience traumatisante telle qu'une déception amoureuse ou professionnelle.

* Une solitude de vie.

Dans le délire, le sujet se croit le centre d'une attention malveillante de la part d'une personne appartenant à son entourage qu'elle ne connaît pas forcément bien (voisin de pallier...).

Il est essentiellement de mécanisme interprétatif (sans hallucination) et s'organise à partir d'un événement inquiétant pour le sujet comme nous l'avons vu précédemment.

Les manifestations hypochondriaques sont fréquentes avec une grande anxiété et des manifestations dépressives.

La guérison spontanée est de règle dans les cas les plus légers. Dans les cas graves, il reste un tableau clinique associant une personnalité sensible figée et une dysthymie (dépression chronique).

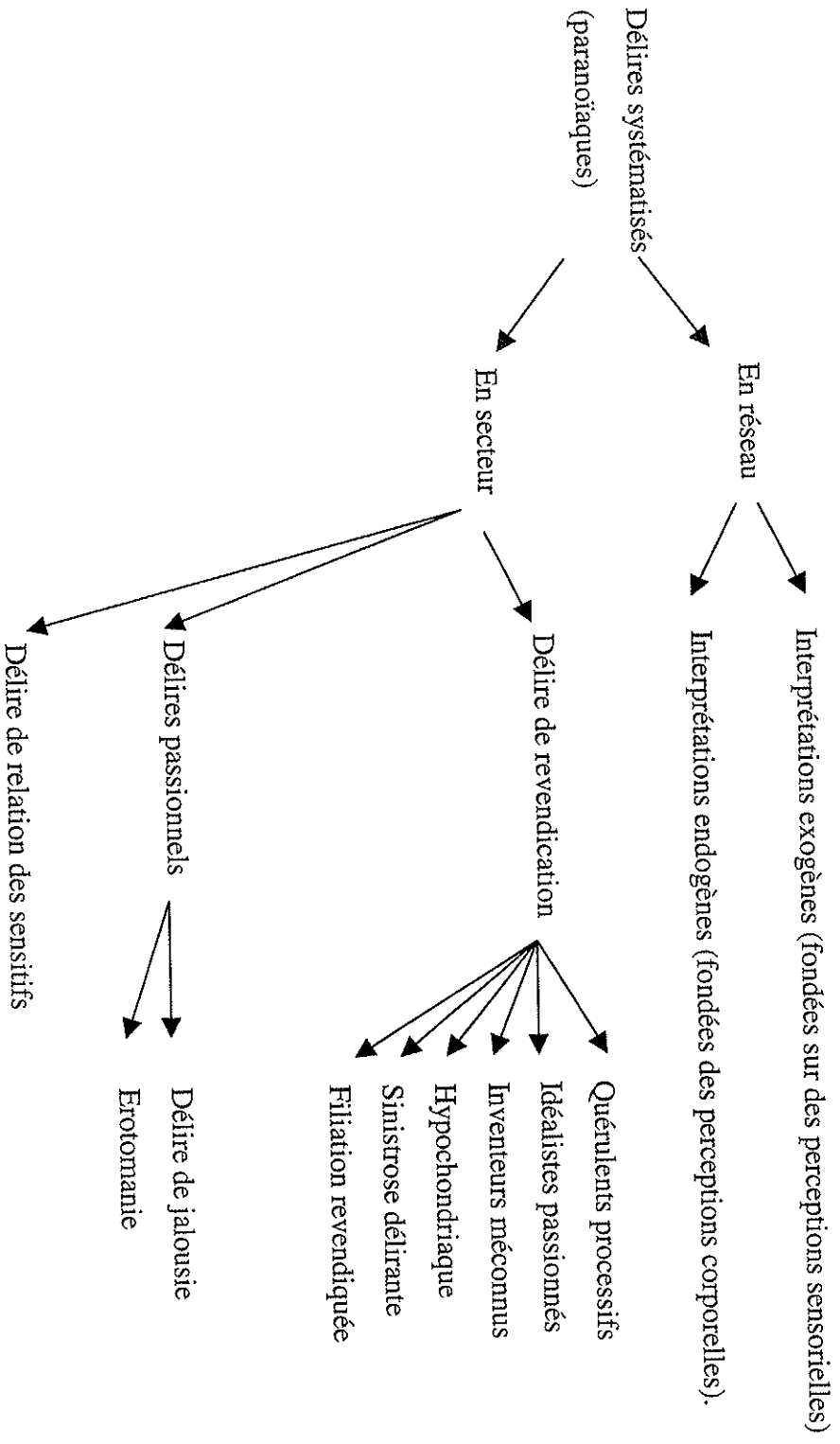


Figure n° 17 : Les organisations délirantes

L' expérience de combattant d'Otto Dix lors de la Première Guerre mondiale l'amène à de violentes attaques contre la société allemande. Rallié au mouvement dada, il participe aux expositions de 1920-1922, utilisant sa peinture pour présenter la réalité sans concessions et stigmatiser la société bourgeoise.

Cette œuvre est à peine soutenable pour le regard. L'allure générale et la tenue vestimentaire de La Folle sont celles d'un être normal. Pourtant, sa robe ouverte sur la poitrine, son regard tourné

et le maniérisme de ses doigts longs et maigres expriment l'angoisse et le dérèglement de son esprit. Pour parfaire la vision des hautes et des pensées tragiques qui l'habitent, une spirale de chimères, dans une harmonie de rouges, s'échappe de son crâne et se termine par un masque ricanant.



La Folle, 1925,
Otto Dix (1891-1969),
Stuttgart, Galerie der Stadt.

La Folle d'Otto Dix illustre les hallucinations psychosensorielles de la psychose hallucinatoire chronique (PHC). Celles-ci sont fréquemment auditives, comme en témoignent les masques hurlants dans le dos du personnage. Ces voix sont très « sensorialisées », elles véhiculent des messages injurieux ou menaçants. Des attitudes d'écoute, voire de véritables conversations avec les voix, sont observées. L'automatisme mental est constant. Le délire d'influence conduit quelquefois le patient à commettre des actes bizarres, qu'il dit accomplir contre son gré ; ainsi les mouvements des mains et la robe ouverte peuvent-ils être les conséquences des ordres reçus par l'halluciné.

Figure n° 18 : Psychose hallucinatoire chronique.

La PHC est une entité clinique purement française qui a été décrite par Gilbert Ballet en 1912. Si aujourd'hui le DMS IV ignore l'affection, c'est parce que cette nosographie critique est une transposition chez l'homme de modèles issus de l'expérimentation animale. Or l'animal de laboratoire, indispensable pour les essais cliniques de médicaments, ne présente pas (en l'absence de langage, le délire est impossible) de troubles psychiatriques strictement superposables à ceux qui sont observés chez l'homme. C'est pourquoi, outre la psychose hallucinatoire chronique, le DMS IV ignore la paranoïa et a bien du mal à se repérer dans le champ des névroses.

Les psychoses hallucinatoires chroniques sont des psychoses délirantes chroniques reposant sur le syndrome d'automatisme mental, qui en constitue le noyau, auquel se surajoute une superstructure délirante.

Le début est tardif, il apparaît après 30 ans, chez des personnes le plus souvent de sexe féminin et présentant une personnalité à traits de caractère sensitif ou psychasthénique.

La maladie débute, généralement de manière progressive, par des symptômes constituant le petit automatisme mental, selon De Clérambault, caractérisé par des intuitions abstraites, dévidages muets de souvenirs ou de pensées, arrêts de pensée, répétitions d'une phrase ou de plusieurs mots.

Le délire installé s'accompagne d'hallucinations et s'organise autour du grand automatisme mental selon De Clérambault :

- * Impression d'avoir sa pensée devancée, devinée et répétée en échos par une voix intérieure étrangère à lui-même.
- * Impression d'avoir ses actes commentés, critiqués.
- * Impression d'avoir sa propre pensée qui devient une réalité extérieure, étrangère à lui-même. Il s'y associe souvent des hallucinations qui peuvent être de différents types :

1) Hallucinations auditives : Ce peut être des bruits divers, de la musique. Mais ce sont le plus souvent des hallucinations acoustico-verbales. Des voix connues ou inconnues s'adressent au patient plus souvent pour l'injurier ou le critiquer que pour lui dire des choses agréables. Les patients essaient parfois de se protéger de ces voix avec des baladeurs.

2) Hallucinations olfactives et gustatives : Elles sont fréquentes et renforcent le sentiment d'être victime d'un empoisonnement mais ce sont généralement des mauvaises odeurs ou des goûts étrangers.

Ce sont des psychoses délirantes chroniques non systématisées, d'évolution insidieuse, caractérisée par la prééminence des mécanismes imaginatifs dans la construction du délire et la richesse en thèmes grandioses et fantastiques. Ces psychoses ne comportent pas d'altération intellectuelle et affective et se caractérisent par une insertion socio-économique longtemps conservée. Elles se retrouvent chez les femmes, en général après 35 ans, de structure psychotique et ne présentant pas de troubles particuliers de la personnalité.

II-1-3-Les paraphrénies (17)

Cette évolution se fait par poussées (moments féconds) souvent sous-tendues par des modifications thymiques entrecoupées de rémissions. Sous traitement, on observe une extinction des phénomènes hallucinatoires avec enkystement des voix et du délire ; l'état du sujet permet le plus souvent une vie sociale normale.

psychotopes. Cette évolution se fait par poussées (moments féconds) souvent sous-tendues par des modifications thymiques entrecoupées de rémissions. Sous traitement, on observe une extinction des phénomènes hallucinatoires avec enkystement des voix et du délire ; l'état du sujet permet le plus souvent une vie sociale normale.

ambitieuses et de démence...) ne se voit plus surtout depuis l'instauration des traitements psychotropes. Cette évolution se fait par poussées (moments féconds) souvent sous-tendues par des modifications thymiques entrecoupées de rémissions. Sous traitement, on observe une extinction des phénomènes hallucinatoires avec enkystement des voix et du délire ; l'état du sujet permet le plus souvent une vie sociale normale.

L'évolution classique, faite de quatre phases (inquiétude, persécution, idées et de très rares cas d'actes agressifs. Il peut en résulter des modifications du comportement avec fuite, abandon du domicile patient pense qu'il doit être un personnage important pour qu'il soit l'objet de tant d'attention. Les thèmes des idées délirantes sont à la fois la persécution et la mégalomanie. Le mouvement involontaires et de l'émission de sons vocaux.

5) Hallucinations psycho-motrices verbales : Ce sont des impressions de voix intérieures qui parlent dans les organes (gorge, estomac) et s'accompagnent parfois de mouvements involontaires et de l'émission de sons vocaux.

4) Hallucinations tactiles et cénesthésiques :

3) Hallucinations motrices : Ce sont des hallucinations de mouvements actifs et passifs. Les plus fréquemment décrites sont des impressions de déplacement des membres, de soulèvement du corps, d'impulsion ou de blocage.

Elle est chronique. Les moments féconds avec réactivation du processus alternent avec des périodes de relative sédation. A long terme deux cas se présentent :

- Apparition d'une véritable dissociation schizophrénique (surtout dans les formes fantastiques).
- Appauvrissement progressif des élaborations délirantes témoignant d'une certaine indifférence du sujet (surtout dans les formes confabulantes).

c) Evolution

* Les thèmes du délire peuvent être variés : transformations cosmiques, mégalomanie, filiation supérieure, persécution d'influence, métamorphose.

l'existence du paraprène.

Il existe une conservation paradoxale de l'adaptation à la réalité, véritable juxtaposition du monde délirant et du monde réel qui a fait parler de « diplopie » de conscience.

* Le mécanisme est de type imaginatif avec fabulation, avec parfois interprétation ou intuition. Le délire est incohérent, mal organisé et n'envahit pas tout le champ de la

b) Thèmes et mécanismes du délire

En pratique les paraphrénisations de délires schizophréniques sont peut être plus fréquentes que les délires parapréniques purs. Certains schizophréniques, en effet, finissent par faire de grands délires fantastiques où se mêlent les autres symptômes de leur schizophrénie, telle que la dissociation.

luxuriant.

* La forme fantastique où les hallucinations auditives voire corporelles s'associent au processus imaginatif, le délire à thème cosmique, de métamorphose, de réincarnation est

Ce contexte évoque alors une parenté avec l'hystérie.

* La forme imaginative, véritable fabulation qui s'enrichit en permanence d'éléments extérieurs, lectures, conversations, événements de l'actualité ou de l'histoire (filiation royale).

a) On distingue deux sortes de paraprénies :

Chant d'amour par nouvelle
 lune, 1939, Paul KLEE
 (1879-1940), Berne,
 Kunstmuseum, couleur à l'eau
 de jute, cadre original, 100 x 71.



*jamais méchant. Sa composition
 s'équilibre entre ses penchants
 poétiques, son goût du symbole
 et son souci de répondre aux
 exigences de la peinture.*

Paul Klee est un artiste
 solitaire. Très influencé
 par la Méditerranée et
 sa lumière, grand voyageur, il
 dira en Tunisie : « La couleur
 et moi sommes un...
 Je suis peintre. »
 Son style très poétique et coloré
 ne travaille que l'abstraction.
 Après l'arrivée au pouvoir
 des nazis en 1933 et leur
 déclaration d'art dégénéré
 pour les « abstraits », Klee
 sera, comme d'autres artistes,
 contraint à l'exil et partira
 pour la Suisse.
 La manière de Klee est unique
 et ne se confond avec aucune
 autre. Son ton grave, parfois
 plein de malice, de naïveté, n'est

Ce tableau de Klee pourrait exprimer à la fois le vécu corporel épars et l'anxiété des patients schizophrénies. L'étymologie du mot « schizophrénie » rend bien compte de la destruction de la personnalité par la psychose. L'éprouvé corporel peut être profondément perturbé, avec sensation de perte de l'intégrité des limites du corps, modifications des organes internes, minéralisation, décomposition, voire dévitalisation. Ces transformations corporelles évoluent dans un contexte d'anxiété majeure, connue sous le nom d'« angoisse de morcellement ».

Figure n° 19 : Schizophrénie.

La démence précoce de Kraepelin a deux caractéristiques qui seront généralement acceptées :

a) C'est une maladie chronique survenant sans cause extérieure et évoluant généralement de façon déficitaire.

De 1887 à 1898, Kraepelin distingue la psychose mania-co-dépressive (PMD) de la dementia praecox, sur le critère évolutif de l'état démentiel terminal. Il assimile l'hébétéphrénie à la démence précoce, puis y intègre la catatonie et la démence paranoïde. Enfin, il décrit les trois grandes formes cliniques (forme paranoïde, hébétéphrénie et catatonie) et oppose aux délires paranoïdes les délires paranoïques et la paraphrénie dont le potentiel évolutif "déficitaire" est moindre.

Deux noms dominent l'histoire de la schizophrénie, ceux de Emil Kraepelin (1856-1926) et de Eugen Bleuler (1857-1939). Avant eux, bien des auteurs avaient décrit, parmi les états de démence observée dans les asiles, des tableaux cliniques ayant pour caractéristiques d'être acquis, de frapper des sujets jeunes et d'avoir une évolution déficitaire lourde (Esquirol ; Hecker : hebephrenia).

II-2-1-Historique (22)

Type de psychose caractérisée par la dissociation du Moi, la schizophrénie est encore aujourd'hui le plus déconcertant des troubles psychiques et suscite de violentes polémiques entre les psychiatres des différentes écoles. Il existe actuellement plusieurs définitions d'un ensemble de tableaux cliniques réunis sous le nom de schizophrénie (du grec Skhisein, fendre et phrénos, pensée) nous choisissons ici la définition d'Henri Ey qui paraît claire et consensuelle. (21)

C'est un ensemble de troubles associant discordance, incohérence idéoverbale, ambivalence, autisme, idées délirantes, hallucinations mal systématisées et profondes perturbations affectives dans le sens du détachement et de l'étrangeté des sentiments. Ces troubles ont tendance à évoluer vers un déficit et une dissociation progressive et chronique de la personnalité.

Depuis Bleuler, de très nombreux travaux ont approfondi certains aspects de la schizophrénie, sans amener de nouvelle synthèse. Parmi ceux-ci, ont particulièrement influencé l'évolution des idées sur le concept de la schizophrénie :

* Les troubles secondaires (le délire, l'ambivalence, l'autisme) qui sont psychogéniques : il s'agit soit de modifications des fonctions psychiques, soit de tentatives d'adaptation au processus pathologique.

* Les troubles primaires qui reflètent le processus schizophrénique (trouble élémentaire des associations, accès d'obtusité, troubles de l'humeur, tendances aux stéréotypes et aux hallucinations, troubles somatiques).

Les troubles primaires qui reflètent le processus schizophrénique (trouble élémentaire des associations, accès d'obtusité, troubles de l'humeur, tendances aux stéréotypes et aux hallucinations, troubles somatiques).

Bleuler décrit les troubles fondamentaux du syndrome schizophrénique : le relâchement des associations, la baisse de l'affectivité, l'ambivalence et l'autisme. Les autres symptômes sont accessoires. Mais il oppose surtout deux types de manifestations :

Bleuler décrit les troubles fondamentaux du syndrome schizophrénique : le relâchement des associations, la baisse de l'affectivité, l'ambivalence et l'autisme. Les autres symptômes sont accessoires. Mais il oppose surtout deux types de manifestations :

- Il définit ainsi les schizophrénies : "Par le terme d'émence précoce nous désignons un groupe de psychoses dont l'évolution est tantôt chronique, tantôt faite de poussées intermittentes, et qui peut cesser ou rétrocéder à tout moment, mais sans permettre une totale restitutio ad integrum. Cette maladie se caractérise par un type spécial d'altération de la pensée, des sentiments et de la relation au monde extérieur, qu'on ne retrouve nulle part ailleurs sous cet aspect particulier".
- La schizophrénie n'est pas une maladie mais un groupe syndromique.
 - Ses limites sont plus larges, puisque Bleuler y intègre la paraphrénie et surtout les formes mineures telle que la schizophrénie simple.
 - Le critère n'est pas évolutif mais clinique, c'est la dislocation des fonctions psychiques. L'évolution déficitaire n'est pas constante, une rémission ou une guérison reste un effet toujours possible.

Bleuler, en 1911, crée le terme de schizophrénie, qui diffère partiellement de la d'émence précoce de Kraepelin :

- Le trouble fondamental est l'appauvrissement émotionnel, c'est une d'émence affective et non pas seulement intellectuelle.

Le taux de prévalence ponctuelle (nombre de cas de la maladie au sein d'une population pendant une période déterminée) dans la population est généralement estimé entre et la culture.

Il existe d'assez grandes différences d'une étude épidémiologique à l'autre, liées essentiellement à des variations nosologiques et aux critères diagnostiques retenus. Lorsque cette difficulté peut être maîtrisée, les données sont assez semblables quels que soient le pays

a) Données épidémiologiques

L'étiologie de la schizophrénie est méconnue. Elle n'est probablement pas unique et paraît liée aux interactions de plusieurs facteurs dont aucun ne peut, actuellement, expliquer l'ensemble des phénomènes cliniques observés.

II-2-2-Etiologie et pathogénie

Dans l'ensemble, l'école française garde une conception assez restrictive de la schizophrénie, centrée sur des notions de maladie chronique et de potentialité évolutive déficitaire. Cette position conduit à exclure de la schizophrénie les états aigus et les délires chroniques non déficitaires, et à tracer des frontières imprécises avec les formes mineures.

- Le courant phénoménologique avec Minkowski, qui fait de la perte du contact vital au réel le trouble fondamental de la maladie, et Dide et Guiraud qui voient dans l'athymhormie l'origine des états déficitaires.
- Les travaux de Langfeldt, qui introduisent la notion de psychoses schizophréniformes en distinguant les psychoses processuelles des réactions schizophréniques (schizophrénies aiguës) survenant sur des personnalités bien adaptées, de meilleur pronostic.
- Les travaux de Leonhard, décrivant à l'inverse de la tendance kraepelinienne, plusieurs psychoses en tant qu'entités autonomes.
- Kasanin, qui introduit le terme de psychose schizo-affective, indépendante des deux grandes psychoses.
- Issue du courant psychanalytique, la description de nombreuses formes d'états limites, de personnalité borderline, étendant les frontières du groupe des schizophrénies vers les formes mineures.

L'intervention de facteurs génétiques dans la schizophrénie paraît actuellement bien démontrée. Cependant, la nature de ces facteurs et leurs relations avec les facteurs d'environnement restent à éclaircir.

c) Facteurs génétiques (22)

Un statut socio-économique bas a parfois été mis en avant comme cause favorisante de la maladie, ou comme facteur précipitant sur des personnalités prédisposées. En fait, il semble bien que de telles conditions sociales soient plutôt des conséquences que des causes de la schizophrénie.

Les changements du milieu culturel semblent jouer un rôle favorisant dans le déclenchement de la maladie : urbanisation, acculturation, isolement social et migrations notamment. De fait, la réactivité des schizophrènes s'étend à toutes les modifications de leur environnement, comme le montre la particulière fréquence des "événements vitaux" précédant les épisodes initiaux et les rechutes de la maladie.

En revanche, il ne semble pas exister de grandes variations de fréquence de la schizophrénie d'une culture à l'autre.

b) Facteurs socioculturels (22)

Le risque de morbidité par schizophrénie, sur une vie entière, serait en Europe de 0,2 et 2 %. Le risque de morbidité par schizophrénie, qui semble diminuer actuellement (leur espérance de vie augmente plus vite que celle de la population générale) reste encore importante et n'est pas liée uniquement au risque de suicide. Celui-ci est pourtant beaucoup plus élevé (20 à 40 fois) chez les schizophrènes que dans la population générale, mais il reste inférieure à celui des maniacodépessifs.

Le sexe n'intervient pas dans les taux de prévalence globale. Il semble intervenir à la fois dans les taux d'hospitalisation (surmorbidity hospitalière féminine après 35 ans) et dans l'âge de survenue (l'âge le plus fréquent des premières admissions à l'hôpital est inférieur à 25 ans chez l'homme, entre 25 et 35 ans chez les femmes).

L'incidence est évidemment modulée par l'âge, la majorité des cas survenant entre 15 et 35 ans.

1) Les études sur les familles de schizophrènes montrent de façon concordante une augmentation du risque morbide, d'autant plus élevé que le lien de parenté est plus étroit. Alors que le risque morbide est de l'ordre de 1 % dans la population générale, il s'élève à environ 4 % dans la parenté du deuxième degré, à 6 % chez les parents et à 10 % dans le reste de la parenté du premier degré. Le risque est supérieur à 30 % pour les enfants de deux parents schizophrènes.

2) Les études de jumeaux, reposant sur le calcul du taux de concordance, montrent que celui-ci est trois fois plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Le risque morbide pour le jumeau dizygote d'un malade schizophrène est dix fois plus élevé que dans la population générale, et 20 à 40 fois plus élevé pour un jumeau monozygote.

3) Les études d'adoption sont particulièrement intéressantes pour approcher le rôle de l'environnement. Les enfants de schizophrènes, adoptés même très jeunes par des parents nourriciers non schizophrènes, présentent un risque morbide élevé, du même ordre que celui des enfants de schizophrènes élevés dans leur milieu d'origine. Le risque morbide observe chez les parents adoptifs d'enfants schizophrènes, est le même que dans la population générale, alors que celui qu'on observe chez les parents biologiques est élevé. Les enfants de parents normaux, adoptés par des schizophrènes, ont le même risque morbide que la population générale.

Ainsi l'adoption, voire le placement familial précoce ne paraissent pas diminuer le risque de schizophrénie.

Ces études génétiques, qui établissent l'importance de l'hérédité dans la schizophrénie, soulèvent plusieurs questions :

* Le mode de transmission reste discuté. Trois hypothèses peuvent être retenues :

- une transmission polygénique ou hétérozygote,
- une transmission à deux gènes,
- une transmission monogénique dominante avec pénétrance partielle.

S'il n'existe pas d'arguments formels en faveur d'une de ces trois hypothèses, la dernière est cependant actuellement considérée comme la plus probable.

La dissociation de la vie mentale est souvent considérée comme le trouble fondamental. Par ce mot, on entend, la dislocation, la perte d'unité de la personnalité du sujet, qui se traduit dans le domaine de la pensée et de l'affectivité comme dans les comportements. Elle a pour caractéristique d'être très variable et de faire cohabiter ou se succéder incohérences et bizarreries avec des performances intellectuelles ou une finesse affective parfois remarquables.

a) La dissociation intellectuelle (22)

Les expressions cliniques de la schizophrénie sont très variées d'un malade à un autre, et fluctuent avec le temps. Par ailleurs, de très nombreux symptômes ont été décrits, dont aucun n'est pathognomonique, et qui se combinent de façon très variable, sans jamais réaliser de tableau clinique complet. Les expressions cliniques s'ordonnent autour de trois grandes dimensions sémiologiques : la dissociation, le délire et l'autisme. (23)

II-2-3-Clinique

Actuellement, un débat divise les tenants d'une origine neurodéveloppementale, et ceux qui plaident pour une origine neurodéveloppementale à la maladie. Il semble que cette dernière hypothèse soit la plus vraisemblable : on envisage le début des anomalies pendant la vie utérine (particulièrement au début du cinquième mois de gestation au moment de la migration du noyau neuroectodermique) ou en période néonatale, créant ainsi une "fragilité" qui, associée à des facteurs socio-environnementaux défavorables, exprimera la maladie à l'adolescence.

d) Hypothèses biologiques (22)

* L'existence de schizophrénies sans hérédité schizophrénique rend très vraisemblable l'unicité de la maladie.

* Le risque génétique relativement bas et le taux de concordance des jumeaux monozygotes ne dépassant pas 50 % rendent très probable de larges interactions entre les facteurs génétiques et l'environnement.

1) La dissociation de la pensée :

Le déroulement de la pensée est souvent perturbé par des ralentissements, voire des suspensions du cours des idées (barrages), et par des phénomènes de persévération ou de répétition stéréotypée des mêmes idées. Le trouble des associations s'exprime souvent par de brusques ruptures de sens, des contaminations d'une idée à une autre, des coq-à-l'âne ou des associations absurdes, une diffusion faite de digressions incontrôlables et sans rapport entre elles.

Les facultés d'attention et de concentration sont affaiblies, relâchées et variables d'un moment à l'autre. Elles participent au flou de la pensée en empêchant le sujet de limiter son champ d'attention, sans cesse envahi par une abondance de perceptions extérieures et intérieures qu'il ne peut intégrer.

Les troubles du langage reflètent le manque de cohérence de la pensée et perturbent lourdement les possibilités de communication : ralentissement intermittent du débit de voix, bredouillements, accès de mutisme, discours en aparté, accès de verbigeration ou d'impulsions verbales.

La perte de spontanéité du langage peut se traduire par une latence des réponses, une extrême pauvreté de la parole, une répétition automatique des paroles de l'interlocuteur ou des stéréotypes sans fin.

Les altérations sémantiques se repèrent dans le détournement du sens des mots et dans les néologismes, mots créés de toutes pièces pour exprimer des concepts obscurs et personnels. Au maximum, le langage totalement déformé et incompréhensible, interdit toute communication.

La pensée schizophrénique est très détachée de la logique commune, tantôt excessivement concrète et répétitive, incapable de généralisation correcte et de synthèse, le plus souvent coupée de la réalité, envahie de subjectivité, de représentations archaïques, d'élaborations imaginaires ou délirantes sans suite ni cohésion.

Trois particularités méritent d'être soulignées : la tendance au symbolisme, c'est-à-dire le recours à des métaphores et à des images donnant aux expressions du schizophrène un caractère bizarre, maniéré et flou ; l'abstractionnisme ou tendance systématique à la manipulation "gratuite" des concepts abstraits ; le rationalisme morbide enfin, activité mentale pseudo-logique, où la pensée se perd dans des raisonnements d'allure scientifique ou philosophique totalement détachée du réel.

3) Les troubles du comportement

Les troubles psychomoteurs, à niveau élémentaire, expriment l'ambivalence et la perte de l'unité de la vie mentale : indécision du geste, caractère emprunté et maladroit des attitudes, maniérisme et bizarrerie de la mimique, caractère contradictoire ou absurde de certaines conduites.

La vie sociale, familiale et sentimentale est généralement très perturbée, soumise sans contrôle à l'émergence des pulsions et fantasmes archaïques : alternance d'indifférence et de brusques mouvements d'agressivité ou de passion, fixations incestueuses ou homosexuelles, repli narcissique, sexualité auto-érotique ou "désaffectivée", parfois perverse.

La vie sociale, familiale et sentimentale est généralement très perturbée, soumise sans contrôle à l'émergence des pulsions et fantasmes archaïques : alternance d'indifférence et de brusques mouvements d'agressivité ou de passion, fixations incestueuses ou homosexuelles, repli narcissique, sexualité auto-érotique ou "désaffectivée", parfois perverse.

traduisant l'impossibilité d'intégrer l'ambivalence "normale" des sentiments en une affectivité pulsions et de sentiments contraires, amour et haine, désir et rejet, fusion et séparation, négatif et positif les divers actes psychologiques". Elle s'exprime par la simultanéité de tendance de l'esprit schizoïde à considérer dans le même temps sous leurs deux aspects l'ambivalence affective et volitionnelle, toujours présente d'après Bleuler, est "cette et l'expression émotionnelle et le parasitisme de la mimique.

inexprimable (parathymies). On peut en rapprocher la discordance entre les contenus verbaux immotivé, brusque envahissement par des affects d'élation, d'angoisse, de désespoir neutralité affective : colère violente lors d'une frustration minime, accès de rire apparemment Des réactions émotionnelles brutales peuvent toujours venir rompre cette apparence à l'égard d'autrui comme à l'égard d'eux-mêmes.

probablement le retrait affectif, les attitudes négatives de mise à distance et de mépris ironique soustraire le plus possible aux sollicitations extérieures. Cette attitude défensive explique L'hypersensibilité est en fait très fréquente chez les schizoïdes, les amenant à se pathogénique du déficit affectif.

La notion d'athymhorie, ou perte de l'élan vital, exprime pour Guiraud l'importance sentiment asthénique de désintérêt, d'aboulie et d'inertie.

des réactions émotionnelles s'accompagnent dans le domaine des désirs et des projets d'un L'indifférence à autrui, la froideur dans le contact, l'apparence insensible, la lenteur considérée comme un symptôme fondamental surtout dans les formes chroniques.

L'appauvrissement de l'affectivité et des réactions émotionnelles a toujours été

2) La dissociation affective :

Classiquement considéré comme secondaire à la dissociation, le délire schizophrénique ne peut guère en être séparé. Il s'accompagne souvent de profondes modifications de la perception de soi-même et du monde extérieur, dans une ambiance parfois euphorique (sensation d'omniscience, de toute-puissance) ou, plus souvent, dans une atmosphère d'angoisse (sentiment d'hostilité de l'ambiance, de menace, de catastrophe). La perte des limites du soi est caractéristique de ces expériences.

b) Le délire paranoïde

Des comportements impulsifs restent toujours possibles sur ce fond d'inertie. Ces impulsions souvent absurdes, provocantes ou saugrenues, peuvent aussi exprimer très crûment des mouvements instinctuels ou des pulsions archaïques : exhibition, barbouillages, coprophagies... Les impulsions hétéro-agressives sont rares mais souvent remarquables par leur violence froide, leur imprévisibilité et leur caractère symbolique ou délirant. Beaucoup plus fréquentes, les impulsions auto-agressives participent au risque suicidaire élevé des schizophrènes. Certains de ces suicides témoignent d'un rituel délirant compliqué. On peut rapprocher de ces comportements certaines automutilations (scarifications cutanées, brûlures de cigarettes, émasculaton...).

Les conduites sociales sont sévèrement perturbées : l'ambivalence et le désintérêt entraînent fréquemment un isolement social progressif, un abandon des activités scolaires, professionnelles ou de loisir et une rupture des liens familiaux ou affectifs. L'appauvrissement progressif peut aller jusqu'à un apragmatisme total, avec clinophilie, négligence corporelle, refus d'alimentation et pseudo-gâtisme.

Le syndrome catatonique regroupe un ensemble de troubles moteurs particulièrement caractéristiques : un négativisme psychomoteur (attitude de retrait, esquive du contact physique, refus de la main tendue, opposition et repli), une inertie (suspension des gestes, passivité) parfois associée à une suggestibilité paradoxale (répétition passive des gestes de l'entourage, échouerie, échopraxie), des stéréotypies (ou répétition inlassable des mêmes gestes ou des mêmes conduites), des hyperkinésies (surtout agressives ou clastiques), une cataplexie enfin (perte de l'initiative motrice, flexibilité cirreuse, plasticité et conservation des attitudes imposées).

Bleuler définit l'autisme comme une perturbation très caractéristique de la schizophrénie, "qui intéresse la relation de la vie intérieure au monde extérieur. C'est l'évasion de la réalité, et en même temps la prédominance relative absolue de la vie intérieure... Les grands schizophréniques vivent dans un monde à eux, où leurs désirs sont exaucés et où les obstacles sont exclus". Il précise ainsi la notion de "perte du sens de la réalité" de Janet en estimant que ce sens n'est pas totalement aboli chez les schizophréniques, mais qu'il l'est seulement dans certains domaines, et souligne l'aspect positif de l'autisme, reconstruction d'un

c) L'autisme

Tous les mécanismes délirants peuvent être observés (distorsions perceptives, hallucinations et l'autotisme mental. Les hallucinations sont le plus souvent acoustico-verbales, mais elles peuvent être visuelles, olfactives ou céphaliques. On observe aussi des hallucinations dites psychiques (voix intérieures) et des pseudo-hallucinations (images mentales ou idées abstraites) à caractère non sensoriel, proche de l'autotisme mental. Le syndrome d'autotisme mental comporte la perception par le sujet de l'énoncé ou du commentaire de ses actes, l'impression que sa pensée est devinée, devancée, parasitée ou répétée en écho, et le sentiment que sa pensée et ses actes sont soumis à une influence extérieure. Les thèmes délirants sont souvent intriqués, centrés sur des idées de persécution, de menace et d'influence, le délire peut incorporer des thèmes de catastrophe, de toute-puissance, de divination ou d'érotomanie. L'aspect du délire peut se modifier avec l'évolution. A cours des poussées processuelles ou des accès aigus, il prend l'allure de bouffées délirantes, s'enrichissant d'expériences de dépersonnalisation, de déréalisation, de déjà vécu et de transformations corporelles. Le délire, très variable, est alors immédiatement vécu, sans aucune distance ni critique, dans un bouleversement émotionnel intense. En dehors de ces accès on observe un certain appauvrissement des thèmes qui prennent un aspect plus stéréotypé et moins immédiat. Évoluant sur un mode chronique, le délire reste marqué par la dissociation : il est imprécis, variable, mobile, sans cohérence logique, volontiers contradictoire et abstrait. Le terme de "paranoïde" fait référence à cette absence de structure et de systématisation par opposition à celui du "paranoïaque".

Représentant environ 20 % des formes de schizophrénies, elle débute typiquement à l'adolescence de façon insidieuse et progressive, par des troubles de la concentration intellectuelle responsables d'une baisse du rendement scolaire ou professionnel. Peu à peu s'installeront des troubles de l'affectivité et du caractère entraînant un repli social, une apathie

2) L'hébéphrénie :

C'est la forme la plus fréquente, et la plus "floride", c'est-à-dire productive sur le plan symptomatique. Elle se caractérise par la présence d'un délire paranoïde plus ou moins riche et d'un syndrome dissociatif. Elle apparaît classiquement plus tardivement que la forme hébéphrénique, souvent au décours d'un ou plusieurs accès délirants aigus incomplètement résolus. Elle est relativement sensible aux chimiothérapies qui permettent le plus souvent de contrôler l'évolution, la rendant discontinue et favorisant les réaménagements sur un mode pseudo-névrotique ou caractériel. Les formes non traitées ou résistantes au traitement connaissent une évolution faite de poussées processuelles et de rémissions partielles, avec une désagrégation progressivement croissante de la personnalité au cours de laquelle le délire s'appauvrit et devient de plus en plus incohérent. (22)

1) La schizophrénie paranoïde :

a) Les formes cliniques classiques

Les modalités cliniques de la schizophrénie sont très diverses. A côté des trois principales formes définies par Kraepelin (hébéphrénie, forme paranoïde et catatonie) auxquelles Bleuler a ajouté la schizophrénie simple, de nombreux aspects ont été décrits depuis le début du siècle. Les progrès thérapeutiques ont multiplié le nombre de formes intermittentes ou dysthymiques et centré l'intérêt sur les aspects évolutifs, notamment sur les formes de début. Par ailleurs, de multiples formes mineures ont fait l'objet de descriptions cliniques, rendant assez floues les frontières entre la schizophrénie, les organisations névrotiques et les caractères pathologiques.

II-2-4-Formes cliniques (22)

monde à soi, soumis aux productions fantasmatiques et indépendant de la logique de la réalité et de l'existence des autres. Conséquence de la dissociation, l'autisme explique le repli sur soi-même, l'indifférence et l'impénétrabilité du monde des schizophréniques.

Le pronostic des formes catatoniques est plus sévère que celui des autres formes de schizophrénie. Cependant, il faut signaler que certains syndromes catatoniques évoluent de façon récurrente et périodique, ce qui a fait discuter leur situation nosologique. Rappelons enfin qu'un syndrome catatonique peut être secondaire à une affection somatique (infectieuse, neurologique ou toxique).

décharges motrices d'une violence incontrôlable. (22)

Des accès de fureur catatonique peuvent survenir de façon brutale, sous la forme de automatique et un syndrome cataleptique.

presque total, avec éventuellement des attitudes d'oppositionisme ou d'obéissance motrices et négativisme. La stupeur catatonique réalise un état d'immobilité et de mutisme dissociatif dans la sphère de la psychomotricité avec inertie, maniérisme, stéréotypes devenue très rare actuellement. Elle se caractérise par une prédominance du syndrome

3) La forme catatonique :

Décrite initialement par Kahlbauer, cette forme, fréquente au début du siècle, est

aux thérapeutiques. (22)

amélioration remarquables restent possibles, ces formes sont, dans l'ensemble, peu sensibles croissant et des possibilités d'adaptation sociale de plus en plus apparues. Si des s'accroissent, tandis que les rémissions très partielles laissent s'installer un état déficitaire L'évolution se fait souvent par poussées au cours desquelles les troubles de la pensée un autisme pauvre, tandis que le délire reste absent ou peu exprimé.

discordance idéique et verbale, l'indifférence affective et l'apragmatisme entraînent peu à peu Ulérieurement, le tableau clinique sera dominé par le syndrome dissociatif, la idéations parasites annonciatrices de l'automatisme mental.

de transformation corporelle, ou de ruminations obsessionnelles qui évolueront vers les fonctionnement des organes ou l'identité sexuelle, premières manifestations d'une expérience de référence ou de persécution, mais aussi des inquiétudes hypochondriaques concernant le particulièrement des manifestations pseudo-phobiques sous-tendues par des idées délirantes des manifestations d'allure névrotique sont fréquentes au début de l'évolution et drogues peut représenter une tentative de lutte contre l'angoisse et l'inertie intellectuelle. Enfin ésotériques ou religieux à caractère symbolique et abstrait. Le recours à l'alcool ou aux laissent parfois place à des actes impulsifs ou à de brusques engouements parascientifiques, et une indifférence hostile à l'entourage. La perte progressive des intérêts, l'inertie et l'aboulie

3) Les formes à début progressif sont un peu plus fréquentes que les formes aiguës. Toutes les manifestations initiales citées à propos de l'hébéphrénie peuvent constituer le premier symptôme, mais bien entendu aucun n'a de valeur diagnostique en elle-même :

Bien que cela soit rare, une maladie maniaque-dépressive peut commencer à l'adolescence et le risque est réel de porter alors, à tort, un diagnostic de schizophrénie. (24)

2) Des épisodes d'allure maniaque ou dépressive peuvent également inaugurer la maladie. Ils sont qualifiés d'atypiques devant l'absence de syntonie, la froideur des affects, l'incohérence des associations, l'existence de thèmes délirants évocateurs. Les états mixtes sont assez fréquents. (23)

Il est impossible de prédire le devenir de ces épisodes en fonction de la nature même des signes "schizophréniques" au cours de l'épisode aigu tels que les thèmes de transformation corporelle ou le négativisme, et certains auteurs de langue anglaise parlent ici de schizophrénie aiguë, sans attacher à ce terme la notion d'une "fatalité déficitaire".

1) Un épisode délirant aigu inaugural pose surtout le problème de son devenir, c'est-à-dire celui de la qualité de restitution après l'épisode psychotique aigu. On estime généralement qu'un tiers de ces états aigus guérit sans suite notable, un tiers se répète de façon plus ou moins espacée et cyclique, et un tiers évolue vers un état schizophrénique patent.

Les problèmes soulevés par les diverses modalités cliniques sont évidemment très différents selon le stade et l'allure d'évolution. L'importance d'une mise en route précoce des mesures thérapeutiques explique l'intérêt porté aux formes de début.

b) Les formes cliniques selon l'évolution

Elle se caractérise par l'installation insidieuse et progressive d'une perte des intérêts et des initiatives, par une restriction importante des relations sociales et familiales et par une affectivité ambivalente et appauvrie. Il n'y a ni hallucinations, ni délire ; les troubles de la pensée sont présents mais discrets. Le handicap social est généralement important mais une certaine adaptation dans des milieux marginaux et tolérants reste longtemps possible. Ces formes gardent cependant une potentialité d'évolution lente vers un déficit marqué.

4) La schizophrénie simple

6) Les formes intermittentes ou périodiques semblent également plus fréquentes actuellement. Si l'on n'observe plus guère de catatonies périodiques, le diagnostic de schizophrénie dysthymique est de plus en plus souvent porté. Par ce terme voisin de celui de "psychose cycloïde" et de "psychose schizo-affective", on dénomme des états associant des symptômes thymiques (excitation ou dépression) et des symptômes dissociatifs et délirants, évoluant par poussées aiguës, récurrentes sans déficit marqué dans l'intervalle des épisodes. Elles apparaissent à l'âge adulte, sur des personnalités en général repliées, socialement isolées.

La notion de schizophrénie incipiens recouvre une réalité clinique analogue mais se situant avant tout épisode pathologique cliniquement manifeste.

5) Les formes dites résiduelles ont été multipliées par ces thérapeutiques. On dénomme ainsi des tableaux cliniques pauci-symptomatiques, limités à quelques bizarreries idéiques ou comportementales, à un handicap social relatif ou à une pauvreté des relations affectives, persistant comme séquelles au décours d'une poussée processuelle, sans caractère évolutif.

4) A l'opposé des formes initiales, de très nombreuses formes terminales ont été décrites (Kleist, Leonhard) selon la prédominance du déficit schizophrénique dans tel ou tel domaine de la psychique. Elles ont perdu beaucoup de leur intérêt avec l'apparition des thérapeutiques actives.

thématique délirante.

Le diagnostic ne peut en aucun cas reposer sur la nature du symptôme initial, mais plutôt sur un contexte psychologique, sur la perception d'une discordance débutante ou l'ébauche d'une éreutrophobie et surtout dysmorphophobie), de conduites de délinquance ou de déviations des obsessionnelles qui peuvent annoncer une idée délirante à thème corporel (nosophobie, ultérieurement sur un mode schizophrénique mais aussi de manifestations phobico-alimentaires et particulièrement l'anorexie mentale, dont environ 20 à 30 % des cas évoluent où elles peuvent exprimer la première atteinte de la maladie. Il s'agit de troubles des conduites Certaines manifestations doivent cependant attirer particulièrement l'attention dans le mesure la réaction de l'angoisse névrotique, et des comportements oppositionalistes et inhabituels. L'adolescence est précisément l'âge des grandes fluctuations de l'affectivité et des intérêts, de

c) Les formes atypiques et formes mineures (22)

1) Les formes pseudo-névrotiques. On observe assez souvent au début de l'évolution des symptômes d'allure névrotique, tentatives de défense contre l'angoisse et la dissociation. Plus rarement, les manifestations névrotiques persistent au premier plan du tableau clinique ou réapparaissent au cours de l'évolution.

Les phobies, souvent des phobies sociales, participent au repli sur soi et peuvent être sous-tendues par la crainte délirante d'être observé, deviné dans ses pensées ou influencé par autrui.

Les obsessions sont fréquentes, particulières par leur caractère abstrait et stéréotypé, froidement rationalisé. Sans grande lutte anxieuse et sans réelle critique, elles sont souvent proches d'une idée imposée, d'une hallucination psychique.

Toutes les manifestations hystériques peuvent s'observer dans la schizophrénie. Bryantes, souvent spectaculaires, elles risquent de masquer les signes de la psychose. Certes, l'hyper-expressivité hystérique se différencie du maniérisme schizophrénique par le caractère "gratuit" et autistique de ce dernier, mais certaines manifestations hystériques dissolutives comme des accès de dépersonnalisation, un syndrome de Ganser, des états crépusculaires ou cataleptiques paraissent bien proches de manifestations schizophréniques. Certains auteurs traduisent ces incertitudes nosologiques par l'emploi de termes comme ceux de "psychose hystérique" d'état "schizophréniforme" ou encore d'accès schizophrénique aigu "réactionnel".

2) L'héboïdophrénie ou schizophrénie pseudo-affective se caractérise par l'existence de troubles du comportement (conduites antisociales, délinquance, instabilité et impulsivité) évoquant le déséquilibre mental associés à la dissociation telle qu'on l'observe dans la schizophrénie simple.

3) Schizophrénie et troubles thymiques. Il existe pratiquement toujours lors des poussées processuelles, des troubles de l'humeur associés au délire et à la dissociation. On ne parle de dépression, ou d'excitation atypique, que lorsque les troubles de l'humeur constituent l'essentiel de la symptomatologie, ce qui peut s'observer au début de l'évolution ou lors d'épisodes ultérieurs.

Les trop nombreuses formes cliniques correspondent aux principaux tableaux observés. Cependant, il est probablement imprudent de déduire un pronostic évolutif à partir d'une configuration de symptômes. En effet, Kleist a observé que, si le diagnostic de catatonie ne se modifie guère, la moitié des patients ayant reçu le diagnostic d'hébétéphrénie ont vu ce diagnostic modifié 10 ans plus tard au profit d'une autre forme clinique. Bien plus, la fréquence d'attribution des diagnostics de catatonie et d'hébétéphrénie a beaucoup diminué depuis 50 ans, au profit des formes paranoïdes et des autres formes. Enfin, il faut signaler que les études génétiques ne font pas apparaître d'individualité nette des formes cliniques classiques. On tend actuellement à privilégier, sur des critères évolutifs, l'opposition entre les formes aigües, "florides" et périodiques et les formes chroniques, où l'appauvrissement

(d) Validité des formes cliniques

5) Les états limites posent des problèmes analogues : ils peuvent se définir par la coexistence de symptômes névrotiques divers, de manifestations caractérielles, de symptômes d'allure psychotique très transitoires, et d'un fonctionnement mental utilisant des mécanismes psychotiques (clivage, déni et projection). Les nombreuses modalités cliniques décrites font tantôt référence à une organisation stable de la personnalité, ni psychotique ni névrotique dans sa structure, mais pouvant s'exprimer dans chacun de ces modes, tantôt les appartenant à des formes mineures de la schizophrénie, tantôt enfin les situant sur un hypothétique continuum allant de la normalité névrotique à certaines pseudo-normalités (organisations caractérielles défensives), à la névrose symptomatique et aux psychoses.

4) Les formes mineures se situent, elles, à la limite de la pathologie du caractère. Les notions de schizophrénie incipiens, de la schizophrénie latente (Bleuler), de schizoses (Claude), impliquent quelques traits schizophréniques sans potentialité évolutive importante. La limite avec le caractère schizoïde (sujet introverti, solitaire, privilégié dans la vie imaginaire), est assez théorique. Il peut s'agir aussi bien de psychoses non évolutives, ayant "tourné court", que d'une organisation stable de la personnalité. Encore faut-il noter qu'on ne retrouve une personnalité schizoïde prémorbidement que chez la moitié des patients schizophréniques.

L'état dépressif, parfois qualifié du terme contestable de dépression "post-psychotique" mérite d'être signalé en raison de sa fréquence. Il survient au décours des épisodes paranoïdes aigus et des bouffées délirantes et entraîne un risque de suicide important.

prédomine. Cette opposition, justifiée globalement par la nette différence d'efficacité des neuroleptiques, plus régulièrement efficaces dans les formes florides, correspond à la formulation américaine des types I et II, simplification probablement utile pour l'homogénéisation des groupes de patients dans un but de recherche, mais un peu trop réductrice pour rendre compte de la variabilité des expressions cliniques.

- 1) Les critères du type I, ou type positif, décrits par Andreasen sont :
- hallucinations sévères dominant le tableau clinique (auditive, olfactive ou cénesthésique) ;
 - idées délirantes sévères (de persécution, de jalousie, corporelle, mégalomaniaque ou fantastique) ;
 - trouble marqué de la pensée formelle (incohérence marquée, diffusion, illogisme) ;
 - survenue répétée de comportements bizarres ou désorganisés.
- * L'absence ou la faible intensité des symptômes suivants :
- appauvrissement du langage et de ses contenus ;
 - émoussement des affects ;
 - aboulie ou apathie ;
 - anhédonie et retrait social ;
 - déficit de l'attention.
- 2) Les critères du type II ou type négatif de schizophrénie sont :
- * L'existence d'au moins deux des symptômes déficitaires :
 - pauvreté du langage ;
 - émoussement des affects ;
 - anhédonie et retrait social ;
 - aboulie, apathie (anergie, abandon scolaire ou professionnel) ;
 - déficit de l'attention.
- * L'absence des symptômes positifs à un degré important.

II-2-5-Évolution et pronostic (25, 26)

Il est très difficile de schématiser le pronostic de la schizophrénie en raison de la grande variabilité inter-individuelle de l'évolution. A cela s'ajoute l'impossibilité de comparer

6) Les recherches sur les indicateurs pronostiques tendent à prédire une évolution d'autant plus favorable que le début survient plus tard, de façon plus aiguë, sous l'influence de facteurs précipitants manifestes, sur une personnalité antérieurement bien adaptée sur le plan social et familial. L'existence de symptômes thymiques et délirants ainsi qu'une évolution initiale intermittente sont également des facteurs de meilleurs pronostics.

5) L'évolution du processus est très variable d'un sujet à l'autre et elle est peu prévisible. Les trois quarts des patients se stabilisent en quelques années ; un quart présente encore, 20 ans après le début des troubles, des poussées aiguës entrecoupées de rémissions instables. Même des états de déficit marqués et anciens peuvent être capables d'une récupération tardive.

4) Les études sur le pronostic à long terme prennent moins en compte la suppression des symptômes que la "guérison sociale". La fréquence de cette dernière semble avoir progressé d'environ 30 % dans les années 30, à près de 60 % dans les années 1970.

3) Le pourcentage de patients encore hospitalisés cinq ans après leur première admission atteignait 60 % en 1940. Il ne dépasserait guère 10 à 15 % actuellement. Cette évolution a précédé l'apparition des neuroleptiques (1952) qui l'a très largement renforcée.

2) Le pourcentage d'évolution vers un état démentiel ou une hospitalisation continue a considérablement diminué depuis Kraepelin. Le rôle de "l'hospitalisme" et de la déprivation sociale étaient certainement importants dans l'installation des états terminaux.

1) La notion d'une fatalité évolutive vers la détérioration devient de plus en plus discutable. Déjà au début du siècle, 10 à 20 % des schizophrènes évoluaient soit vers la guérison, soit vers une stabilisation sans altération majeure de la personnalité et de l'insertion sociale.

et de regrouper les études sur l'évolution au long cours de groupes importants de malades : les caractéristiques de ces malades, les conceptions nosographiques et les critères d'évolution sont en effet trop différents d'un auteur à l'autre. Cependant quelques données paraissent se dégager :

CHAPITRE IV : LES NEUROLEPTIQUES

I-LES NEUROLEPTIQUES TYPIQUES

I-1-Définition (27)

Les neuroleptiques sont des médicaments essentiellement utilisés dans les divers troubles psychotiques, aigus ou chroniques. Leur action psychopharmacologique est caractérisée par :

- a- la création d'un état d'indifférence psychomotrice,
- b- la diminution de l'agressivité et de l'agitation,
- c- la réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques,
- d- la production de syndromes d'encéphaliques et extrapyramidaux secondaires,
- e- la prédominance des effets sous-corticaux.

Les neuroleptiques appartiennent, au plan chimique, à quatre groupes principaux : les phénothiazines, les thioxanthènes, les butyrophénone et les benzamides, qui ne correspondent que très partiellement à des spectres spécifiques d'actions thérapeutiques. Il s'agit de produits métabolisés en grande partie au niveau hépatique et éliminés de façon lente et prolongée dans les urines et les selles.

Il existe plusieurs classifications cliniques des neuroleptiques : on leur reconnaît généralement trois types d'action : l'action sédative (efficacité sur l'angoisse psychotique, l'agitation, l'excitation psychomotrice), l'action antiproductive (efficacité sur les symptômes psychotiques productifs : délires et hallucinations) et l'action antidéfensive (efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, l'apragmatisme, l'appauvrissement idéo-affectif). Cependant, les différents produits se rangent mal dans ces catégories et nombreux sont ceux qui possèdent une double ou triple action, soit parce qu'ils sont polyvalents, soit en fonction de la dose administrée. L'utilisation d'échelles d'évaluation clinique devrait permettre d'affiner notre connaissance de la spécificité éventuelle de chaque neuroleptique, mais elle ne saurait suppléer une appréciation basée sur une bonne connaissance clinique des différentes psychoses.

De façon générale, l'action des neuroleptiques est plus probante sur les psychoses aiguës de toute origine : l'effet sur l'agitation est rapide, suivi par l'effet sédatif-hypnotique, l'effet anxiolytique (spécifiquement sur l'angoisse psychotique) et l'effet antiproductif.

La cure neuroleptique peut commencer à fortes doses et sous forme injectable (dans le cas des délires agités) mais une augmentation progressive des doses par voie orale peut également être utilisée dans certains cas d'installation insidieuse d'une schizophrénie. Il est convenu qu'au bout de quelques mois de traitement, les doses peuvent être progressivement réduites. Les neuroleptiques à action prolongée (NAP) trouvent leurs indications dans les cas nécessitant plusieurs mois, voire années, de chimiothérapie. La surveillance du traitement neuroleptique au long cours s'impose et l'apparition d'effets secondaires, psychiques ou neurologiques, appelle une modification, voire un arrêt du traitement, posant ainsi de difficiles problèmes de déontologie médicale.

Les effets secondaires des neuroleptiques sont nombreux ; les effets neurologiques sont les plus gênants : dyskinesies (ou dystonies) aiguës, syndrome parkinsonien, syndrome hyperkinétique et dyskinesies tardives. Les trois premiers groupes de manifestations sont maîtrisés de façon inégale, mais généralement satisfaisante, par les antiparkinsoniens de synthèse et/ou par la baisse des posologies. Les dyskinesies tardives, elles, se révèlent le plus souvent rebelles à toute thérapeutique. Parmi les autres effets secondaires, on retiendra l'hypotension orthostatique, la constipation, la sécheresse buccale, l'augmentation du poids, l'aménorrhée, la galactorrhée, la dépression de l'activité sexuelle et les allergies cutanées. Par ailleurs, les neuroleptiques peuvent induire des accidents graves, mais rare comme le syndrome malin, ou exceptionnels comme les agranulocytoses. Parmi les effets secondaires psychiques des neuroleptiques, on citera le syndrome d'indifférence affective, les réactions anxieuses, les états dépressifs et les états confusionnels.

Les indications sont les bouffées délirantes, les accès maniaques, les états confuso-oniriques et les crises d'agitation chez les personnes parapsychotiques (psychopathes, états-limites). Les effets au long cours des neuroleptiques concernent les schizophrénies et les délires chroniques systématisés ; moins spectaculaire, ils n'en modifient pas la structure profonde de la pathologie, mais en atténuent considérablement les manifestations les plus nocives, préviennent les récurrences délirantes et en partie les évolutions déficitaires, permettent une meilleure adaptation familiale et sociale. En dehors du champ des psychoses, les neuroleptiques trouvent des indications dans quelques affections psychosomatiques, et, en neurologie, dans le traitement de certains mouvements anormaux (chorée, maladie de Gilles de la Tourette).

I-2- Classification chimique

Neuroleptiques typiques : Phénothiazines et analogues

| Famille chimique | DCI | Nom commercial® | Présentation, dose (mg/jour) | Particularités |
|--------------------------------|--|-----------------|--|---|
| Phénothiazines aliphatiques | Chlorpromazine | LARGACTIL® | cp : 25 et 100 mg → 100 à 600 gt : 4 % inj : 25 mg → 100 à 300 | Effet sédatif et hypnogène diminuant avec le temps. |
| | Levomépromazine | NOZINAN® | cp : 25 et 100 mg → 50 gt : 4 % inj : 25 et 100 mg → 50 à 300 | Très sédatif. Hypotension artérielle. Prudence chez les sujets âgés. |
| | Cyamémazine | TERCIAN® | cp : 25 et 100 mg → 25 à 300 gt : 4 % inj : 50 mg | |
| Phénothiazines | Thioridazine | MELLERIL® | cp : 10, 50 et 100 mg → 50 à 300 gt : 4 % | Utilisé à faible dose chez le sujet âgé et l'enfant. Utilisé dans les troubles du caractère et l'impulsivité. Eviter dans la mesure du possible les fortes posologies. |
| pipéridinées | Propériciazine | NEULEPTIL® | cp : 10 mg → 20 à 100 gt : 4 % | Action déshinibitrice à faible dose (5 mg). Action polyvalente à plus fortes posologies. |
| Phénothiazines | Pipotiazine | PIPORTEL® | cp : 10 mg → 5 à 20 gt : 4 % inj : 10 mg | |
| | Thiopropérazine | MAJEPTIL® | cp : 10 mg → 5 à 30 gt : 4 % → 10 à 20 | Action déshinibitrice à faibles (voire très faibles) doses. |
| pipérazinées | Fluphénazine | MODITEN® | cp : 25 et 100 mg → 5 à 120 gt : 4 % | Action incisive à doses plus élevées. |
| | Trifluopérazine (Arrêt de commercialisation mai 2001) | TERFLUZINE® | cp : 10 et 100 mg → 10 à 600 gt : 4 % inj : 10 mg | Acif sur la symptomatologie délirante. |

| Famille chimique | DCI | Nom commercial® | Présentation, dose (mg/jour) | Particularités |
|-------------------------|-----------------------|--|---|---|
| Thioxanthènes | Flupentixol | FLUANXOL® | gt : 4 % → 200 à 400 | Désinhibiteur à faibles doses. Action réductrice plus inconstante à fortes doses. |
| | Zuclopentixol | CLOPIXOL® | cp : 10 et 25 mg → 20 à 200 gt : 2 % | |
| Dibenzo-oxazépine | Loxapine | LOXAPAC® | cp : 25 et 50 mg → 150 à 200 gt : 2 % inj : 50 mg | Agit sur la symptomatologie délirante et hallucinatoire. |
| Dibenzozazépine | Carpipramine | PRAZINIL® | cp : 50 mg → 50 à 400 | |
| Butyrophénones | Halopéridol | HALDOL® | cp : 1 ; 5 et 20 mg → 1 à 40 gt : 0,5 ; 2 % et 20 mg/ml inj : 5 mg → 5 à 25 | Action à la fois sédatrice et réductrice des productions hallucinatoires et délirantes. Effets extra-pyramidaux fréquents. Pas d'incidence cardio-vasculaire. Utilisé dans les troubles du caractère du sujet âgé |
| | Pipampérone | DIDPERON® | cp : 40 mg → 20 à 100 gt : 4 % | |
| pipéridinées | Dropéridol | DROLEPTAN® | inj : 2,5 et 5 mg → 50 à 150 | Très sédatif. Agit en 10 minutes. Durée brève |
| | Penfluridol | SEMAP® | cp : 20 mg LP → 20 à 60 | |
| Diphénylbutyripéridines | Pimozide | ORAP® | cp : 1 et 4 mg → 50 à 150 gt : 10 gt = 1 mg | Action désinhibitrice nette. Bonne tolérance |
| | Benzamides substitués | Sulpiride | DOGMATIL® SYNEDIL® AIGLONYL® | cp : 50 ; 200 mg → 50 à 1200 gt : 20 gt = 5 mg → 200 à 1000 inj : 100 mg → 200 à 1000 |
| Tiapride | | TIAPRIDAL® EQUILLUM® TIAPRIDE PANPHARMA® | cp : 100 mg → 100 à 800 inj : 100 mg | |
| | Sultopride | BARNETIL® SULTOPRIDE® | cp : 400 mg → 600 à 1600 gt : 1 gt = 10 mg inj : 200 mg | Indiqué dans les états d'agitation maniaque. |

cp : comprimé

gt : goutte

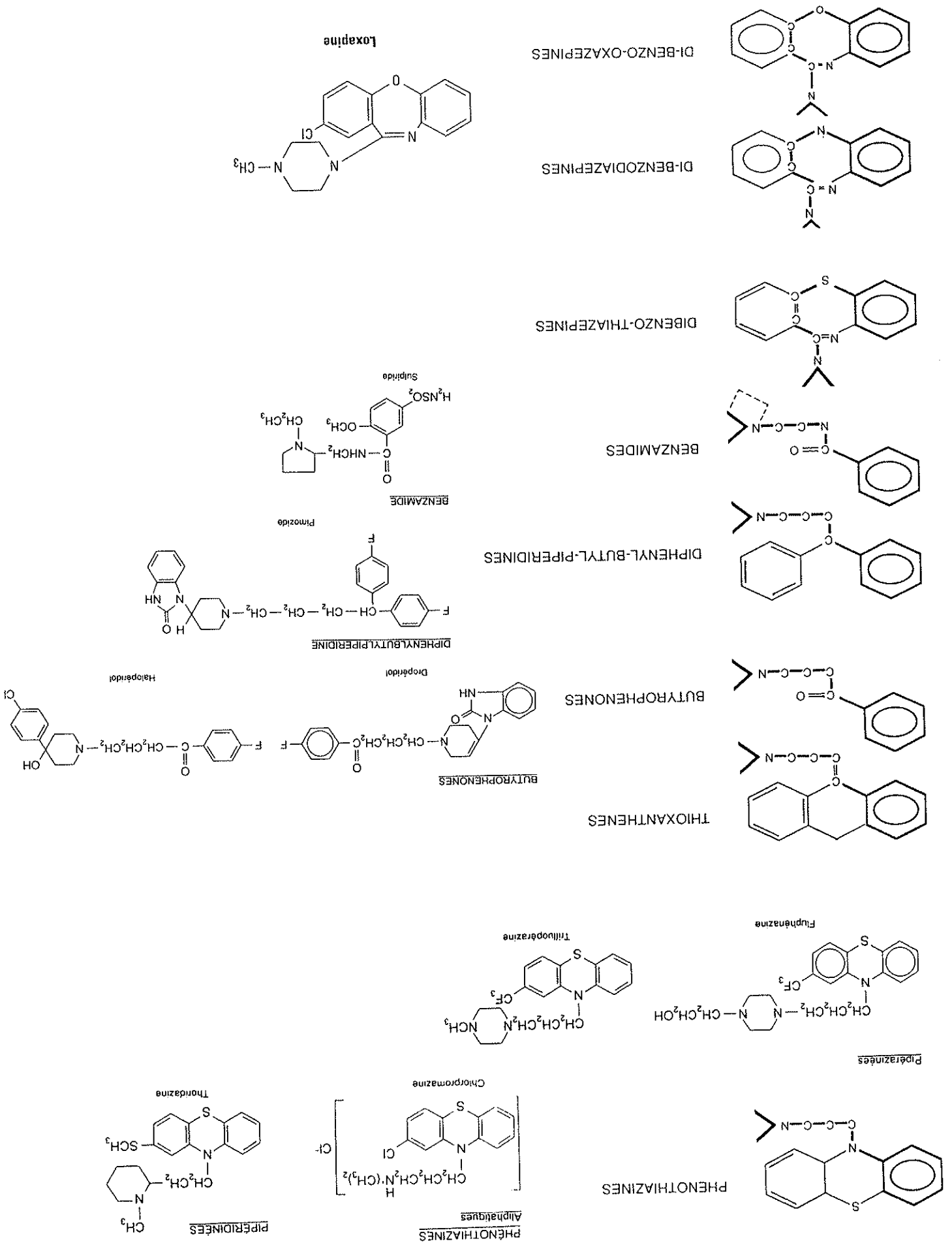
inj : injectable

Neuroleptiques à action prolongée (NAP)

| DCI | Nom commercial® | Forme | Dosage | Intervalle entre les administrations |
|-----------------------------|---------------------------------|-------|--------------|--------------------------------------|
| décanoate d'halopéridol | HALDOL DECANOAS® | inj | 50 mg | 4 semaines |
| palmitate de pipotiazine | PIPORTIL LA® | inj | 25 et 100 mg | 4 semaines |
| décanoate de fluphénazine | MODECATE® | inj | 25 et 125 mg | 3 à 4 semaines |
| céanathate de fluphénazine | MODITEN RETARD® | inj | 25 et 100 mg | 2 semaines |
| acétate de zuclopenthixol | CLOPIXOL action semi-prolongée® | inj | 50 et 100 mg | 3 jours |
| décanoate de zuclopenthixol | CLIPOXOL action prolongée® | inj | 200 mg | 1 à 2 semaines |
| éthanolate de perphérazine | TRILIFAN retard® | inj | 100 mg | 2 à 4 semaines |
| penfluridol | SEMAP® | cp | 20 mg | 1 semaine |

cp : comprimé
inj : injectable

Figure n° 20 : Principales familles chimiques des neuroleptiques.



I-3-Classification selon le mode d'action (28)

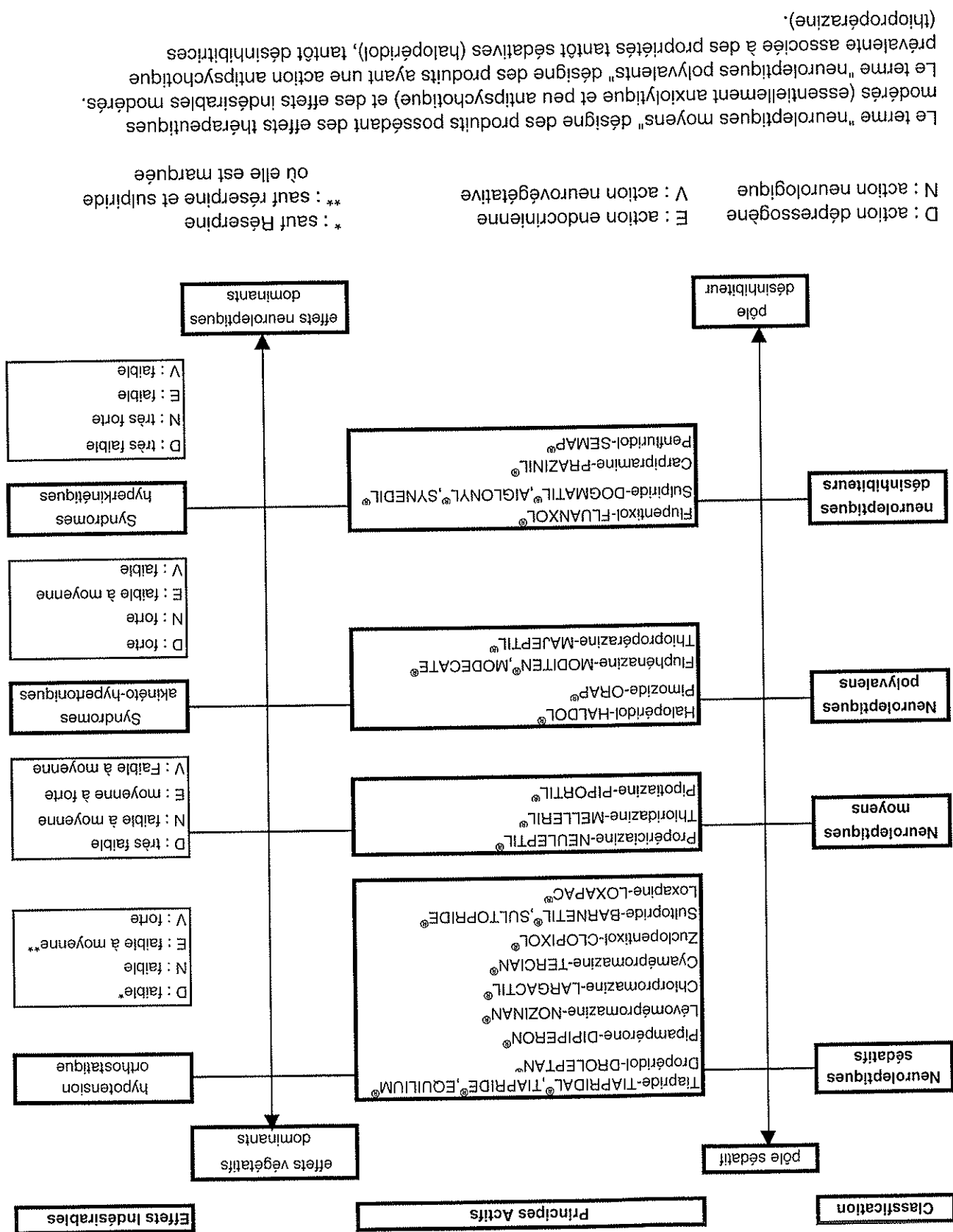
Les neuroleptiques typiques sont des molécules antipsychotiques, c'est-à-dire qu'ils sont des médicaments utilisés pour réduire les manifestations psychosensorielles : hallucination et délire. Sachant qu'ils sont particulièrement actifs sur les hallucinations.

En plus de cette action, les neuroleptiques typiques peuvent aussi présenter :

- Une action sédative : on parle de neuroleptiques sédatifs. Ils calment le malade, celui-ci ne dort pas mais il y a une sédation et une indifférence psychique.
- Une action déshinbitrice : on parle de neuroleptiques incisis. Ils améliorent la passivité et restaurent la communication du malade.

Il est donc possible en fonction des symptômes que présente le patient de choisir un neuroleptique sédatif, si la malade est agité ou un neuroleptique incisif si le malade est aphasique.

Figure n° 21 : Classification de Deniker et Gineestet.



Composante de l'effet antipsychotique des neuroleptiques. (27)

| Type d'effet | Effet recherché | Type d'effet neurologique associé |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| Effet sédatif initial | oui | akinesie initiale |
| Effet stimulant initial | non | dystonie aiguë |
| Effet antipsychotique réducteur | oui | parkinsonisme |
| Effet "désinhibiteur" | oui | akathisie - tasikinesie |
| Effet "désinhibiteur" vrai | oui (sauf en cas de mutation para-noïde) | |
| Effet d'hypermotilité globale | non | dyskinesie tardives |

Equivalence entre les neuroleptiques (d'après Davis, 1972-1983). (27)

100 mg de chlorpromazine sont équivalents à :

| | |
|--|-----------|
| - fluphénazine décanoate (MODITEN RETARD®) | - 0,67 mg |
| - fluphénazine (MODITEN®) | - 1,2 mg |
| - halopéridol (HALDOL®) | - 1,6 mg |
| - loxapine (LOXAPAC®) | - 8,7 mg |
| - perphèrazine (TRILIFAN®) | - 8,9 mg |
| - thioridazine (MELLERIL®) | - 95,3 mg |

I-4-Classifications cliniques (28)

L'étoile de Liège (d'après Bobon et al.) :

- Les neuroleptiques développent six actions principales :

- 4 se référant aux effets thérapeutiques :

- . AT : effet ataraxique
- . AM : effet antimaniacal
- . AD : effet antidépressif
- . AA : effet anti-autistique.

- 2 se référant aux effets secondaires :

. AL : effet adrénoalytique

. EP : effet extrapyramidal.

• La disposition spatiale de ces actions (étoile à six branches) permet une gradation

numérotée de l'intensité de l'effet :

0 : nul

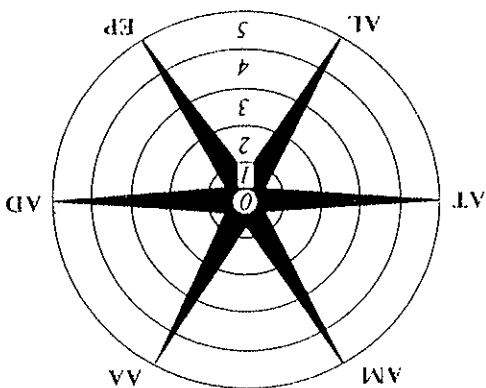
1 : très faible

2 : faible

3 : moyen

4 : puissant

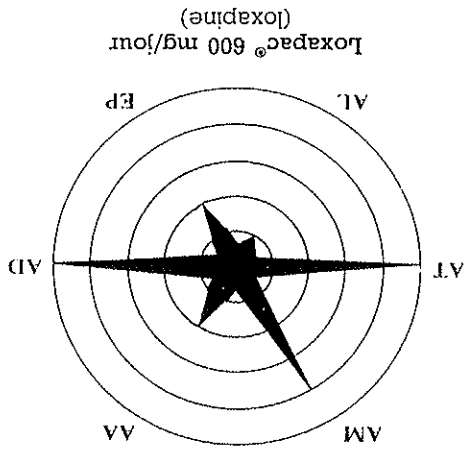
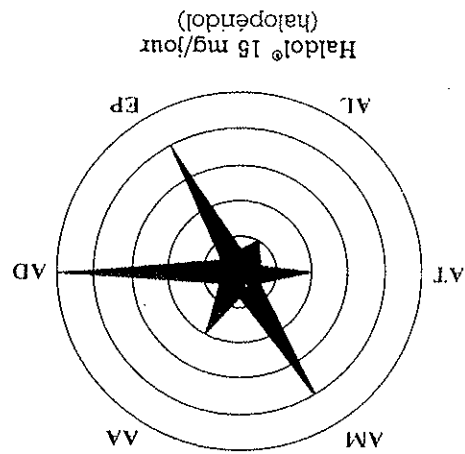
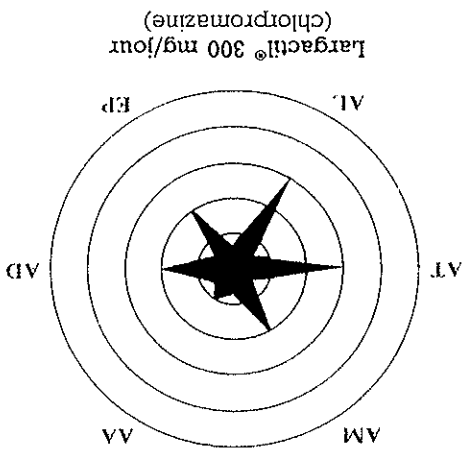
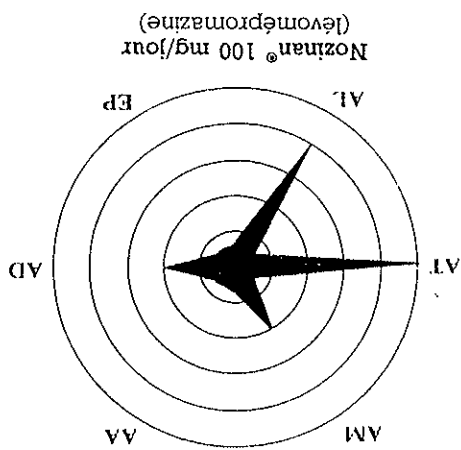
5 : très puissant.



En fonction des produits et des doses, les effets cliniques peuvent être représentés sur l'Etoile

de Liège.

Exemples :



I-5-1-Résorption

Après ingestion, les neuroleptiques sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle. Leur diffusion se fait sous forme non ionisée par un mécanisme passif. La vitesse de résorption dépend de la liposolubilité de la molécule considérée : ce sont les neuroleptiques phénothiaziniques qui, les plus liposolubles, sont aussi les plus rapidement résorbés. Lorsqu'ils sont administrés en solution, leur résorption débute dans la cavité buccale (voie sublinguale), mais à ce niveau la fraction résorbée n'est jamais très importante.

Pour la plupart des phénothiazines et des butyrophénonones, le pic sérique est atteint assez rapidement (2 à 4 heures) et la demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 35 heures. Les benzamides, par contre, ont une demi-vie de 3 à 10 heures et les diphenylbutylpiperidines ont une demi-vie variable, d'environ 30 heures mais pouvant aussi aller jusqu'à 100 à 200 heures.

Le tableau n° 7 résume les principales données pharmacocinétiques de quelques neuroleptiques.

Après injection intramusculaire en solution aqueuse, les doses de neuroleptiques administrés sont pratiquement totalement résorbées en trois heures. Il est possible de diminuer considérablement la vitesse de résorption de ces substances en les transformant au préalable en esters d'acides gras administrés en solution huileuse. Dans ces conditions, l'ester n'est que lentement résorbé, mais il est possible de prévoir sa vitesse de résorption. Comme la forme ester est pharmacologiquement inactive, l'effet neuroleptique ne se développera qu'après hydrolyse, ce qui explique que ces préparations aient une action lente et prolongée. Différentes formes pharmaceutiques de neuroleptiques à action prolongée présentent ces caractéristiques cinétiques, ce sont principalement l'éthanolate et le palmitate de fluphénazine et le palmitate de pipotiazine.

Les neuroleptiques sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Il n'y a pas, semble-t-il d'effets toxiques immédiats pour le nouveau-né, notamment pas de syndrome extrapyramidal décrit. Toutefois, là aussi les données ne sont pas précises pour tous les neuroleptiques et on ne connaît pas les risques à long terme d'allaitement prolongé.

Après traitement prolongé de la mère, deux tableaux cliniques peuvent être observés chez le nouveau-né, correspondant soit à un syndrome d'impregnation, soit à un syndrome de sevrage. L'association d'un correcteur antiparkinsonien de type atropinique dans certaines spécialités (VESADOL[®]) majore les effets atropiniques des neuroleptiques avec la survenue possible en période néonatale de rétention d'urine ou d'iléus paralytique.

| Famille | Molécule | Nom de spécialité | Métabolisme | demi-vie en heures | T. Max per os |
|----------------|----------------|------------------------|-----------------------|--------------------|---------------|
| Phénothiazines | Chlorpromazine | LARGACTIL [®] | Hépatique | 16-30 | 2-3 h |
| | Thioridazine | MELLERIL [®] | Hépatique | 10-36 | 2-4 h |
| | Perphénazine | TRILIFAN [®] | Hépatique | 10-20 | 3-5 h |
| Butyrophénone | Halopéridol | HALDOL [®] | Hépatique | 13-35 | 2-3 h |
| | Benzamides | Sulpiride | DOGMATIL [®] | - | 3-10 |
| | | SYNEDIL [®] | | | |
| | | AIGLONYL [®] | | | |
| Diphénylbutyl | Pimozide | ORAP [®] | Hépatique | 30 à 55 | 3-6 h |
| | Pentitridol | SEMAP [®] | Hépatique | 100-200 | 12-24 h |

Tableau n° 7 : Paramètres pharmacocinétiques de certains neuroleptiques (27)

Les neuroleptiques passent la barrière fœto-placentaire en quantité variable. Les mieux étudiés sont les phénothiazines (chlorpromazine) et les butyrophénone (halopéridol). Il n'y a pas eu d'incidents décrits chez l'animal avec les benzamides mais leur maintien pendant la grossesse n'est pas encore suffisamment documenté pour exclure toute possibilité chez l'homme. De même, les thioxanthènes (flupentixol décanoate) ne passent pas la barrière placentaire qu'en très faible quantité et n'ont actuellement pas donné lieu à des effets toxiques.

I-5-2-Fixation sur les protéines plasmatiques

Dans le sang, les neuroleptiques se trouvent sous différentes formes : dans le plasma, soit libres, soit liés au protéines, et dans les hématies.

Leurs liaisons aux protéines suivent les lois habituelles de la fixation des substances pas ou peu ionisées au pH plasmatique : aux concentrations thérapeutiques, toutes les protéines circulantes peuvent les fixer mais ce sont surtout l'albumine et les lipoprotéines qui ont ce rôle. La liaison à l'albumine se caractérise par sa faible affinité mais aussi par un nombre de sites de fixation disponibles élevé : sur les lipoprotéines, en revanche, l'affinité est plus grande mais le nombre de sites de fixation est plus petit.

On admet généralement que même aux concentrations thérapeutiques élevées, aucune de ces protéines n'est saturée, ce qui explique en pratique les pourcentages de fixation de ces substances sont relativement constants quelle que soit la concentration plasmatique totale et qu'il n'existe pas de compétition de fixation entre elles. Les pourcentages de fixation varient de 58 % pour la triméprazine à 85 % pour la chlorpromazine et à 90 % pour l'halopéridol. La fraction érythrocytaire des neuroleptiques est pratiquement égale à la fraction plasmatique totale. La liaison à l'hématie semble se faire avec une faible affinité : la fraction liée est facilement mobilisable.

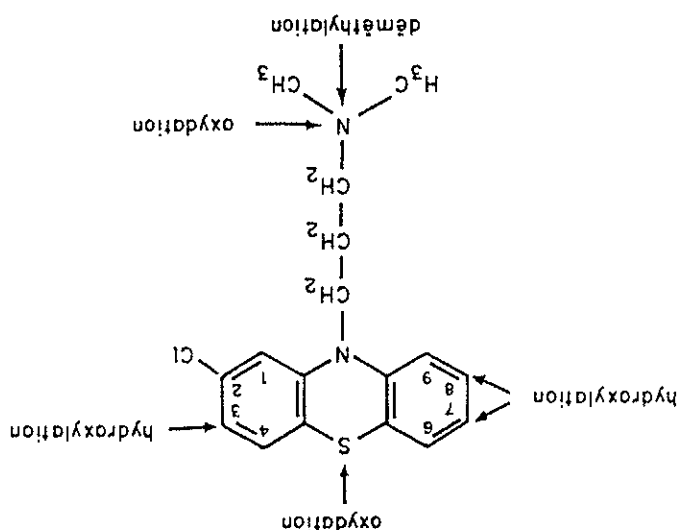
I-5-3-Distribution tissulaire

A partir du plasma, les neuroleptiques diffusent dans tous les tissus. Leur distribution suit la loi de Brodie : ils se répartissent dans tous les tissus sans affinité particulière pour l'un d'entre-eux. Sur un plan quantitatif, ce sont les tissus les plus vasculaires qui reçoivent la plus grande partie de la dose administrée : cœur, poumons, foie, reins et cerveau. Les neuroleptiques les plus liposolubles se fixent également dans les tissus adipeux.

La caractéristique essentielle de la fixation tissulaire des neuroleptiques est sa très grande stabilité. Elle se réalise avec une très forte affinité, ce qui se traduit par un stockage prolongé du médicament dans les tissus. Il n'est pas rare de retrouver des traces de médicament dans les urines plusieurs semaines après l'administration d'une seule dose dans certains cas. Pour la chlorpromazine on a signalé la présence de ses métabolites dans les urines deux ans après l'arrêt du traitement.

→ *Sulfoxydation* : l'atome de soufre peut fixer soit un atome d'oxygène et il se forme alors un sulfoxyde, soit deux atomes d'oxygène et il s'agit alors d'une sulfone. On retrouve environ 5 % de la dose initiale sous forme de sulfoxyde chez l'homme. La sulfone est en proportion moins importante ; elle peut également donner des traces d'ions sulfate après rupture de la molécule. Ces métabolites sont pharmacologiquement beaucoup moins actifs que le produit initial.

Figure n° 22 : Principales transformations métaboliques de la chlorpromazine.



Selon les substances considérées, les concentrations métaboliques des neuroleptiques sont plus ou moins nombreuses. Nous prenons ici l'exemple de la chlorpromazine qui est pratiquement totalement transformée dans l'organisme.

Sur la molécule initiale, on observe la transformation suivante :

I-5-4-Transformations métaboliques

Ces phénomènes ont été décrits pour les phénothiazines et les butyrophénones. Ils expliquent pourquoi, comparés aux concentrations tissulaires correspondantes, les concentrations plasmatiques des neuroleptiques sont faibles et cela montre également que ces substances sont susceptibles de s'accumuler dans l'organisme lors d'un traitement prolongé.

Ces transformations se réalisent principalement au niveau du foie et il semble que certaines d'entre elles puissent être induites par la chlorpromazine elle-même, soit par tout inducteur administré simultanément. Dans ces cas, on observe une accélération du métabolisme de la chlorpromazine et la diminution des taux tissulaires correspondants.

→ *Désamination oxydative* : elle se traduit par la libération de l'azote terminal et l'oxydation de la chaîne latérale d'abord en aldéhyde puis en acide. Elle correspond à une inactivation de la molécule initiale. On ne retrouve dans l'urine qu'environ 1 % de la dose administrée non transformée. Ceci montre l'importance des transformations métaboliques de cette substance ; il semble qu'il existe 168 métabolites possibles de la chlorpromazine qui résultent de la combinaison des transformations élémentaires décrites plus haut.

→ *N-oxydation* : elle est moins importante sur le plan quantitatif puisque environ 2 % de la dose initiale subissent cette transformation. Elle se réalise sur l'azote terminal de la chaîne latérale, elle s'accompagne d'une double déméthylation de la fonction amine.

→ *Hydroxylation* : La chlorpromazine peut être hydroxylée en 3, en 7 et en 8. Les dérivés hydroxylés formés sont ensuite, soit éliminés directement sans transformation, soit conjugués à l'acide glucuronique ou à un reste sulfonique. Ce sont alors des dérivés que l'on retrouve dans l'urine. On retrouve chez l'homme environ 45 % de la dose administrée sous forme de dérivé hydroxylé et conjugué et environ 5 % de dérivé hydroxylé non conjugué. Sur le plan pharmacologique, l'hydroxylation correspond à une diminution de la lipophilie de la molécule. Celle-ci entraîne une diminution de la fixation tissulaire de la chlorpromazine et donc une élimination plus rapide. Les dérivés hydroxylés sont actifs pharmacologiquement, l'hydroxy-7-chlorpromazine en particulier qui semble être le métabolite tissulaire prédominant.

→ *Déméthylations* : Elles se produisent sur l'azote terminal de la chaîne latérale. Par marquage d'un radical méthyle au ^{14}C , on observe que celui-ci est transformé en CO_2 radioactif. Il s'agit donc d'une désalkylation oxydative. Celui-ci survient sur l'un ou l'autre, ou sur les deux groupements méthyle terminaux, conduisant respectivement à des dérivés monométhylés ou diméthylés. Ces transformations sont le plus souvent combinées à la sulfoxydation. Les métabolites formés par déméthylation sont moins actifs que la molécule initiale.

Après administration orale d'une dose d'halopéridol, on constate que les concentrations plasmatiques correspondent demeurent fixes, en plateau, avant de décroître progressivement au bout de trois jours. Cette cinétique caractérise le "compartiment profond" de distribution de cette substance et coïncide avec l'élimination lente et prolongée qu'elle présente.

Pour la chlorpromazine, en revanche, on n'observe apparemment pas ce phénomène et sa demi-vie plasmatique est considérée comme courte, d'environ 6 heures. Ce résultat semble paradoxal si l'on considère l'élimination lente et prolongée de cette substance qui peut s'étaler sur plusieurs mois. On peut cependant l'expliquer en considérant que la demi-vie de la chlorpromazine est grande. Il semble ainsi qu'il existe, probablement pendant toute la durée de l'élimination de cette substance, des traces plasmatiques correspondantes de chlorpromazine et/ou de ses métabolites.

I-5-5-Elimination

Les métabolites sont éliminés dans les urines et les selles où l'on retrouve répartie en deux parts égales (50 % dans chaque émonctoire) la dose administrée. La fraction retrouvée dans les selles correspond à la fraction sécrétée dans les voies biliaires après transformation.

Les transformations décrites pour la chlorpromazine s'observent avec toutes les phénothiazines. Lorsque celles-ci possèdent en outre une chaîne latérale portant un radical pipérazine, celui-ci peut être oxydé ou séparé de la molécule initiale. Ces transformations s'observent avec la fluphénazine et la periciazine.

La thioridazine peut donner des métabolites au moins aussi actifs que la substance-mère.

- les dérivés des thioxanthènes sont voisins de ceux des phénothiazines, mais sans hydroxylation.
- l'halopéridol, après N-désalkylation, subit une série de transformations aboutissant à des métabolites inactifs très vite éliminés.

Observons plus précisément les effets secondaires de ces produits.

| | Sédation | Effets anti-choolinergiques | Hypotension | Effets extra-pyramidaux |
|-----------------|----------|-----------------------------|-------------|-------------------------|
| Chlorpromazine | Élevé | Élevé | Élevé | Faible |
| Fluphénazine | Moyen | Faible | Faible | Élevé |
| Halopéridol | Faible | Faible | Faible | Élevé |
| Loxapine | Moyen | Moyen | Moyen | Élevé |
| Perphénazine | Faible | Faible | Faible | Élevé |
| Pimozine | Faible | Faible | Faible | Élevé |
| Sulpiride | Moyen | Faible | Faible | Moyen |
| Thioridazine | Élevé | Élevé | Élevé | Faible |
| Trifluopérazine | Moyen | Faible | Faible | Élevé |

Le tableau suivant résume les effets inattendus des antipsychotiques classiques :

Les effets indésirables des neuroleptiques sont très nombreux. Schématiquement, les antagonistes dopaminergiques de faible puissance provoquent plus d'effets secondaires non neurologiques, et ceux de puissance élevée davantage d'effets secondaires neurologiques extrapyramidaux.

I-6-Effets secondaires (29)

Toutes ces substances sont éliminées dans les urines et dans les selles, soit sous leur forme initiale, soit après transformation. La caractéristique essentielle de leur élimination est d'être lente et prolongée. Pour la chlorpromazine, l'élimination d'une seule dose administrée chez l'homme peut nécessiter plusieurs mois, pour l'halopéridol, seuls 40 % de la dose sont éliminés dans les 5 jours qui suivent son administration.

Le syndrome d'indifférence psychomotrice constitue la principale critique formulée à l'encontre des neuroleptiques bien qu'il fasse partie des 5 critères d'activité pharmacologique des neuroleptiques définis par Delay et Deniker en 1957.

En 1959, Balvay décrit le syndrome de passivité des neuroleptiques caractérisé par un état d'inertie et de désintérêt intellectuel accompagné de somnolence et de clinophilie.

Ce syndrome est considéré de deux manières :

- il est synonyme d'efficacité lorsque l'émoussement et le désengagement affectif atténuent la conviction des délires chroniques ou lorsque la sédation réduit l'agitation psychomotrice.
- il est synonyme d'effet indésirable lorsque l'accentuation de la passivité, de l'athymhorie, de l'indifférence et des troubles du cours de la pensée majorent la composante déficitaire des psychoses.

Cependant, la distinction entre les effets des neuroleptiques et ceux propres de la psychose est délicate.

Ce syndrome correspond à une hypoactivité synaptique par blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau mésolimbocortical ; son intensité est variable, et il est plus fréquent avec les neuroleptiques sédatifs ; il s'estompe avec la diminution des posologies et la prise unique vespérale.

L'effet de désafférentation est proche de l'état précédent : il est au centre de l'action hallucinolytique par un effet de "défocalisation" des contenus psychosensoriels et délirants. Mais il est responsable de modifications de l'activité onirique avec une augmentation de la fréquence des cauchemars et des altérations de l'activité mnésique.

La diminution de la vigilance avec sédation excessive et somnolence présente aussi cette double polarité : effet bénéfique grâce à "l'apaisement" que permet une mise à distance d'autrui et de sa jouissance mais effet redouté car accentuant l'indifférence affective et l'éloignement du sujet du monde environnant.

Elle est consécutive à une hypoactivité synaptique initiale par blocage des récepteurs alpha-noradrénergiques, histaminergiques H1 et dopaminergiques post-synaptiques au niveau mésolimbico-cortical.

Une sensation d'asthénie accompagnée de lassitude est une plainte fréquente des patients sous neuroleptique d'action prolongée entre le second et le 5^{ème} jour après l'injection. Cette sensation est probablement liée au pic plasmatique de libération du produit.

L'existence d'un *effet dépressogène* propre aux neuroleptiques est classique. Il apparaît en général lors de la reprise du contact du sujet avec la réalité après abrasion des symptômes dits positifs de la schizophrénie, délire et hallucination.

Cet effet, plus fréquent avec les neuroleptiques incisés que sédatifs, serait consécutive au blocage chronique des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques.

Certains auteurs, dont Singer, pensent que la dépression est parfois présente dès le début de l'accès mais noyée dans les manifestations bruyantes du syndrome de discordance. L'amélioration clinique permettrait au syndrome dépressif de s'exprimer.

L'apparition d'une dépression est un indice de l'efficacité des neuroleptiques et de l'amélioration clinique, mais constitue un véritable risque vital puisque le suicide est une cause fréquente de décès chez les psychotiques et justifie le recours aux anti-dépresseurs.

Des idées dépressives accompagnent parfois le sentiment d'incapacité avec ralentissement psychomoteur consécutive au syndrome extrapyramidal, chez un sujet pour lequel l'action est toujours fortement investie au détriment des mécanismes de la pensée.

Les réactions anxieuses avec agitation désordonnée, fréquentes avec les neuroleptiques désinhibiteurs, sont consécutives à la mobilisation affective lors de la reprise des relations avec autrui. Cet effet est consécutive à une hyperactivité dopaminergique par blocage des récepteurs présynaptiques.

Ils sont très nombreux, on peut notamment citer :

a) Des effets cardiaques

Parmi les effets cardiovasculaires indésirables, l'hypotension orthostatique avec tachycardie réflexe liée au blocage des récepteurs alpha-1-adrénérgiques s'accompagne de sensations de vertige très désagréables.

b) Des effets hématologiques

→ Le plus souvent : leucopénie pouvant s'aggraver en agranulocytose.
→ De façon rare :

- Thrombopénie, purpura thrombopénique ou non thrombocytopénique.
- Anémie hémolytique.
- Pancytopénie.

c) Des effets dermatologiques

Les neuroleptiques typiques peuvent induire, de façon rare, des dermatites allergiques et des photosensibilisations.
On a également observé plusieurs types d'éruptions cutanées : urticaire, éruption maculo-papuleuse, pétéchie et éruption oedémateuse. Elles sont précoces au cours du traitement, surviennent généralement dans les premières semaines, et disparaissent spontanément.

d) Des effets ophtalmologiques

Deux neuroleptiques classiques sont impliqués dans cette toxicité oculaire.

Il s'agit de :

- La thioridazine : elle peut induire une pigmentation irréversible de la rétine. Parfois cet effet se manifeste par une diminution de la vision nocturne et peut progresser à l'arrêt du produit pour aboutir à une cécité.

Cela se traduit par :

- chez les hommes : gynécomastie, galactorrhée et impuissance.
- chez les femmes : le syndrome aménorrhée-galactorrhée avec espacement des règles et apparition d'une gynécomastie avec galactorrhée est dû à une augmentation du taux de prolactine consécutive à la diminution du PIF (Prolactin Inhibitory Factor). Cette augmentation plus fréquente avec les benzamides (DOGMATIL®), témoigne de l'action dopaminergique des neuroleptiques.

Ils sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques du tractus hypothalamo-hypophysaire qui induit une augmentation de la sécrétion de prolactine.

a) Des effets endocriniens et métaboliques

On distingue :

I-6-3-Les effets secondaires neuro-endocriniens et métaboliques (30, 31, 34)

Ils peuvent être annonciateurs de l'atteinte hépatique.

f) Des troubles digestifs

Rarement des hépatites obstructives ou cholestatiques ont été décrites avec les neuroleptiques phénothiazidiques. Des modifications des enzymes hépatiques ont été rapportées. L'augmentation des transaminases, au cours des premières semaines de traitement, est rapidement suivie par un retour à des valeurs normales.

e) Des troubles hépatiques

- La chlorpromazine : elle peut entraîner une pigmentation bénigne des yeux caractérisée par des dépôts granulaires au niveau de la conjonctive, de la cornée et du cristallin. En aucun cas la rétine n'est atteinte et la vision n'est pratiquement jamais altérée.

Les antipsychotiques classiques provoquent fréquemment des effets anticholinergiques au niveau périphérique. Les symptômes observés sont sécheresse buccale et des muqueuses, constipation, rétention urinaire, mydriase, tachycardie et troubles de la vision (glaucome par fermeture de l'angle). Ces symptômes sont aggravés par les "correcteurs" antiparkinsoniens anticholinergiques. Notons aussi que l'hypotension favorise l'apparition de caries dentaires et de genitovopathies.

b) Composante parasymphatholytique

Les antagonistes dopaminergiques induisent des hypotensions orthostatiques par leur action de blocage des récepteurs α adrénergiques.

a) Composante sympatholytique

I-6-4-Les effets secondaires neurovégétatifs (32)

- Des troubles sexuels tels que diminution de la libido, orgasme douloureux également un retard à l'éjaculation ou une anéjaculation voir parfois une impuissance totale chez l'homme et une frigidité chez la femme. L'imipramine (TOFRANIL[®]) et la clomipramine (ANAFRANIL[®]) à faibles doses sont parfois efficaces dans la correction de ces troubles.
- La prise de poids, (20 à 30 % des patients) liée aux effets conjugués d'une hyperorexie psychogène (régime oral) et d'une action sur le système histaminergique impliqué dans la régulation de l'appétit, accentuée par la diminution de l'activité motrice, provoque des modifications du schéma corporel.

b) Autres

1-6-5-Les effets secondaires neurologiques (32, 34)

Les neuroleptiques typiques présentent de nombreux effets secondaires neurologiques gênants voire potentiellement graves.

a) Effets indésirables neurologiques liés à l'action anticholinergique centrale

Les symptômes observés sont agitation importante, désorientation temporo-spatiale, confusion, hallucination, convulsion, fièvre élevée et mydriase.

Stupéur et coma peuvent également être rencontrés.

Ceci surtout lors de l'utilisation de neuroleptiques sédatifs à posologies élevées. La diminution des doses est le seul traitement.

b) Effets indésirables neurologiques liés à l'action antidopaminergique

Ils se traduisent par une symptomatologie extrapyramidale triphasique.

→ Effets précoces : dyskinesies aiguës et akinesie

Les dyskinesies aiguës et les crises excito-motrices concernant soit la zone bucco-faciale avec protrusion de la langue, hypersalivation et crises oculogyres soit l'axe corporel avec des torticolis spasmodiques et contractures généralisées, s'accompagnent d'un effet stimulant responsable d'une exacerbation importante de l'angoisse de dépersonnalisation et des sensations de morcellement corporel. Cet effet, non recherché en clinique, majore les hallucinations corporelles et les idées persécutrices.

L'akinesie avec rareté des mouvements, perte du balancement des bras, mimique inexpressive... s'accompagne d'un effet sédatif ; recherché pour son action dans l'agitation, l'anxiété ou l'agressivité, cet effet sédatif entraîne des sensations désagréables de ralentissement et de blocage corporel.

- Le syndrome hyperkinéto-hypertonique

Le syndrome hyperkinéto-hypertonique avec l'akathisie (impossibilité de rester assis), la tasiokinésie (tendance à la déambulation permanente) et sa forme mineure : l'impaticence des membres inférieurs, accompagne les effets désinhibiteurs. Ils se traduisent par une action positive sur les troubles du cours de la pensée, de l'affectivité, l'ambivalence, le repli autistique, l'attention, la volition... mais provoquent souvent une agitation stérile et une exacerbation de l'angoisse.

- Le syndrome akinéto-hypertonique

Il survient au-delà des trois premières semaines de traitement, généralement autour des 3 à 5 premiers mois, et se traduit par une raideur musculaire, un signe de roue dentée, une démarche traînante, une attitude générale en flexion, une statorrhée, un tremblement, une micrographie et le réflexe nasopalébral inépuisable. Ce dernier réflexe est lié à l'activité antipsychotique réductrice sur le délire et les hallucinations et à un moindre degré sur les interprétations et les intuitions ; mais s'accompagne du syndrome d'indifférence psychomotrice.

Le syndrome pseudoparkinsonien comprend :

→ Effets subaigus : syndrome pseudoparkinsonien

Ces manifestations extrapyramidales, sensibles à la suggestion, majorées par l'hypocalcémie, sont parfois difficiles à distinguer des crises psychomotrices des schizophrénies hébéphrénocatatoniques ou des manifestations corporelles des crises de faibles posologies atteignent ces manifestations.

La réduction des posologies en cas de fortes doses, mais parfois l'augmentation en cas de faibles posologies peut être réalisée : LEPTICUR® inj. 1 à 2 amp/ en IM ou IV lente.

Une correction initiale d'urgence des manifestations extrapyramidales aiguës induites par les neuroleptiques peut être réalisée : LEPTICUR® inj. 1 à 2 amp/ en IM ou IV lente.

Si l'adaptation des posologies est inefficace, le changement de classe de molécule ou la prescription de correcteur antiparkinsonien se justifient alors.

Le siège bucco-faciale est un des plus fréquents :

- Mouvements de machonnements, de protraction et de rétraction des lèvres, de la langue. Clignement répété des paupières aboutissant parfois à un spasme qui, rarement, est aussi prolongé que le blépharospasme essentiel.
- A ces mouvements s'associe ou succède fréquemment une contraction tonique de certains groupes musculaires sans qu'on puisse leur attacher une signification particulière : trismus, "syndrome du lapin" au cours duquel mouvement de pro et de rétraction des lèvres sont entrecoupés de contractions toniques de l'orbiculaire.

Cliniquement, leur intensité est très variable. Au début, elles sont, soit méconnues du patient, comme on l'observe pour la chorée et les mouvements anormaux dus à la L-Dopa et seuls les proches le remarquent et en sont parfois plus agacés que le patient lui-même. Les mouvements ont un caractère stéréotypé et le terme de choréique est impropre car la chorée n'est pas la stéréotypie de ces dyskinesies. Comme la plupart des mouvements anormaux, ils sont augmentés par le calcul mental et les mouvements volontaires dans un autre territoire, ils disparaissent pendant le sommeil.

Cette complication tardive représente un des principaux écueils des traitements neuroleptiques. En effet, tout patient traité par un neuroleptique risque de développer à terme une dyskinesie tardive qui chez certains sera irréversible. Le terme de "dyskinesie tardive" a été utilisé pour la première fois par Faurby en 1964 insistant sur le fait qu'elles peuvent apparaître plusieurs années après le début du traitement.

Elles apparaissent en règle générale après au moins trois mois de traitement. Leur prévalence est accrue chez le sujet âgé, qui peut, par ailleurs, présenter des dyskinesies spontanées, ce qui rend difficile tout approche précise du taux de prévalence. L'âge et le sexe féminin sont les deux principaux facteurs de risque qui ressortent des nombreuses études épidémiologiques qui ont tenté de croiser plusieurs paramètres : le type de l'affection pour laquelle les neuroleptiques ont été prescrits, la famille chimique du neuroleptique, la dose quotidienne, la dose totale reçue, les taux plasmatiques. Aucune corrélation nette ne se dégage de ces différents éléments, c'est dire l'incertitude du risque encouru lors de la prescription initiale.

→ A long terme : dyskinesies tardives.

Jusqu'à il y a encore peu de temps, on a considéré que les dyskinesies tardives étaient un trouble chronique et progressif. Néanmoins plusieurs études récentes ont conclu qu'elles se développent, en fait rapidement, se stabilisent, puis disparaissent ensuite, alors même que le traitement est poursuivi sans changement.

Il ne semble, cependant, pas logique de poursuivre le même traitement. En effet, comme il n'existe pas de thérapeutique univoque des dyskinesies tardives, la stratégie consiste à diminuer la posologie. Il est également possible de prescrire un antagoniste dopaminergique et sérotoninergique.

Il semble que ces dyskinesies soient provoquées par une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques des ganglions de la base, secondaire à leur blocage chronique par les antipsychotiques classiques.

une phonation hachée.

L'atteinte des muscles respiratoires et laryngés se traduit par une respiration saccadée, cuisse, mouvement de pédalage, croisement, décroisement des jambes.

même temps, les membres inférieurs participent à cette agitation motrice : flexion de la élaboré, le patient se frotte les mains, passe la main sur son visage à plusieurs reprises. En de supination des poignets, des hausses répétées des épaules. Parfois, le geste est plus membres supérieurs, ce sont des mouvements d'alternance de pronation et

Au niveau des membres, les mouvements siègent à la racine comme à l'extrémité. Aux rapport avec les traitements neuroleptiques.

d'ailleurs, à elle seule représenter le trouble moteur et certains torticolis toniques sont en cette topographie que pour les mouvements bucco-faciaux, une composante tonique qui peut, d'inclinaison de la tête ou incurvation du tronc. Aux mouvements, s'associe, plus encore dans La musculature axiale est souvent, elle aussi, intéressée : mouvements de rotation,

Tableau n° 8 : Les dyskinesies

| | DYSKINESIES PRECOCES | DYSKINESIES TARDIVES |
|----------------------|--|--|
| Fréquence | 50 à 70 % | 10 % |
| Délai | Après la 24 ^{ème} heure | Après le 6 ^{ème} mois |
| Terrain | - | Femme après 50 ans |
| Etiologie | Incisif retard +++ | Tous les NL |
| Facteurs favorisants | Suggestion Imitation | Traitement par parasymptomatiques |
| Signes associés | Hypersialorrhée Tachycardies Angoisse | - |
| Diagnostic | Dyskinésies bucco-facio-linguale Protraction-rétraction de la langue Crises oculogyres Trismus Torticollis | Dyskinésies bucco-facio-linguale Mouvement du cou Piétinement Dandinement. |
| Durée | Transitoire | Permanent |
| Traitement | PONALIDE® : 1 amp. IM | Surtout pas de parasymptomatique Baisse ou arrêt du traitement Sinon 3 x DEPAKINE® 500/j. |

Le SMN se caractérise par :

- des symptômes moteurs et comportementaux : rigidité musculaire, dystonie, akinesie, mutisme, obnubilation et agitation ;
- des symptômes végétatifs : fièvre, sueurs, tachycardie et hypertension artérielle.

Ces symptômes s'installent rapidement, en 24 à 72 heures et, en l'absence de traitement, persistent 10 à 14 jours.

La physiopathologie de ce syndrome reste inconnue et sa mortalité est de 20 à 30 %.

Il s'agit d'une complication grave, parfois vitale, susceptible de survenir à n'importe quel moment d'un traitement par antagoniste des récepteurs dopaminergiques (incidence moyenne de l'ordre de 1 %).

c) Syndrome malin des neuroleptique (SMN)

Figure n° 23 : Effets extrapyramidaux et traitement.

| Typologie | Prévalence moyenne | Délai de survenue | Manifestations cliniques | Traitement |
|----------------------|----------------------------------|---|--|--|
| Dystonies aiguës | 15 % | Quelques heures à quelques jours | Spectaculaires : protrusion linguale, crises oculogyras, opisthotonos, angosisme | - Urgence : injection IM d'un anticholinergique avec relais oral possible de benzodiazépines - Privilégier un antipsychotique de deuxième génération |
| Akathisie | 25 % | Quelques jours à quelques semaines, (parfois quelques heures) | Impossibilité de conserver une position ; anxiété constante | - Diminution de la posologie d'anticholinergiques ou de benzodiazépines dans les formes aiguës - Arrêt du traitement dans les formes chroniques |
| Parkinsonisme | 20-40 % | Quelques semaines (mais les signes peuvent apparaître dès les premiers jours) | Association d'akathisie, d'hypertonie et de tremblements | - Diminution de la posologie anticholinergiques - Traitement par |
| Dyskinésies tardives | 25 % : 70 % chez les sujets âgés | Quelques mois (souvent précipité par une suspension ou du traitement ou une réduction de la dose) | Mouvements choréoathétosiques involontaires, dystonies, dyskinésies bucco-faciales avec mouvements masticatoires | - Anticholinergiques (efficacité très inconstante) - Benzodiazépines (clonazepam, lorazepam, diazepam) - Vitamine E (900 mg/j pendant au moins six semaines) - Recours à la clozapine (Leponex) |

Nous venons de voir les effets secondaires des neuroleptiques typiques. Précédemment, nous avons étudié leur mode d'action et leurs indications. Notre étude touche donc à sa fin. Mais avant de conclure, intéressons nous dans une ultime partie aux précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses de ces produits.

Enfin, il faut noter que le développement d'une tolérance à la sédation est fréquent.

seule prise, le soir.

Habituellement on minimise cette sédation en donnant la dose quotidienne, en une fois également lui signaler les risques de potentialisation avec d'autres sédatifs (dont l'alcool).
de prévenir le patient des risques en cas de conduite automobile et d'utilisation de machines. Il convient donc, lors de la mise en place d'un traitement par neuroleptiques typiques, Elle résulte principalement du blocage des récepteurs à l'histamine de type 1.

→ Sédation

Il faut donc tenir compte de cette augmentation du risque convulsif chez les patient ayant des antécédents épileptiques ou des lésions organiques cérébrales.
épileptogène.

Les antagonistes dopaminergiques entraînent un ralentissement et une augmentation de la synchronisation de l'E.C.G., ce qui pourrait expliquer la diminution du seuil

→ Effet épileptogène

d) Autres effets neurologiques

neuroleptique atypique.
administrer un antipsychotique classique de plus faible puissance ou un
- s'abstenir de toute thérapeutique ultérieure par un neuroleptique typique ou
- un traitement symptomatique des troubles sur une courte durée (5 à 10 jours),
- l'arrêt immédiat du neuroleptique typique,
La conduite à tenir face à un SMN est :

De plus, au stade initial, le diagnostic est souvent difficile, le retrait ou l'agitation pouvant simuler une aggravation des symptômes psychotiques.

I-7-Précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses (31, 37, 38)

Ces trois éléments se déduisent des effets secondaires des neuroleptiques classiques et varient d'une classe à l'autre. Cependant, certains sont communs à tous. On peut notamment citer :

I-7-1-Pour les précautions d'emploi

- Suspendre le traitement en cas de fièvre inexpliquée (SMN).
- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machine (sédation), les sujets âgés (hypotension), les parkinsoniens, les épileptiques, les insuffisants rénaux et hépatiques (risque de surdosage)....

I-7-2-Pour les interactions médicamenteuses

Les antipsychotiques classiques exerçant leurs effets sur de nombreux récepteurs et leur métabolisme étant hépatique, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont multiples.

Résumons les dans les tableau n° 8.

I-7-3-Pour les contre-indications

- Grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Au cours du second et du troisième trimestres, en revanche, ils semblent assez sûrs. Mais par prudence, il faut mieux les éviter.
- Allaitement, car ils passent dans le lait maternel.
- Hypersensibilité connue.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique pour les tricycliques.

Tableau n° 9 : Résumé des interactions médicamenteuses.

| Effets possibles | Produits |
|--|--|
| <p>Potentiaisation de l'hypotension. Diminution de l'absorption des antipsychotiques Diminution de l'absorption des antipsychotiques Accroissement du temps de saignement. Augmentation des taux des anticoagulants, effet variable sur les convulsions, diminution du taux des antipsychotiques. Augmentation des taux des tricycliques et des antipsychotiques, effet hypotenseur additif. Généralement potentiaisation de l'hypotension. Variable. Peut potentiaiser l'hypotension. Antagonisme de l'effet hypertenseur. Peut potentiaiser l'hypotension ; retentissement sur l'état neurologique avec l'halopéridol. Diminution du taux d'antipsychotiques Augmentation de l'effet dépressur sur le SNC. Diminution des taux plasmatiques de l'halopéridol et possiblement de tous les antipsychotiques. La thioridazine peut annuler l'effet inotrope. Peut augmenter le taux sanguin des antipsychotiques. Antagonisme mutuel. Synergie possible, diminution du taux de chlorpromazine ? Potentiaisation de l'analgésie, augmentation de la dépression respiratoire. Variable. Antagonisme de l'effet vasopresseur. Hypotension marquée. Peut potentiaiser les effets cardiaques. Effets dépressurs additifs sur le SNC.</p> | <p>Anesthésiques Anticholinergiques Anticoagulants Anticonvulsivants Antidépresseurs Antihypertenseurs β-bloquants (propranolol) Clonidine Diurétiques et bloqueurs du muscle lisse Guanéthidine α-méthylidopa Barbituriques A long terme A court terme Carbamazépine Digitaliques Oestrogènes Levodopa Lithium Stupéfiants Hypoglycémiant oraux Vasopresseurs α-agonistes (noradrénaline) β-agonistes (isoprénaline) Quinidine Sédatifs-hypnotiques</p> |

I-8-Conclusion (39)

Cette étude sur les neuroleptiques classiques nous a permis de mettre en évidence les indications et l'efficacité de ces nombreuses molécules.

Cependant, elle a également mis en avant les problèmes induits par ces médicaments. Ce sont la quantité, la gravité et la forte fréquence des effets secondaires, accompagnés de leurs cortèges de précautions d'emploi, de contre-indications et d'interactions médicamenteuses.

C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques se sont efforcés de développer de nouvelles molécules antipsychotiques efficaces dotées de moins d'effets secondaires, en particuliers neurologiques.

Ces molécules sont appelées antipsychotiques atypiques, bien qu'aucun consensus ne permette de distinguer antipsychotiques typiques et atypiques.

En fait, par atypique, on sous-entend l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes :

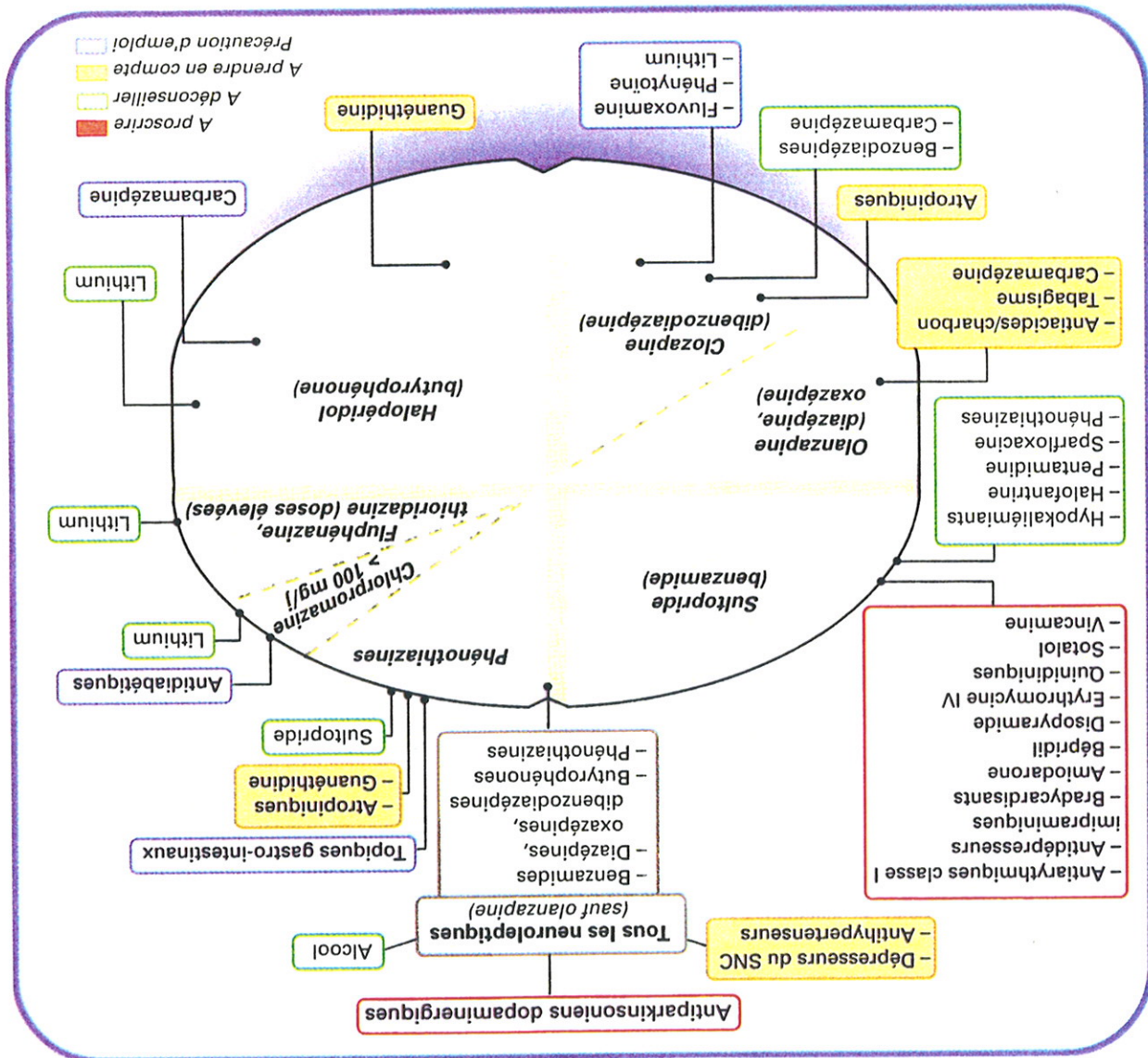
- plus faible risque d'effets secondaires neurologiques,
- moindre risque d'hypersecretion de prolactine,
- absence d'antagonisme dopaminergique comme mécanisme d'action principal,
- Activité significative sur des récepteurs spécifiques non dopaminergiques,
- revendication d'une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

De plus, ces produits exercent leur activité en antagonisant les récepteurs dopaminergiques D2 avec une affinité beaucoup plus faible que les antipsychotiques classiques et les récepteurs sérotoninergiques de type 2 avec une forte affinité.

C'est pourquoi, il sont nommés antagonistes sérotoninergiques et dopaminergiques.

Enfin, contrairement aux antipsychotiques classiques qui présentent de nombreuses indications, les nouveaux antipsychotiques n'en possèdent qu'une : la schizophrénie.

Figure n° 24 : Interactions médicamenteuses avec les neuroleptiques.



Il existe une ambiguïté sémantique dans la qualification d'atypique pour un neuroleptique, puisque la définition même des neuroleptiques telle qu'elle fut publiée par Jean Delay et Pierre Deniker englobait les effets extrapyramidaux. Les molécules atypiques ayant des effets extrapyramidaux réduits ne sont donc pas des ... neuroleptiques. Le profil pharmacologique ne peut suffire à discriminer ces molécules : la thioridazine a un profil proche de celui de la clozapine mais une activité pourtant extrêmement différente. Il est donc devenu évident que l'atypicité est un concept hétérogène recouvrant des propriétés ou des absences de propriétés bien spécifiques. Atypique est désormais dans les faits synonyme d'antipsychotique.

La notion d'antipsychotiques atypiques est aujourd'hui adoptée dans les textes des AMM ou des RMO. Elle désigne des molécules de découverte généralement récente (mais la clozapine, par exemple, a été utilisée il y a plus de trente ans !), manifestant une affinité significative pour des récepteurs autres que les D2, et notamment les récepteurs 5-HT2. Ces produits exercent une efficacité importante sur la symptomatologie schizophrénique, mais induisent moins d'effets secondaires neurologiques que les neuroleptiques classiques et développent une action thérapeutique sur les symptômes déficitaires primaires (négatifs) ainsi que sur la composante thymique. Ces molécules ont une action favorable sur les troubles de l'humeur, fréquents lors des schizophrénies (une dépression accompagne la maladie psychotique chez environ 10 % des patients et les troubles schizo-affectifs sont encore plus fréquents), là où la plupart des neuroleptiques classiques ont par eux-mêmes une activité dépressogène. Les antipsychotiques sont efficaces dans les traitements des manifestations psychotiques chez le sujet âgé et améliorent les troubles cognitifs mieux que les neuroleptiques classiques.

II-1-Introduction

Figure n° 25 : Critères d'atypicité.

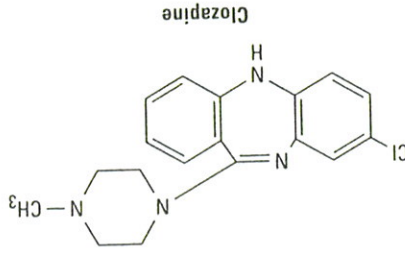
| CRITERES D'ATYPICITE | |
|--|---|
| Critères cliniques | Critères précliniques |
| <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité antipsychotique, négatifs sur les signes produits, négatifs primaires et cognitifs - Absence ou limitation des effets extrapyramidaux - Absence de dyskinésies tardives - Absence d'hyperprolactinémie | <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité comparable aux anti-psychotiques standard - Absence de catalapsie - Absence d'<i>up-regulation</i> D2 - Absence de blocage de dépolarisation des neurones dopaminergiques A9 après administration chronique |

Jes Gerlach (Roskilde, Danemark) propose de distinguer trois grands groupes de molécules :

- Les antagonistes dopaminergiques relativement spécifiques.
- Les antagonistes essentiellement d'aux (dopaminergiques, sérotoninergiques).
- Les antagonistes multiples.

En pratique, ce type de classification est assurément didactique, mais la réalité pharmacologique est bien plus complexe et ce d'autant que les données varient selon que l'on s'intéresse aux résultats obtenus *in vitro* ou *in vivo*. Il reste d'ailleurs impossible de prédire sans avertissement l'effet d'une molécule à partir de son profil pharmacologique, d'où l'intérêt des travaux actuels qui étudient le niveau post-synaptique, au-delà du récepteur, et visent à identifier de façon précise les mécanismes activés par les produits comme par exemple l'induction de certains gènes précoces dans certaines localisations cérébrales.

Les neuroleptiques de Delay et Deniker activent l'expression du proto-oncogène *c-fos* au niveau des structures motrices (d'où les effets extrapyramidaux), du noyau accumbens et du septum latéral (d'où l'action anti-productive) alors que les antipsychotiques exercent un effet transcriptionnel au niveau du cortex préfrontal (d'où probablement, l'efficacité sur les signes déficitaires primaires), sans avoir d'action sur le striatum dorsolatéral (d'où une meilleure tolérance neurologique).



Sa structure moléculaire est la suivante.

Dibenzodiazépiniques.

La clozapine est un neuroleptique polyvalent de la famille des Tricycliques

II-2-1-Chimie

II-2-La clozapine (LEPONEX®)

Figure n° 26 : Présentation des antipsychotiques.

| Présentation des antipsychotiques | |
|--|---|
| DCI | CLOZAPINE |
| Nom commercial | LEPONEX® - CLOZAPINE® |
| Indications | Schizophrénie chronique sévère (évoluant depuis au moins deux ans), en cas de résistance ou d'intolérance majeure aux neuroleptiques classiques |
| Laboratoire | Novartis - Panpharma |
| Présentation | cp 25 mg (Res. Hôp.) cp 100 mg (Res. Hôp.) |
| Score ASMR | 2 versus Halopéridol et chlorpromazine |
| Posologie journalière (Vidal) | 300 à 450 mg |
| Posologie médiane/CH Charles Perrens (*) | 450 mg |
| Posologie maximale/ | 900 mg |
| Adaptation posologique si IR | oui |
| Adaptation posologique si IH | oui |
| OLANZAPINE | Lilly |
| RISPERIDONE | Janssen-Cilag |
| AMISULPRIDE | Sanofi Synthélabo |
| OLANZAPINE | Traitement de la schizophrénie |
| RISPERIDONE | Traitement des psychoses, en particulier aiguës et chroniques |
| AMISULPRIDE | Traitement des psychoses, en particulier aiguës et chroniques |
| ZYPREXA® | cp 5 mg - cp 7,5 mg - cp 10 mg |
| RISPERDAL® | cp 1 mg - cp 2 mg - cp 4 mg - sol buv. 1 mg/mL (Res. Hôp.) |
| SOLIAN® | cp 100 mg - cp 200 mg - cp 400 mg - amp 100 mg (Res. Hôp.) - Sol. buv. 100 mg/mL |
| | 2 versus Halopéridol 4 versus rispéridone 3 versus halopéridol 3 versus autres neuroleptiques |
| | 5 mg à 20 mg 4 mg à 8 mg |
| | 300 à 450 mg |
| | 400 mg à 800 mg pour signes + |
| | 10 mg 4 mg |
| | 450 mg 600 mg |
| | 20 mg 16 mg |
| | 900 mg 1 200 mg (p.o.) |
| | oui oui |
| | oui non |

II-2-2-Action pharmacologique

a) Pharmacocinétique

Après administration orale, la clozapine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal.

Le pic plasmatique est atteint en une à quatre heures (deux heures en moyenne) et la liaison aux protéines plasmatiques est de 95%.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

La clozapine subit un effet de premier passage hépatique qui conduit à une biodisponibilité absolue moyenne d'environ 55%.

Son métabolisme est principalement hépatique, et produit deux dérivés par N-oxydation et N-déméthylation.

Seul le métabolite N-déméthyle (la desméthylclozapine) a montré une activité pharmacologique analogue à celle de la molécule mère, bien que d'intensité plus faible et de durée plus courte.

La demi-vie d'élimination est très variable, douze heures en moyenne après une administration unique.

L'élimination du produit se fait exclusivement sous forme de métabolites, principalement par voie urinaire (50%) et voie biliaire (40%).

Enfin, il nous faut remarquer, que ces paramètres pharmacocinétiques sont caractérisés par une variation interindividuelle importante.

b) Pharmacodynamie

Le clozapine a une action antipsychotique puissante, à la fois sur les symptômes productifs et déficitaires.

D'autre part, ce neuroleptique est caractérisé par :

- ✓ La rareté des effets extrapyramidaux.
- ✓ L'absence d'élévation importante de la prolactinémie.

De plus, cette molécule exerce une action sédatrice intense.

Tableau n° 10 : Relations entre effets thérapeutiques, effets indésirables et profil pharmacologiques de la Clozapine.

| Effets thérapeutiques | | Effets indésirables | |
|----------------------------|--|-------------------------------|--|
| - Activité antipsychotique | - antagonisme D ₂ , D ₄ , D ₁ et 5-HT ₂ | - Sialorrhée | - <i>turnover</i> de l'acétylcholine ? |
| - Activité anxiolytique | - antagonisme 5-HT ₂ ? | - Sédation, somnolence | - antagonisme α -1 et H ₁ |
| - Activité antidépressive | - antagonisme 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , D ₃ , α -1 et/ou α -2 | - Tachycardie | - antagonisme α -1 |
| | | - Enurésie | - antagonisme α -1 |
| | | - Hypotension orthostatique | - antagonisme muscarinique |
| | | - Constipation | - antagonisme H ₁ |
| | | - Nausées | - antagonisme H ₁ |
| | | - Prise de poids | - antagonisme D ₁ et D ₂ |
| | | - Dysrégulation thermique | - antagonisme muscarinique |
| | | - Sécheresse buccale | - antagonisme muscarinique |
| | | - Troubles de l'accommodation | - toxicité de la clozapine ou de la desméthyl- |
| | | - Vertiges, céphalées | - probable d'une prédisposition génétique |
| | | - Agranulocytoses | |

L'ensemble de ces effets s'explique par une action pharmacologique qui diffère de celle des neuroleptiques classiques.

De fait, la clozapine possède une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₁, D₂, D₃ et D₅ relativement faible mais une activité beaucoup plus forte sur les récepteurs dopaminergiques D₄, sérotoninergiques 5HT-2 et sur les récepteurs adrénergique α_1 .

Elle a également une activité antagoniste intermédiaire sur les récepteurs muscariniques et histaminiques de type I (H₁).

Enfin, sur les modèles animaux, la clozapine semble plus active sur les voies dopaminergiques mésolimbiques que nigrostriées, là où les neuroleptiques de première génération provoquent des bloc de dépolarisation englobant le système striatal.

II-2-3-Indications

a) Indications thérapeutiques

La seule indication pour laquelle la clozapine a obtenu l'AMM en France en 1991, est le traitement des schizophrénies chroniques sévères, évoluant depuis au moins deux ans lorsque le patient présente une résistance ou une intolérance majeure aux neuroleptiques typiques.

✓ On entend par schizophrénies résistantes, les schizophrénies non améliorées après au moins deux tentatives de traitement, pendant une période minimale de six mois, par deux neuroleptiques différents.

✓ Sont considérés comme intolérants, les patients pour lesquels les traitements classiques produisent des effets secondaires invalidants, impossibles à corriger par un meilleur ajustement posologique ou à l'aide de médicaments correctives habituelles.

Dans ces deux cas, le recours à la clozapine doit être mis en balance avec la nécessité d'une surveillance hématologique pour dépister une agranulocytose, principal effet secondaire grave de cette molécule.

b) Autres indications

Du fait d'une grande efficacité, à côté de ces utilisations usuelles, beaucoup de cliniciens utilisent la clozapine chez des patients :

✓ Schizophréniques non rétractaires.
✓ Souffrants de dyskinésies graves liées aux effets latéraux des neuroleptiques classiques, ou non.

De plus, il a été rapporté l'utilisation positive de ce produit dans des cas de :

✓ Troubles schizo-affectifs.
✓ Troubles bipolaires de types I graves.
✓ Troubles de la personnalité type limite.
✓ Dépression psychotique sévère.

→ Agranulocytose
L'agranulocytose est une diminution importante du nombre de polynucléaires, créant ainsi un risque infectieux. Les autres cellules sanguines ne sont pas concernées. Elle peut être mortelle en l'absence d'arrêt du produit.

Cette molécule possède deux effets secondaires graves :

b) Effets indésirables graves

Contrairement à une idée répandue, les dyskinesies tardives induites par les neuroleptiques peuvent disparaître notamment lorsque le patient est traité par la clozapine. Cette molécule induit une atténuation de la symptomatologie assez rapide, mais une disparition complète des signes requiert souvent plus d'une année de traitement. Inversement, les dyskinesies dites "émergentes" peuvent survenir chez certains sujets.

- ✓ La rareté de galactorrhée.
 - ✓ La rareté de dystonie aiguë.
 - ✓ La rareté d'effets indésirables extrapyramidaux.
 - ✓ La rareté du syndrome parkinsonien, de l'akathisie et des dyskinesies.
- La clozapine se distingue des neuroleptiques traditionnels par :

a) Avantages par rapport aux antipsychotiques classiques

II-2-4-Effets secondaires

Enfin, des cas de trouble envahissant du développement, d'autisme et de trouble obsessionnel-compulsif réfractaires ont été améliorés par la clozapine.

- ✓ Symptômes psychotiques induit par la L-Dopa lors de traitements de la maladie de Parkinson.
- ✓ Tremblements de la maladie de Parkinson.
- ✓ Alcoolisme.
- ✓ Tremblement essentiel bénin.
- ✓ Rigidité et psychose de la maladie de Huntington.

✓ Hypotension orthostatique : elle peut être prévenue en débutant le traitement à faible dose, que l'on augmente ensuite progressivement, ce qui permet de laisser se développer une tolérance aux effets hypotenseurs.

✓ Tachycardie : elle est due à une inhibition vagale et peut être traitée par des β -bloquants d'action périphérique comme l'Aténolol (TENORMINE®) 50 à 100 mg/j en une seule prise de préférence le matin.

→ Effets cardiovasculaires

c) Autres effets indésirables

La clozapine est également à l'origine d'une élévation du seuil épiléptogène. à nouveau l'augmenter progressivement.

reprendre le traitement par clozapine à une dose inférieure de 50 % de la dose antérieure, puis On peut ensuite commencer un traitement par phénobarbital (GARDENAL®), puis Si elles apparaissent, la clozapine doit être temporairement arrêtée.

→ Convulsions

Elles surviennent chez moins de 5 % des patients traités par cette molécule.

Remarquons que la clozapine peut également provoquer des perturbations hématologiques bénignes à type d'hyperleucocytoses, leucopénies, éosinophilies et augmentations de la vitesse de sédimentation.

Si la leucopénie est précocement dépistée, l'évolution est favorable en 7 à 21 jours sans traitement spécifique, en dehors de celui des éventuelles complications infectieuses.

déterminés sont des risques additionnels à l'apparition de ce trouble.

L'âge avancé, l'appartenance au sexe féminin et des facteurs génétiques encore non des six premiers mois de traitement.

L'agranulocytose peut être brutale ou progressive, survenant le plus souvent au cours faire arrêter le traitement.

C'est pourquoi une surveillance hématologique continue permet de prévenir ces évolutions fatales en détectant précocement toutes anomalies hématologiques qui doivent

- ✓ Effets atropiniques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, troubles de la sudation, sécheresse du tube digestif.
- ✓ Fièvre, pouvant faire craindre une infection liée à une agranulocytose ou un SMN. Dans ces deux cas, le traitement par clozapine doit être interrompu.
- ✓ Dépression respiratoire (surtout en association avec les benzodiazépines).
- ✓ Troubles digestifs : nausées, vomissements et constipation.
- ✓ Prise de poids.

e) Autres effets secondaires

- ✓ Les plus fréquents sont :
- ✓ Agitations, confusions, délires.
- ✓ Sédation et somnolence : la sédation est l'effet le plus fréquent en début de traitement, et la sédation diurne peut être diminuée en donnant la plus grande partie de la dose le soir.
- ✓ Asthénie.
- ✓ Vertiges, céphalées.

d) Effets neuro-psychiques

- ✓ Modifications électrocardiographiques : lors d'un traitement par clozapine, il est possible d'observer des perturbations de l'électrocardiogramme telles que des modifications non spécifiques du segment ST, un aplatissement ou une inversion de l'onde T. Ces modifications restent habituellement sans troubles cliniques associés. On pourra constater de plus, des signes de tachycardie par réentrée.
 - ✓ Hypertension artérielle, collapsus, péricardite, arythmie et myocarde.
- De plus un antihypotenseur sympathomimétique peut être administré :
- Heptaminol (HEPT-A-MYL[®]) : 1 à 2 cp 3 fois/j.
 - Théodrine + Cafédrine (PRAVINOR[®]) : 3 à 4 cp/j.

En cas d'hypotension, les autres mesures thérapeutiques comportent, l'arrêt de la caféine, l'absorption de deux litres de liquide par jour au moins, des bas de contention et l'augmentation des apports sodés.

- ✓ Existe plusieurs contre-indications au traitement par la clozapine :
- ✓ Antécédents de granulopathie ou d'agranulocytose iatrogène ou d'hémopathie.
- ✓ Psychoses alcooliques et toxiques.
- ✓ Intoxications médicamenteuses.
- ✓ Coma.
- ✓ Affections hépatiques ou rénales sévères.
- ✓ Risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique.
- ✓ Epilepsie non contrôlée.

II-2-6-Contre indications

- ✓ Les précautions d'emploi de la clozapine sont les suivantes :
- ✓ Suspendre le traitement en cas de fièvre inexpliquée (SMN).
- ✓ Surveillance stricte de la NFS, avec un carnet de surveillance obligatoire pour chaque patient (NFS préalable, puis hebdomadaire pendant 18 semaines, puis au minimum mensuelle) et un contrôle deux fois par semaine en cas de fièvre ou signes d'infection ou leucopénie $< 3500/mm^3$.
- ✓ Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machine (sédation), les sujets âgés (hypotension), les sujets présentant des troubles hépatiques et rénaux (posologie plus progressive car risque de surdosage), les parkinsoniens, les épileptiques, les pathologies cardiovasculaires et les antécédents convulsifs ou de traumatisme crânien important (risque de convulsions induites par la clozapine majeure).
- ✓ Utilisation déconseillée pendant la grossesse (innocuité non établie) et l'allaitement (passage dans le lait).

II-2-5-Précautions d'emploi

- ✓ Hyperglycémie.
- ✓ Diverses réactions cutanées.
- ✓ Atteintes hépatiques biologiques (cytolyse) et/ou cliniques (cholestase).
- ✓ Enurésie, pollakiurie, mictions impérieuses, dysurie ou rétention urinaire.

II-2-7-Interactions médicamenteuses

a) Associations déconseillées

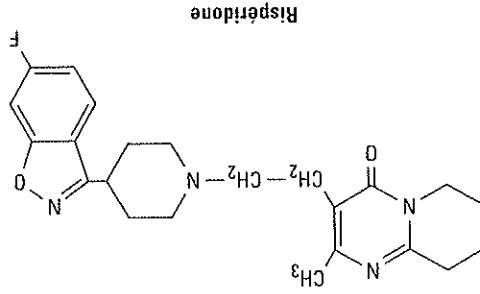
- ✓ Alcool : potentialisation du risque de convulsions, de sédation et d'effets cardiaques.
- ✓ Carbamazépine-TEGRETOL[®] : produit susceptible d'entraîner une myélosuppression ou une agranulocytose et d'augmenter la clairance de la clozapine.
- ✓ Autres neuroleptiques : potentialisation du risque de convulsions, de sédation, d'effets cardiaques et de SMN.
- ✓ Agonistes dopaminergiques : antagonisme réciproque.
- ✓ Antémétiques apparentés aux neuroleptiques (alizapride-PLITICAN[®], métoclopramide-PRIMPERAN[®], métopimazine-VOGALENE[®]).
- ✓ Guanéthidine et apparentés.

b) associations à utiliser avec précaution

- ✓ Lithium-THERALITH[®] : potentialisation du risque de SMN, de convulsions, de confusion et de troubles moteurs.
- ✓ Phénytoïne-DI-HYDAN[®] et autres inducteurs enzymatiques : augmentation de la clairance de la clozapine.
- ✓ Fluvoxamine-FLOXYFRAL[®] : diminution de la clairance de la clozapine.

c) Associations à prendre en compte

- ✓ Autres dépresseurs du SNC : potentialisation du risque de sédation, de convulsions et d'effets cardiaques.
- ✓ Benzodiazépines et antihypertenseurs : potentialisation du risque d'hypotension orthostatique, de syncope et de dépression respiratoire.
- ✓ Cimétidine : diminution de la clairance de la clozapine.
- ✓ Adrénaline.
- ✓ Anticholinergiques.
- ✓ Sulfamides Antidiabétiques.
- ✓ Antivitamine K.



La rispéridone est un neuroleptique de la famille des Tricycliques benzoxazoles. Sa structure moléculaire est la suivante :

II-3-1-Chimie

Prix Galien 1996.

II-3-La rispéridone (RISPERDAL®) (45, 46)

en raison des risques d'exacerbation transitoire des symptômes psychotiques. Enfin, en cas d'arrêt brutal du médicament, il est nécessaire de surveiller les patients, progressivement sur deux semaines. Lors de l'arrêt du traitement, la posologie d'entretien minimale doit être réduite. La posologie maximale est de 600 mg par jour (ne jamais dépasser 900 mg par jour). (efficace).

Il faut utiliser la plus petite dose efficace et instaurer le traitement progressivement (25 à 50 mg le premier jour, puis augmenter par palier de 25 à 50 mg par jour jusqu'à la posologie efficace).

| Spécialités® | Formes | Posologies adultes |
|--------------|---------------------------------|--------------------|
| LEPONEX® | 30 comprimés sécables de 100 mg | 150 à 450 mg/jour |
| CLOZAPINE® | 30 comprimés sécables de 25 mg | en 1 à 3 prises |

Le tableau suivant résume les modalités de traitement par la clozapine.

II-2-8-Posologie et administration

II-3-2-Effets pharmacologiques

a) Pharmacocinétique

Après administration orale, la rispéridone est résorbée totalement au niveau intestinal. Son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture et le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 88 %, la rispéridone se distribuant rapidement dans l'organisme (VD : 1 à 2 l/kg).

Elle subit un effet de premier passage hépatique. Elle est métabolisée par le cytochrome P 450D6 en un composé actif, la 9-hydroxy-rispéridone.

Son métabolisme hépatique est partiel.

La demi-vie d'élimination de la rispéridone est de 3 heures et celle de son métabolite actif est de 20 à 24 heures.

L'élimination se faisant essentiellement par voie urinaire (70 %) et fécale (14 %).

b) Pharmacodynamique

La rispéridone possède un mode d'action différent de celui des autres neuroleptiques.

En effet, elle présente une affinité pour les récepteurs 5HT₂ dix fois supérieure à celle

pour les récepteurs D₂ (ces derniers sont d'ailleurs, sur modèle animal, occupés

progressivement, ce qui tendrait à limiter chez l'homme la survenue d'effets secondaires

(moteurs). Son affinité α_1 , importante, expose à quelques risques d'hypotension orthostatique

si le traitement n'est pas introduit progressivement. Son affinité α_2 pourrait expliquer sa

composante antidépressive. Contrairement à la plupart des autres antipsychotiques, l'affinité

H₁ de la rispéridone est limitée chez l'homme, d'où sa faible composante sédatrice.

Cette interaction particulière avec les neurotransmetteurs induit :

✓ Une efficacité importante sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

✓ De faibles effets sur l'activité motrice.

✓ De rares effets extrapyramidaux et cataplectiques.

- Les troubles schizo-affectifs.
 - Les troubles bipolaires I sévère.
 - Les troubles de la personnalité limite.
 - Les troubles obsessionnel-compulsif.
 - La dépression avec composante psychotique.
 - Les troubles psychotiques dû à un traumatisme crânien.
 - L'encéphalopathie du SIDA.
 - La maladie de Gilles de la Tourette.
 - La maladie de Huntington.
- Il a aussi été fait état de l'utilisation de ce médicament dans :

Beaucoup de cliniciens utilisent la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénies sévères, souffrant de dyskinésies tardives graves, ou présentant une sensibilité particulière aux effets secondaires extrapyramidaux des antipsychotiques classiques.

b) Autres indications

La rispéridone n'a reçue d'AMM que pour le traitement des schizophrénies aiguës ou chroniques. Elle est également très efficace pour la prise en charge des patients réfractaires aux traitements antipsychotiques antérieurs. Effectivement, une comparaison directe avec la clozapine, a montré que la rispéridone était, dans ces cas là, tout aussi efficace avec beaucoup moins d'effets secondaires.

a) Indications thérapeutiques

II-3-3-Indications

De plus, la dose thérapeutique de la rispéridone est significativement inférieure à celles des autres neuroleptiques. Avec, une dose efficace sur les symptômes positifs plus faible que celle efficace sur les symptômes négatifs. Enfin, l'expérience semble montrer que les rechutes sont plus rares et que les hospitalisations sont moins fréquemment nécessaires avec ce produit.

- Effets neuro-endocriniens
- Aménorrhée, galactorrhée liées à une augmentation de la prolactinémie.
 - Impuissance, priapisme, troubles de l'éjaculation et de l'érection.
 - Prise de poids.
 - Troubles de la régulation thermique.
 - Intoxication à l'eau (polydipsie ou sécrétion inappropriée d'ADH).
- Effets neuro-psychiatriques
- On distingue :
- ✓ le plus fréquemment :
 - insomnie, agitation
 - anxiété
 - céphalées
 - Sensations d'étourdissement
 - Asthénie
 - Difficultés de concentration.
 - ✓ le plus rarement :
 - Troubles extrapyramidaux imposant la réduction des doses et/ou l'administration d'un anticholinergique.
 - Dyskinésies tardives imposant l'arrêt du traitement.
 - Somnolence, minimisée en administrant le produit le soir au coucher.
 - Convulsions.
- a) Effets sur le système nerveux central

La rispéridone est douée de peu d'effets indésirables.

II-3-4-Effets secondaires

- Les hallucinations induites par la L-Dopa utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson.
- Le syndrome de Lesch-Nyhan.

b) Effets cardiovasculaires

- Il a été rapporté :
- ✓ Des signes d'hypotension orthostatique, une tachycardie et des syncopes. On peut minimiser ce risque en limitant la dose de départ à 1 mg/jour, puis en l'augmentant jusqu'au niveau thérapeutique de 4 à 6 mg en quelques semaines.
 - ✓ Un allongement de l'espace QT, pouvant provoquer des troubles du rythme, des blocs de conduction ou des torsades de pointe.

c) Autres effets secondaires

- Oedèmes.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales et constipation.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Leucopénie.
- Incontinence urinaire.
- Troubles de la vision.
- Rhinite.
- Rash cutané.

II-3-5-Précautions d'emploi

- La rispéridone présente comme précautions d'emploi de :
- ✓ Suspendre le traitement en cas de fièvre inexpliquée (possibilité de SMN).
 - ✓ Utiliser à dose progressive (hypotension orthostatique par effet α -bloquant).
 - ✓ Réduire la dose chez le sujet âgé ou insuffisant hépatique ou rénal (risque de surdosage).
 - ✓ Utiliser avec prudence chez les conducteurs, les utilisateurs de machines (sommolence), les parkinsoniens, les épileptiques et en cas d'antécédents cardiovasculaires, d'insuffisance vasculaire cérébrale ou chez les sujets prédisposés à une hypotension par une maladie ou un traitement.

- ✓ Cardiaques.
- ✓ Phénothiazines : potentialisation du risque de convulsions, de sédation et d'effets
- ✓ Fluoxétine-PROZAC®.
- ✓ Inducteurs enzymatiques.
- ✓ hépatique de la rispéridone.
- ✓ Carbamazépine-TEGRETOL® : augmentation de la clairance et du métabolisme

c) Associations à utiliser avec précautions

- ✓ Guanéthidine et apparentés.
- ✓ Bromocriptine-PARLODEL® et Lisuride-DOPERGINE®.
- ✓ métoclopramide-PRIMPERAN®, métopimazine-VOGALINE®).
- ✓ Antémétisants apparentés aux neuroleptiques (alizapride-PLTTICAN®,
- cardiaques.
- ✓ Alcool : potentialisation du risque de convulsions, de sédation et d'effets

b) associations déconseillées

La rispéridone présente une unique association contre-indiquée avec la lévodopa-MODOPAR®, du fait de leur antagonisme réciproque.

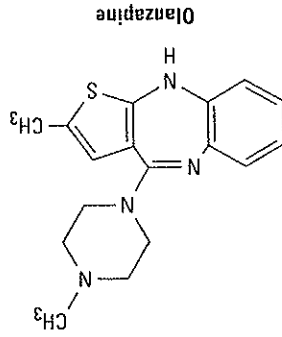
a) Associations contre-indiquées

II-3-7-Interactions médicamenteuses

- ✓ L'allaitement (passage dans le lait maternel).
 - ✓ Les enfants de moins de 15 ans.
 - ✓ L'hypermotilité connue au produit.
- Il n'existe que trois contre indications au traitement par la rispéridone :

II-3-6-Contre indications

- ✓ Eviter au cours de la grossesse (innocuité non établie).



Sa structure moléculaire est la suivante :

thiénobenzodiazépinique.

L'olanzapine est un neuroleptique polyvalent de la famille des tricycliques

II-4-1-Chimie

II-4-1-Olanzapine (ZYPREXA®) (47, 48, 49, 50, 51)

| Spécialité® | Formes | Posologies |
|-------------|--|---|
| RISPERDAL® | 60 comprimés sécables de 1 mg 60 comprimés sécables de 2 mg 30 comprimés sécables de 4 mg solution buvable à 1 mg/ml en flacon de 60 ou 120 ml | Mise en place progressive du traitement : 2 mg le 1 ^{er} jour, puis 4 mg le 2 ^{ème} jour, puis 6 mg le 3 ^{ème} jour, puis 4 à 8 mg/jour en 1 ou 2 prises |

Le tableau suivant résume la stratégie thérapeutique de la rispéridone.

II-3-8-Posologie et administration

- ✓ Médicaments dépressifs du SNC : potentialisation du risque de convulsions, de sédation et d'effets cardiaques.
- ✓ Béta-bloquants et anti-hypertenseurs : potentialisation du risque hypotenseur.

d) Association à prendre en compte

est limitée.

réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésolimbique alors que l'effet observé sur le système striatal implique dans l'activité motrice

Il a également été démontré par des études électrophysiologiques, que l'olanzapine

Ce qui explique un faible pouvoir d'induction de symptômes extrapyramidaux.

Son affinité est plus élevée pour les récepteurs 5-HT-2 que dopaminergiques D2.

6), muscariniques cholinergique m1-m5, α 1 adrénergiques et les récepteurs histaminiques, cérébraux dopaminergiques (D1, D2, D4), sérotoninergiques (5-HT-2A/2C, 5-HT-3 et 5-HT-

En effet, elle est douée d'une activité antagoniste sur de nombreux récepteurs

Son action pharmacologique est complexe.

nombre de récepteurs.

déficitaires de la schizophrénie, qui a montré un profil pharmacologique large sur un certain

L'olanzapine est un agent antipsychotique puissant sur les symptômes productifs et

b) Pharmacodynamique

forme de métabolites.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire et biliaire, exclusivement sous

tabagisme, l'âge et le sexe (35 heures en moyenne).

La demi-vie d'élimination terminale de ce produit chez le sujet sain varie selon le

pharmacologique. Cette activité reste toutefois plus faible que celle de l'olanzapine.

Cependant, deux autres métabolites de cette molécule possèdent une activité

Le principal métabolite circulant ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par oxydation et conjugaison.

hépatique.

Une grande partie de la dose absorbée est inactivée par un effet de premier passage

La liaison aux protéines plasmatiques est forte (93 %).

heures.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de 5 à 8

Après l'administration orale, l'olanzapine est bien absorbée par voie digestive.

a) Pharmacocinétique

De plus, avec ce médicament les risques de rechutes et les hospitalisations sont plus rares.

II-4-3-Indications

a) Indications thérapeutiques

L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie. De fait, chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

b) Autres indications

Divers essais cliniques ont démontré une amélioration de la symptomatologie dépressive dans la schizophrénie, lors d'un traitement par cette molécule.

II-4-4-Effets secondaires

a) Effets sur le système nerveux central

On distingue :

- ✓ Une somnolence, minimisée en administrant la dose le soir au coucher.
- ✓ Des vertiges.
- ✓ De très rares troubles Parkinsoniens, akathisie, dystonie, dyskinesies tardives, syndrome extrapyramidaux et SMN.
- ✓ Des convulsions, uniquement chez les sujets ayant des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

b) Effets métaboliques

- ✓ Élévation transitoire et asymptomatique des transaminases, notamment en début de traitement.
- ✓ Hépatites.
- ✓ Prise de poids.

- ✓ Elles se déduisent des effets secondaires de la molécule.
- ✓ Suspendre le traitement en cas de fièvre inexpliquée (possibilité d'un SMN).
- ✓ Surveiller régulièrement les transaminases et réduire éventuellement la posologie en cas d'élévation (toxicité hépatique).
- ✓ Surveiller la NFS (toxicité hématologique).
- ✓ Surveillance de la glycémie et/ou du diabète.
- ✓ Surveillance tensionnelle.
- ✓ Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines (sommolence), les sujets âgés ou ayant des troubles hépatiques ou rénaux, les sujets ayant des antécédents ou atteints de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions, les patients ayant des troubles cardio-vasculaires, les

II-4-5-Précautions d'emploi

- ✓ Oedèmes périphériques.
- ✓ Hypotension orthostatique.
- ✓ Réactions de photosensibilisation.
- ✓ Eruptions cutanées à type de rash.

e) Autres effets secondaires

Leucopénies et thrombopénies ont été occasionnellement rapportées.

d) Troubles hématologiques

- ✓ Priapisme.
- ✓ Hypertrophiénémie rare et réversible sans arrêt de traitement, induisant gynécomastie, galactorrhée et tension mammaire.

c) Troubles sexuels

- ✓ Augmentation de l'appétit.
- ✓ Hyperglycémie ou déséquilibre d'un diabète préexistant.

La dose usuelle est de 10 mg/jour, et peut être adaptée par la suite selon l'état clinique entre 5 et 20 mg/jour.

Chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux la posologie initiale doit être de 5 mg/jour et ne sera augmentée ensuite qu'avec prudence.

| Spécialité® | Formes | Posologies |
|-------------|--|-------------|
| ZYPREXA® | 28 ou 56 comprimés de 10 mg 12 ou 56 comprimés de 7,5 mg. 28 comprimés de 5 mg | 10 mg/jour. |

Le traitement de la schizophrénie par l'olanzapine s'effectue ainsi :

II-4-8-Posologie et administration

- ✓ Elles sont mal connues, seules ont été répertoriées :
- ✓ Charbon activé : diminution de la biodisponibilité orale de l'olanzapine.
- ✓ Fluoxétine-PROZAC® : potentialisation du risque de surdosage par l'olanzapine par augmentation de la concentration maximale et une diminution de la clairance de cette molécule.
- ✓ Carbamazépine-TEGRETOL® : stimulation du métabolisme de l'olanzapine.

II-4-7-Interactions médicamenteuses

L'olanzapine est contre-indiquée en cas d'hypermotilité à tout constituant du produit et de risque de glaucome par fermeture de l'angle.

II-4-6-Contre indications

- ✓ parkinsoniens, les épileptiques et en cas d'hypertrophie prostatique ou pathologies en rapport avec le système cholinergique.
- ✓ Réduire la posologie ou arrêter le traitement en cas d'apparition de dyskinésies tardives.
- ✓ Utilisation déconseillée pendant la grossesse (innocuité non établie) et l'allaitement (passage dans le lait maternel).

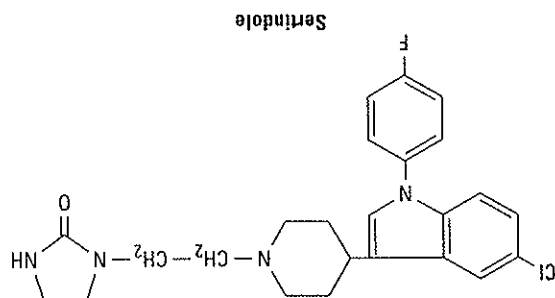
H1.

antagonise que modérément les récepteurs muscariniques, α 2-adrénérgiques et histaminiques sérotoninergiques de type 2A et 2C, et des récepteurs α 1-adrénérgiques. Cependant, il

Il est un puissant antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, des récepteurs augmentée par paliers de 4 mg tous les 2 à 3 jours, jusqu'à la dose de 12 à 24 mg/jour.

La dose initiale de ce produit est habituellement de 4 mg/jour. Elle peut être ensuite

dans le traitement des manifestations positives et négatives de la schizophrénie. Le sertindole est un antipsychotique phénylindolique, de demi-vie longue, proposé



II-5-1-Le Sertindole

Voyons ce que nous connaissons déjà de ces produits.

sont vagues et hypothétiques. C'est pourquoi notre étude ne pourra être que succincte.

De plus, les données relatives à leur propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

spécificités correspondantes.

En effet, à ce jour, elles n'ont pas reçues d'AMM et ne possèdent donc pas de

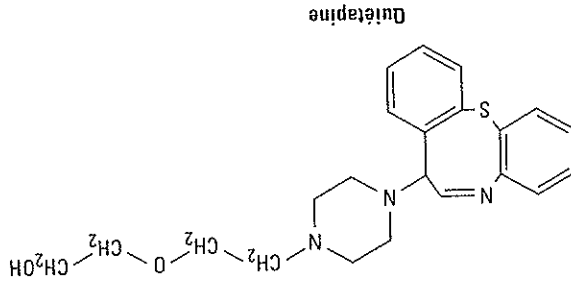
nombreuses études.

Ces trois molécules ont été récemment découvertes et font encore l'objet de

II-5-Le Sertindole, la Quétiapine et la Ziprasidone (40, 41, 52)

selon la clinique.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, une dose initiale de 5 mg/jour peut être justifiée



II-5-2-La Quétiapine

Enfin, au niveau des interactions médicamenteuses :

- ✓ La Fluoxétine-PROZAC® et la Paroxétine-DEROXAT® peuvent diminuer la clairance du sertindole et donc conduire à un surdosage nécessitant la réduction de la posologie de l'antipsychotique.
- ✓ La Carbamazépine-TEGRETOL® peut augmenter la clairance du sertindole et donc conduire à un échappement thérapeutique conduisant à la nécessité d'augmenter la dose du neuroleptique atypique.

Remarquons que le sertindole est dépourvu d'effet sédatif, il serait donc un neuroleptique incisif.

Sur le plan des précautions d'emploi, le sertindole passant dans le lait maternel, il est déconseillé pendant l'allaitement.

Du fait de ses effets secondaires, il ne faut pas associer ce produit avec les agents pourvoyeurs d'hypotension orthostatique (Benzodiazépines, Antihypertenseurs, Alcool,...) et l'utiliser avec prudence en cas d'antécédents de cardiopathies.

Le SMN est exceptionnel avec ce médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents du sertindole comprennent congestion nasale, tachycardie, hypotension orthostatique, vertiges, prise de poids, nausées, constipation, diminution transitoire du volume de l'éjaculat (sans altération de la libido et de la fonction érectile) et allongement de l'espace QT.

De plus, il serait sélectivement actif sur le système limbique et l'aire tégmentaire ventrale, et pratiquement dépourvu d'activité dans la région négrostriée. On pense que cette répartition explique la rareté de ses effets extrapyramidaux.

La quetiapine est un antipsychotique benzothiazépinique, dont on a étudié l'efficacité et la sécurité lors de la phase aiguë de la schizophrénie, dans les troubles schizo-affectifs, les psychoses secondaires et dans d'autres troubles psychotiques.

Elle s'est révélée efficace sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

La quetiapine doit être administrée progressivement jusqu'à 300 mg/jour en deux prises quotidiennes.

Des études ont montré qu'elle était efficace dans l'intervalle de 300 à 800 mg/jour.

On connaît encore mal la pharmacocinétique de la quetiapine. Cependant, sur le plan pharmacodynamique on sait que cette molécule possède :

- ✓ Une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 2 et 6, les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$, et les récepteurs histaminiques de type 1.
- ✓ Une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques de type 2.
- ✓ Une faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type 1.
- ✓ Une très faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type 4 et muscarinique de type 1.

Néanmoins, le degré d'antagonisme de la quetiapine est moindre par rapport à celui des autres antipsychotiques et elle ne provoque pas de symptômes extrapyramidaux.

De plus, les effets secondaires les plus fréquents de la quetiapine sont somnolence, hypotension orthostatique, sensation vertigineuse, prise de poids et élévation des transaminases hépatiques. Ces troubles sont généralement transitoires.

Enfin, au niveau des interactions médicamenteuses, la Phénytoïne-DIHYDAN® et la Thioridazine-MELLERIL® augmentent la clairance de la quetiapine.

Aucune contre indication et aucune précaution d'emploi n'ont été rapportées avec ce produit.

II-5-3-La Ziprasidone

Le ziprasidone est une pipérazine benzisothiazolyle, dont la sécurité et l'efficacité ont été étudiées à la phase aiguë de la schizophrénie et dans le trouble schizo-affectif. Elle s'est révélée aussi efficace sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Le traitement par cette molécule doit débuter à la dose de 40 mg/jour en deux prises. Des études ont montré qu'elle était efficace dans un éventail de 80 à 160 mg/jour.

La ziprasidone pourrait être le premier neuroleptique atypique disponible en préparation injectable à longue durée d'action.

A long terme, on a pu montrer qu'elle diminuait la fréquence des rechutes et que l'amélioration se poursuivait avec le temps.

Sur le plan pharmacodynamique, la ziprasidone est un puissant antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 1D, 2A et 2C et des récepteurs dopaminergiques de types 2 et 3.

De plus, elle possède une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques de type 4 et $\alpha 1$ -adrénergiques, une affinité faible pour les récepteurs histaminiques de type 1 et une très faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type 1, les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques et les récepteurs muscariniques de type 1.

Des études montrent que l'occupation des récepteurs 5-HT-2A excède significativement celle des récepteurs D2, ce qui est corrélé cliniquement avec une faible incidence d'effets extrapyramidaux.

La ziprasidone occupe une place à part parmi les antagonistes sérotoninergiques et dopaminergiques car elle a une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 1A et inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Cela suggère qu'elle pourrait être utilisée non seulement dans les troubles psychotiques, mais aussi dans l'anxiété et la dépression. Finalement, les effets secondaires les plus fréquents avec ce produit sont la somnolence, les sensations vertigineuses, les sensations ébrieuses et les nausées.

Aucune contre indication, précaution d'emploi et interaction médicamenteuse n'ont été rapportées avec la ziprasidone.

II-6-Cas particulier de l'Amisulpride (SOLIAN®)

L'amisulpride, dont l'action bloquante ne s'exerce que sur les récepteurs dopaminergiques, répond tout de même à la définition des antipsychotiques atypiques :

Grâce à sa bipolarité, il est efficace sur les signes positifs (à forte dose) comme sur les signes négatifs (à faible dose) de la maladie.

Par ailleurs, grâce à son tropisme pour les systèmes mésocortical et mésolimbique (faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques nigrostriés), il entraîne peu d'effets neurologiques extrapyramidaux.

L'amisulpride est structurellement voisin du sulpiride et appartient à la famille des benzamides.

C'est un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3.

Il exerce à faible dose une inhibition préférentielle des autorécepteurs présynaptiques

de la dopamine (et facilite donc la transmission dopaminergique) alors que des doses plus élevées entraînent également un blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, comme tous les neuroleptiques.

L'incidence des effets extrapyramidaux est dose dépendante et augmente surtout à partir de 800 mg/j.

A la dose de 600 à 1200 mg/j ; l'amisulpride est efficace sur les signes positifs et négatifs secondaires de la schizophrénie. À posologie réduite (50 à 300 mg/j), il traite les formes essentiellement déficitaires de la schizophrénie.

Une étude d'Henri Léo conforte cette perspective portant sur près de cent cinquante patients dominés par une symptomatologie négative évoluant depuis plus de deux ans et traités par 100 mg/j d'amisulpride ou placebo sur six mois. L'amisulpride a donné de meilleurs résultats que le placebo sur les signes productifs restés d'intensité très faible sur les signes extrapyramidaux ou sur les effets indésirables, à l'exclusion d'une prise de poids significative chez les sujets sous amisulpride.

Ceci laisse à penser que la molécule est intrinsèquement active sur les signes déficitaires primaires de la maladie.

II-7-Résumé des caractéristiques des neuroleptiques

atypiques

- 1) Une efficacité comparable aux neuroleptiques standards sur les signes positifs.
- 2) Une efficacité sur les signes négatifs (symptômes déficitaires primaires) de la maladie.
- 3) Une action favorable sur les troubles de l'humeur fréquents dans la schizophrénie (troubles schizoaffectifs, dépression).
- 4) L'amélioration des troubles cognitifs.
- 5) L'absence de cataplexie chez l'animal.
- 6) L'absence des effets neurologiques indésirables considérés comme intrinsèques à la classe des neuroleptiques classiques.
- 7) Une faible capacité à induire une augmentation du taux de prolactine.
- 8) Une action sur d'autres systèmes que le système mésolimbique sous-cortical.
- 9) Une affinité significative pour des récepteurs autres que les récepteurs dopaminergiques D2.

| Neuroleptiques | Antipsychotiques | | |
|-------------------------|------------------|---------------------|------------|
| | Clozapine | Risperidone | Olanzapine |
| Effets extrapyramidaux | 0 | 0/++ ⁽²⁾ | 0 |
| Convulsions | + | 0 | 0 |
| Sédation | + /+++ | + | + |
| Hypotension | + /+++ | + | + |
| Hyperprolactinémie | ++ /+++ | 0/++ ⁽²⁾ | 0 |
| Effet anticholinergique | + /++ | 0 | + |
| Agranulocytose | 0/+ | +++ | 0 |
| Prise de poids | ++ | ++ | ++ |

(1) dose < 400 mg/j (2) dose > 6 mg/j

Figure n° 27 : Effets indésirables des neuroleptiques et antipsychotiques.

Figure n° 28 : Effets indésirables non extrapyramidaux des médicaments indiqués dans le traitement des psychoses.

| Propriétés | Commentaires |
|---------------------------|--|
| Sédation | Chlorpromazine, thioridazine et clozapine sont très sédatives en début de traitement, contrairement à l'halopéridol ou à la rispéridone ; cet effet, gênant en traitement d'entretien, peut imposer un ajustement posologique ou le choix d'une molécule mieux adaptée. |
| Convulsions | Elles sont rares, sauf prédisposition ; la rispéridone ne modifie pas le seuil épileptogène mais la clozapine facilite la survenue des crises (l'association de valproate peut être nécessaire dès que la posologie excède 600 mg/j). |
| Hypotension orthostatique | Toutes les molécules semblent donner lieu à cet effet en début de traitement, notamment les phénothiazines : il importe d'augmenter la posologie progressivement, notamment chez le sujet âgé. |
| Cardiotoxicité | Clozapine, thioridazine et pimozide doivent être évités si antécédents cardiopathiques. Des arythmies sont fréquentes en cas de surdosage avec la clozapine. |
| Effets anticholinergiques | Clozapine et olanzapine sont de puissants anticholinergiques ; l'effet du sertiindole est faible et celui de la rispéridone nul. Les mesures limitant les effets anticholinergiques sont d'une efficacité limitée. On verra en cas d'arrêt brutal d'un neuroleptique anticholinergique, à la survenue d'un éventuel « rebond cholinergique » avec nausées, vomissements, anorexie, hypersudation, diarrhées, agitation, anxiété, insomnie. |
| Prise de poids | Exception faite de la loxapine et, dans une certaine mesure, de la rispéridone, les neuroleptiques exposent tous à un risque de poids. La seule stratégie thérapeutique possible reste la prévention par l'activité physique et un conseil diététique. |
| Troubles sexuels | Nombreux et mal évalués en raison de la réticence du patient à les évoquer, ils résulteraient notamment des effets anticholinergiques de certains neuroleptiques, et sont rapportés notamment avec la thioridazine (Melleri). |
| Effets hématologiques | Une leucopénie transitoire est fréquente avec les phénothiazines. Des agranulocytoses graves ont été décrites sous clozapine : elles imposent un suivi hématologique régulier. |
| Effets hormonaux | Le blocage des récepteurs D2 lactophyse induit une augmentation de la prolactinémie. Le phénomène est transitoire sous clozapine et très discret avec les molécules les plus récentes. Les dysménorrhées sont fréquentes avec les benzamides et parfois traitées par administration de bromocriptine (Parhodel). |

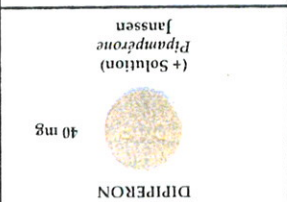
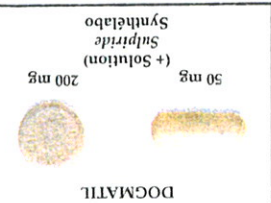
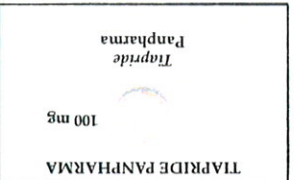
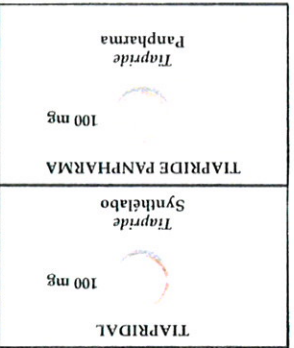
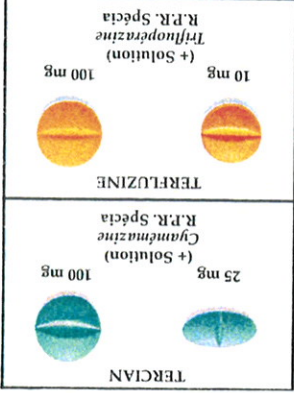
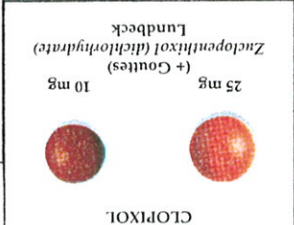
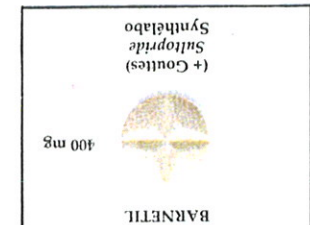
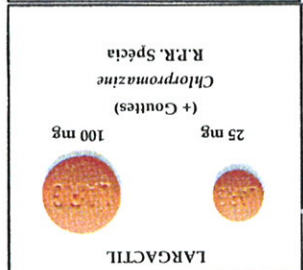
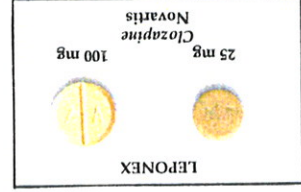
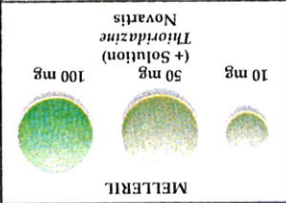
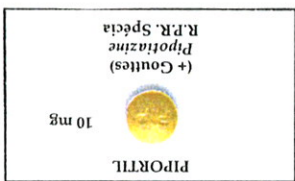
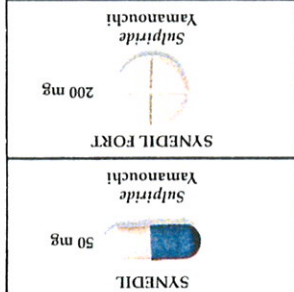
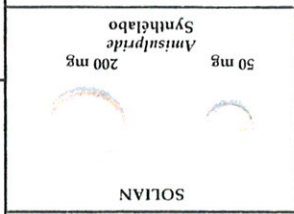
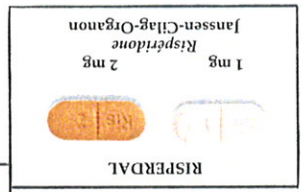
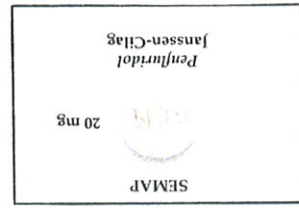
Figure n° 30 : Adaptation posologique en fonction du terrain.

| Age | Insuffisance rénale | Insuffisance hépatique | Sexe ou ethnie |
|-----------------|---------------------|------------------------|--------------------|
| ✓✓ | - | ✓ | ✓ (femmes) |
| ✓✓ | ✓ | ✓ | ✓ (Asiatiques) (?) |
| ✓ (35% environ) | éventuelle | éventuelle | ✓ (femmes) |
| - | - | ✓ | ✓ (femmes) |

Figure n° 29 : Paramètres cinétiques de quelques antipsychotiques.

| Pic sérique (h, dose unique) | Metabolisme | l (%) | VAD (l/kg) | T1/2 (h) | Emonctoire |
|---|---|-------------------------------------|------------|-------------------------|----------------------|
| 1 - 3 | faible dérivés inactifs | 17 | 5 | 10 - 14 | urinaire dominante |
| 1 - 6 | ++ dérivé N- diméthyle actif | 95 | 2 - 3 | 12 très variable | urinaire et biliaire |
| 5 - 8 (non influencé par la nourriture) | +++ métabolites inactifs au plan clinique | 93 | 10 - 18 | 25 - 40 | urinaire dominant |
| < 2 | 9-OH rispéridone active | 88 (rispéridone) 77 (métabolite) | 1 - 2 | 24 (fraction active) | urinaire dominant |
| 7 - 13 | +++ métabolites inactifs au plan clinique | > 99 | 20 | 80 | biliaire dominant |

Figure n° 31 : Photographies de quelques antipsychotiques.



CHAPITRE V : THÉRAPEUTIQUE

Fiche Thérapeutique

I-Références Médicales Opposables (RMO). (53)

Prescription des neuroleptiques

1- Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien...).

2- Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

3- Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée.

RMO du 14 novembre 1998.

II-Traitement de la BDA (13)

1-Principes thérapeutiques :

→ Urgence psychiatrique qui impose l'hospitalisation, la sémiologie délirante avec les troubles du comportement peuvent rendre le patient dangereux pour lui-même et pour autrui. En cas de refus d'hospitalisation on envisage l'HDT*.

→ Réaliser le plus tôt possible un bilan somatique clinique et biologique :

- recherche d'une prise de toxiques,
- recherche d'une cause organique.

→ Le principe chimiothérapeutique de la BDA repose classiquement sur un neuroleptique polyvalent ou sur une association incisif/sédatif en fonction de la nature de la sémiologie.

2- Traitement d'attaque :

- Instauration sans délai par voie intra-musculaire.
 - Après quelques jours, un relais per os sera envisagé.
 - La plupart des neuroleptiques sont efficaces à condition de les utiliser à une posologie adaptée. Les posologies sont d'emblée importantes (pendant 2 à 4 semaines).
- Si l'agitation et/ou l'angoisse domine(nt) :

| DCI | Spécialités® | Posologie |
|-----------------|--------------|----------------|
| Lévomépromazine | NOZINAN® | 200 à 400 mg/j |
| Cyamépromazine | TERCIAN® | 300 à 600 mg/j |
| Thioridazine | MBLIERIL® | 200 à 600 mg/j |

* HDT : Hospitalisation à la Demande d'un Tiers.

Fiche Thérapeutique

II-Traitement de la BDA

→ Si l'activité hallucinatoire est marquée :

| | | |
|-------------|--------------|-----------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Halopéridol | HALDOL® | 30 mg (15 à 60) |

→ Autres neuroleptiques utilisés dans la BDA :

| | | |
|----------------|--------------|--|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Loxapine | LOXAPAC® | 400 à 600 mg |
| Zuclopenthixol | CLOPIXOL® | 3 amp. IM à 50 mg toutes les 72 heures |

- En fonction de la symptomatologie psychiatrique, on commencera la diminution très progressive des posologies de neuroleptiques. La durée du traitement est variable en fonction de la qualité de la rémission.

3- Traitement d'entretien :

- Dans certains cas, il convient que le patient soit sous couverture neuroleptique pendant un an, mais aux doses minimales efficaces pour éviter les effets secondaires.

- L'abord psychothérapeutique est engagé dès la phase aiguë, axé par de nombreuses réassurances, des références à la réalité. Il s'agira principalement de psychothérapies de soutien.

III-Traitement de l'accès maniaque de la MMD (54,55, 56)

→ L'hospitalisation est le plus souvent nécessaire. Elle est décidée en urgence, en service de psychiatrie, et avec une mesure de placement (HDT ou HO*) si le consentement du patient ne peut être obtenu.

Une mesure de protection des biens est éventuellement associée.

→ Avant le transfert à l'hôpital l'état d'agitation peut nécessiter l'administration d'un traitement sédatif :

- Droperidol : DROLEPTAN® : 30 à 50 mg en intra musculaire.

→ Dès l'admission :

- évaluation et correction des troubles hydro-électrolytiques (en faisant la part de ce qui revient à une éventuelle lithiothérapie),
- recherche d'un syndrome d'épuisement musculaire,
- recherche d'une hyperthermie maligne.

Traitement d'attaque :

Il fait classiquement appel aux neuroleptiques.

Ceux-ci sont administrés par voie parentérale (IM) pendant 7 à 10 jours, les posologies étant fonction de la symptomatologie et de la tolérance. Une prescription conjointe de correcteurs des effets latéraux est aussi parfois utile (traitement et prévention de dyskinésies aiguës, d'une hypotension...).

Le traitement peut associer un neuroleptique sédatif et un neuroleptique polyvalent :

| | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| lévopromazine + halopéridol | NOZINAN® HALDOL® | 150 à 500 mg/j 15 à 30 mg/j |

* HDT : Hospitalisation à la Demande d'un Tiers.
* HO : Hospitalisation d'Office.

III-Traitement de l'accès maniaque de la MMD

Le traitement peut aussi faire appel à un seul neuroleptique, antipsychotique :

| | | |
|----------|--------------|----------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Loxapine | LOXAPAC® | 200 à 600 mg/j |

Le relais per os est pris dès que possible.

NB : Le lithium et la carbamazépine (TEGRITOL®) ont une action anti-maniaque. L'un ou l'autre pourront donc faire partie du traitement d'attaque. Leur effet est cependant différé d'environ une semaine. Ils doivent donc être introduits précocement, associés aux neuroleptiques.

La résolution de l'accès s'annonce par une réduction de l'exaltation et un retour du sommeil, en moyenne en une à deux semaines.

Traitement de consolidation :

Le risque de rechute varie notablement d'un sujet à l'autre, de sorte qu'il est difficile de prévoir la durée du traitement de consolidation. En pratique, un traitement neuroleptique sera poursuivi trois à quatre mois et les posologies seront adaptées à l'état du patient. Les sels de lithium ou la carbamazépine, s'ils ont fait partie du traitement d'attaque, seront poursuivis à la fois comme traitement de consolidation et comme traitement prophylactique.

IV-Traitement des psychoses aiguës organiques (27)

Il s'agit d'une urgence nécessitant une hospitalisation immédiate.

1) Isolement :

- chambre seul,
- calme et semi-clarté,
- absence de contention,
- mesure de sécurité pour le patient,
- "Nursing" (réassurance, surveillance, préventions des complications,...)
- attitude calme et rassurante du personnel.

2) Bilan :

- Anamnèse complète,
- Examen somatique complet à répéter,
- Examens complémentaires en fonction du contexte clinique :
 - . NFS
 - . ionogramme sanguin
 - . glycémie...

3) Correction des troubles hydro-électrolytiques :

- Apport hydrique de préférence per os (3 à 6 l/j).
- Parfois perfusion nécessaire : 1 à 3 l/j de sérum glucosé en IV avec surveillance du ionogramme sanguin et de la diurèse.

4) Sédation de l'agitation :

- Les neuroleptiques risquent d'accroître la confusion, mais peuvent être utilisés ponctuellement en cas d'agitation importante.

- 5) **Traitement étiologique :**
- Antibiothérapie dans un syndrome infectieux.
 - Arrêt de la prise d'un toxique.
 - Diurèse osmotique lors d'une intoxication volontaire.
 - Correction d'un trouble métabolique....

Parmi les tranquillisants on préférera l'emploi du carbamate : EQUANIL® 1 ampoule IM toutes les 2 ou 4 heures.

| | | |
|----------|----------------|----------------------------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Loxapine | LOXAPAC® 50 mg | 1 à 2 ampoules IM |
| Tiapride | TIAPRIDAL® | 100 à 200 mg toutes les 4 heures |

IV-Traitement des psychoses aiguës organiques

Fiche Thérapeutique

V-Traitement des Psychoses Puerpérales (28)

1- Psychoses du post-partum précoce :

Les principes généraux du traitement demeurent :

- L'hospitalisation.
- La recherche de facteurs infectieux contre lesquels on pourra lutter par une antibiothérapie.
- La séparation initiale d'avec l'enfant.

En effet, la confusion risque de s'aggraver rapidement et doit faire redouter un risque pour l'enfant, voire un suicide collectif. Néanmoins, on tiendra pour règle de présenter régulièrement l'enfant à la mère dans la mesure du possible.

Dans le cas d'un tableau délirant prévalent, on utilisera des neuroleptiques polyvalents :

. HALDOL® : 5 à 15 mg/j.

. MODITEN® : 50 à 80 mg/j.

L'évolution est habituellement favorable en six à dix semaines, mais il faudra prévoir le retour le plus rapide possible en famille avec, éventuellement, une aide à domicile.

2- Accidents du post-partum tardif :

Il s'agit d'accidents qui surviennent après la 6^{ème} semaine qui suit l'accouchement. Ils témoignent d'une évolution schizophrénique par leur symptomatologie. Il conviendra ici d'entreprendre une cure neuroleptique (voir fiche thérapeutique correspondante). Le pronostic est réservé.

VI-Traitement des délires paranoïaques (8)

I- Mesures légales :

Lorsqu'il y a un risque de passage à l'acte il est indispensable d'utiliser une mesure de contrainte pour une hospitalisation absolument nécessaire. On a le choix entre l'hospitalisation à la demande d'un tiers ou l'hospitalisation d'office (loi du 27 juin 1990). Dans la plupart des cas, il est préférable d'utiliser l'hospitalisation d'office pour laquelle la demande d'admission signée par un tiers n'est pas nécessaire. Il est préférable de ne pas exposer un proche à une rancune ultérieure.

Une telle attitude est pratiquement la règle dans les délires passionnels. Elle est rarement utile dans le délire de relation des sensitifs où l'hospitalisation libre est suffisante. Elle peut être utile dans les délires d'interprétation, mais dans ce cas une hospitalisation à la demande d'un tiers peut être suffisante.

Dans les délires paranoïaques une mesure de protection des biens est rarement nécessaire.

2- Traitements médicamenteux :

Dans un état délirant, le traitement habituel est un traitement neuroleptique surtout s'il y a un état d'excitation comme dans les délires paranoïaques. Paradoxalement, ce traitement est généralement bien accepté par un patient épuisé par l'intensité de son investissement pulsionnel. S'il ne l'est pas, mieux vaut une administration autoritaire par voie parentérale qu'une négociation épuisante pour tout le monde.

L'usage des neuroleptiques sédatifs polyvalents peut être nécessaire par une période d'aphasie.

Il y a des délires paranoïaques aigus et subaigus qui nécessitent des traitements de courte et moyenne durée. Il y a des délires paranoïaques chroniques enkystés qui nécessitent un traitement neuroleptique continu à dose réduite. Après un épisode de paranoïa sensible, la persistance de troubles dysthymiques chroniques peut aussi rendre nécessaire le maintien d'une petite dose d'antidépresseur tricyclique.

Après le traitement d'attaque, un traitement d'entretien sera donné à dose plus faible. Dans le cas des traitements mixtes (antidépresseurs et neuroleptiques) c'est le traitement antidépresseur qui sera poursuivi par la suite en monothérapie. Dans les autres cas, l'arrêt du traitement psychotrope pose un problème embarrassant.

| | | | |
|--------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie | Utilisation |
| Clomipramine | ANAFRANIL® | dose progressive jusqu'à 150 mg/j | Antidépresseur tricyclique |

Dans les délires paranoïaques, on retrouve très souvent une composante dépressive. Celle-ci peut être évidente d'emblée. Elle peut aussi se dévoiler après la réduction de l'état d'excitation. L'introduction d'un traitement antidépresseur est alors très utile. Il est des cas où un traitement antidépresseur en monothérapie est le meilleur possible. Il en est ainsi du délire des sensifs.

| | | | |
|-----------------|---------------------|------------------|----------------------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie | Utilisation |
| Halopéridol | HALDOL® | 10 à 30 mg/j | Neuroleptique polyvalent |
| Amisulpride | SOLIAN® | 600 mg/j | Neuroleptiques Sédatifs |
| Loxapine | LOXAPAC® | 50 à 300 mg/j | |
| Cyamépromazine | TERCIAN® | 50 à 300 mg/j | |
| Levomépromazine | NOZINAN® | 50 à 300 mg/j | |
| Chlorpromazine | LARGACTIL® | 50 à 300 mg/j | |

VI-Traitement des délires paranoïaques

Au même titre que la psychanalyse, une thérapie familiale paraît acrobatique. Mais tout ce qui est du domaine du soutien de famille et dans le travail paraît utile à la réinsertion socio-familiale des patients.

4- Mesure d'aide sociale et familiale :

L'utilité d'une psychothérapie de soutien est évidente. Les psychothérapies d'inspiration analytique sont en principe contre-indiquées bien que certains analystes aient adapté la technique à ces cas. Les thérapies comportementales paraissent ici inutiles.

3- Psychothérapie :

VI-Traitement des délires paranoïaques

VII-Traitement de la psychose hallucinatoire chronique (19, 20)

Fiche Thérapeutique

Dans la plupart des cas la mise en place d'un traitement neuroleptique se fait lors d'une hospitalisation. Cette chimiothérapie est essentielle et repose sur différentes molécules.

| DCI | Spécialités® | Posologie |
|----------------|--------------|----------------|
| Halopéridol | HALDOL® | 3 à 15 mg/j |
| Amisulpride | SOLIAN® | 200 à 600 mg/j |
| Zuclopenthixol | CLOPIXOL® | 20 à 50 mg/j |

Le traitement de référence reste encore l'halopéridol.

Dans les périodes d'amélioration, on essaie de trouver par tâtonnement la dose

minimale possible par exemple per os de 3 à 5 mg d'halopéridol par jour. L'utilisation de

neuroleptiques à action prolongée pourra faciliter l'observance :

- HALDOL DECANOAS® 1 à 2 ampoules à 50 mg par mois.

- CLOPIXOL®.

- PIPORTIL L4®.

Même si cela n'est pas plus efficace le SOLIAN® aura le mérite de donner moins

d'effets secondaires que l'HALDOL® qui exposera à des dyskinésies tardives surtout avec des

doses importantes.

En cas de manifestations dépressives, le recours aux traitements antidépresseurs

(imipraminiques ou ISRS) est indispensable.

Par contre, le délire est insensible à toute chimiothérapie.

| DCI | Spécialités® | Posologie | Action |
|-------------|--------------|---------------|---------------|
| Halopéridol | HALDOL® | 15 mg/j | NL polyvalent |
| Cyamémazine | TERCIAN® | 50 à 300 mg/j | NL sédatif |

Il concerne surtout les moments féconds où l'utilisation de neuroleptiques sédatifs ou incisés permet d'atténuer les hallucinations ou les exaltations de l'humeur.

VIII-Traitement des paraphrénies

Fiche Thérapeutique

IX-Traitement de la schizophrénie (57, 58, 59, 63, 77)

Pierre d'angle du traitement de la schizophrénie les neuroleptiques réduisent les symptômes et préviennent ou atténuent la survenue des rechutes. La précocité d'instauration du traitement optimiserait l'avenir du patient.

1-Stratégies de prescription :

- Lorsqu'il s'agit d'un premier épisode ou d'une rechute d'une schizophrénie de type paranoïde, on commence par des doses élevées de neuroleptiques afin que les symptômes aigus, pénibles, s'amendent aussi rapidement que possible.
- La voie intramusculaire permet de débuter le traitement tant que le patient est trop réticent ou ambivalent pour accepter la voie orale.
- Dès qu'un effet clinique satisfaisant est obtenu, une réduction par paliers successifs est amorcée dans l'objectif constant de prescrire la posologie minimale efficace. Sa détermination est empirique pour chaque patient, basée sur le rapport efficacité/tolérance.
- La prescription de la posologie minimale efficace et la prescription d'un seul neuroleptique sont préconisés au long court et de façon continue, afin de diminuer le risque de rechute.
- Lorsqu'une forme orale a fait la preuve de sa tolérance, on recommande le passage à la forme retard correspondante afin de faciliter l'observance souvent difficile à obtenir (1 à 4 semaines d'activité), et afin de diminuer la dose globale de neuroleptique administré responsable pour partie des dyskinésies tardives. Il existe pour chaque produit un facteur de conversion oral-retard.
- L'efficacité attendue d'un neuroleptique est souvent longue et nécessite 6 à 8 semaines de traitement à posologie efficace. Au delà de ce délai, l'absence d'efficacité impose le changement de molécule.

IX-Traitement de la schizophrénie

2- Indications de prescription :

→ Les neuroleptiques dits incisifs ou antiproductifs agissent efficacement sur les symptômes positifs de la maladie (hallucinations, délire, méfiance,...)

| | | |
|-------------|--------------|---------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Halopéridol | HALDOL® | 50 à 30 mg/j |
| Pipotiazine | PIPORTIL® | 10 à 100 mg/j |
| Flupentixol | FLUANXOL® | 20 à 400 mg/j |

→ Les neuroleptiques dits sédatifs agissent efficacement sur l'agitation et l'angoisse.

| | | |
|-----------------|--------------|---------------|
| DCI | Spécialités® | Posologie |
| Cyamémazine | TERCIAN® | 50 à 400 mg/j |
| Lévomépromazine | NOZINAN® | 25 à 400 mg/j |

- Les associations de neuroleptiques sont, en pratique, fréquentes afin de coupler des effets distincts. Mais dès que possible, on recommande le choix de la monothérapie afin d'éviter la sommation des effets secondaires de plusieurs molécules, et afin de faciliter l'observance qui est d'autant meilleure que la prescription est simple.

3- Perspectives de prescription et notions pratiques :

→ Mise en place du traitement :

Les perspectives de prescription reposent sur les neuroleptiques dits atypiques qui entraînent moins d'effets secondaires neurologiques, moins d'indifférence psycho-motrice, et ont un profil d'action particulier au niveau des récepteurs synaptiques centraux.

IX-Traitement de la schizophrénie

Les présentations des antipsychotiques tiennent compte du problème majeur que constitue l'observance du traitement chez le patient psychotique puisqu'ils permettent tous la prise unique journalière :

- comprimé à 10 mg pour le ZYPREXA®
- comprimé à 400 mg pour le SOLIAN®
- comprimé à 4 mg pour le RISPÉRIDAL®.

Seule la prise du LEPONEX® reste recommandée en plusieurs fois pour éviter les problèmes liés aux effets indésirables (vertiges, hypotension).

L'initiation du traitement se fera généralement sur une semaine, en commençant par une faible posologie (en une ou deux prises si on craint l'apparition d'effets hypotenseurs notamment) pour atteindre la posologie recommandée au bout d'une semaine.

En cas de réponse insuffisante, la posologie sera augmentée jusqu'à la dose minimale efficace. Le passage d'un palier à un autre palier posologique ne se fera qu'après un temps d'observation suffisant (7 à 15 jours en moyenne) pour juger de l'efficacité du produit.

→ Changement de traitement :

La décision de prescrire un antipsychotique peut intervenir dans le cadre d'un changement de traitement neuroleptique chez le patient, le changement nécessitant du fait d'une efficacité insuffisante ou d'une mauvaise tolérance au traitement utilisé.

Dans ce cas, et pour éviter la survenue d'un syndrome de sevrage, il est recommandé actuellement de ne pas interrompre brutalement le traitement du neuroleptique antérieur avant l'instauration d'un traitement par antipsychotique. Une décroissance posologique du neuroleptique de 30 à 50 % tous les trois à sept jours paraît cohérente, si dans le même temps, la posologie de l'antipsychotique est progressivement augmentée.

La période de chevauchement des deux molécules est admise ; elle ne doit pas être prolongée sauf avec des patients fragilisés ou en cas de prise antérieure de très fortes doses de neuroleptiques. Dans ce cas, cette période de chevauchement pourra être prolongée.

| Posologie | Spécialités® | DCI |
|---|------------------------|-------------|
| 300 à 450 mg/j | LEPONEX® CLOZAPINE® | Clozapine |
| 5 à 20 mg/j | ZYPREXA® | Olanzapine |
| 4 à 8 mg/j | RISPERDAL® | Risperidone |
| 50 à 300 mg pour signes - 400 à 800 mg pour signes + | SOLIAN® | Amisulpride |

→ Arrêt du traitement : Lors de l'interruption d'un traitement institué depuis plusieurs mois, une décroissance posologique étalée sur huit semaines est recommandée.

S'il y a polymédication on arrêtera les neuroleptiques et/ou les antipsychotiques

atypiques les uns après les autres. Rappelons qu'une référence médicale opposable

recommande la monothérapie (voir fiche correspondante).

Malgré ces précautions, un syndrome de sevrage peut néanmoins apparaître ; des sédatifs, benzodiazépines en particulier ou des antiparkinsoniens pourront alors être utilisés si besoin.

IX-Traitement de la schizophrénie

X-Bilan initial et élimination des contre-indications

avant l'instauration d'un traitement par neuroleptiques (60)

| <p>Bilan initial</p> | <p>Contre-indications (CI) et Précautions d'emploi (PE)</p> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • En administration en urgence, il est essentiel de s'assurer de l'absence d'intoxication alcoolique et de prendre le pouls pour éliminer une bradycardie. • Avant un traitement au long cours pour psychose chronique, le bilan sera plus complet : <ul style="list-style-type: none"> - ECG (allongement de l'espace QT sous neuroleptiques). - Ionogramme (recherche d'une hypokaliémie). - EEG (abaissement du seuil épileptogène par les neuroleptiques). - Bilan hépatique (risque d'altération des fonctions hépatiques) - NFS (risque d'agranulocytose). | <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au produit (CI). • Bradycardie (CI). • Maladie de Parkinson (PE). • Sclérose en plaque (PE). • Grossesse (CI) car effet tératogène. • Adénome prostatique (PE). • Phéochromocytome (CI). • Confusion par intoxication éthylique ou autre toxique (CI). • Glaucome par fermeture de l'angle (CI). • Alcool (majoration de l'effet sédatif) (PE). • Antidiabétiques oraux et insuline (risque d'hyperglycémie) (PE). • Antihypertenseurs (Hypotension) (PE). |

- Dans les premiers jours ou premières semaines après l'instauration du traitement, il faut craindre le syndrome malin des neuroleptiques imposant l'arrêt immédiat : y penser devant une hyperthermie inexpliquée et une pâleur.
- Les effets extrapyramidaux précoces (dystonies aiguës dans les premiers jours, parkinsonisme, puis akathisie dans les premières semaines) nécessiteront la prescription d'antiparkinsoniens dont on pourra ultérieurement tenter l'arrêt. Les effets tardifs (dyskinésies tardives) sont redoutables et souvent aggravés par les antiparkinsoniens. Seules des posologies basses de neuroleptiques préviendront leur survenue.
- L'effet hypotenseur peut être prévenu avec les neuroleptiques les plus atropiniques.
- La prise de pouls régulière et systématique s'impose à la recherche d'une bradycardie.
- La prise de poids dépasse rarement 10 % du poids du corps et se produit dans les trois premiers mois.

② Apprécier la tolérance

- Les neuroleptiques permettent la disparition des symptômes en quelques semaines dans les psychoses aiguës et la réduction des symptômes dans les psychoses chroniques. L'objectif est alors de pouvoir rendre la pathologie compatible avec une vie quotidienne autorisant des contacts sociaux, une éventuelle réinsertion professionnelle et/ou des activités de loisirs.
- En l'absence ou en cas d'insuffisance de résultats, il faudra vérifier l'observance, souvent liée à la présence d'effets secondaires mal contrôlés.

① Evaluer l'efficacité

- Dans les psychoses aiguës, l'arrêt du traitement a lieu un an après la disparition des symptômes. Il sera progressif sur huit semaines, pour éviter un syndrome de sevrage avec signes végétatifs (nausées, vomissements) et neuropsychiques (agitation, insomnie). Les antiparkinsoniens éventuellement associés seront maintenus deux semaines après l'arrêt du neuroleptique.
- Dans les psychoses chroniques, le traitement doit être maintenu, aux plus faibles posologies possibles, le plus longtemps possible.

③ Quand arrêter le traitement ?

- Une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée) peut apparaître, responsable d'une aménorrhée ou d'une galactorrhée.
- Quand les symptômes psychotiques diminuent ou disparaissent, il n'est pas rare de voir apparaître une dépression post-psychotique.

XI-Suivi et surveillance d'un traitement par neuroleptiques

XII-Médicaments contre-indiqués dans les pathologies

psychotiques (par risque d'exacerbation de l'état psychotique)

| Spécialités® | DCI | Famille |
|--|--|--|
| ANOREX® MODERATAN® PREFAMONE® TENUATE DOSPAN® DININTEL® FENPROPorex® | Amfépramone Clobenzorex Fenproporex | Anorexigènes (Amphétamine) (retires du marché) |
| MODOPAR® SINEMET® APOKINON® PARLODEL® BROMO-KIN® DOPERGINE® | Lévodopa + Benserazide Lévodopa + Carbidopa Apomorphine Bromocriptine Lisuride | Antiparkinsoniens |
| CORTANCYL® CELESTENE® CELESTAMINE® BETNESOL® DECADRON® DECTANCYL® MEDROL® SOLU-MEDROL® DEPO-MEDROL® HYDROCORTANCYL® SOLUPRED® SOLUDECADRON® HYDROCORTISONE ROUSSEL® KENACORT® | Prednisone Bétaméthasone Dexaméthasone Méthylprednisolone Prednisolone Dexaméthasone Hydrocortisone Triamcinolone | Glucocorticoïdes |
| MARSIID® HUMORYL® MOCLAMINE® DEPRENYL® SELEGININE® | Iproniazide Toloxatone Mocloméride Sélégiline | IMAO A +B IMAO A IMAO B |

* Liste non exhaustive

XIII-Traitement des effets secondaires des neuroleptiques

| Remarques | Traitement | Effets secondaires |
|--|--|--|
| Le NOZINAN® est particulièrement pourvoyeur d'HTO. | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation progressive des doses • Allègement après chaque prise de neuroleptiques • Traitement par analeptiques cardio-vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> - HEPT-A-MYL® 1 à 2 cp 3 f/j - dihydroergotamine - PRAXINOR® 3 à 4 cp/j | Hypotension orthostatique (HTO) |
| La dose efficace du correcteur n'est pas proportionnelle à celle du neuroleptique. | <ul style="list-style-type: none"> • Correcteurs du SPIN <ul style="list-style-type: none"> - ARTANE® 2 mg 2 cp/j. (voir fiche thérapeutique sur le SPIN). | Syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques (SPIN) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Antidépresseurs tricycliques : ANAFRANIL® 75 mg/j. • ISRS | Dépression |
| Contrôle fréquent du parodonte par un chirurgien dentiste. | <ul style="list-style-type: none"> • SULFARLEM® S25 mg 1 cp 3 f/j. | Hyposalivie |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Larmes artificielles® : 1 à 3 gouttes/j • REFRESH® : 1 à 3 gouttes/j. | Sécheresse oculaire |
| | <ul style="list-style-type: none"> • FORLAX® | Constipation |
| Si résultat insuffisant changer la classe de médicament. | <ul style="list-style-type: none"> • PARLODEL® : 1 à 2 cp/j. | Galactorrhée |

Conseils à prodiguer au patient se plaignant d'effets indésirables dus à un traitement par neuroleptique

| Effets indésirables | Que conseiller au patient ? |
|---|---|
| Envie de dormir, sensation de fatigue, difficulté de concentration (perception souvent plus importantes dans l'heure qui suit la prise du traitement) | En parler au médecin pour une réévaluation du traitement et de la répartition des doses dans la journée. Prudence dans les situations qui nécessitent de l'attention. |
| Insomnie, agitation | Garder un rythme régulier d'heure de lever et de coucher. Si ce trouble persiste, en parler au médecin. |
| Anxiété | Parler avec le médecin ou l'entourage. Eventuellement, un médicament pourra être proposé. |
| Torticollis, crampes, rigidité musculaire, tremblements | Habituellement, sans danger. Si cela devient gênant, en parler avec le médecin, pour adapter le traitement. |
| Mouvements (visage, bras ou jambes) impossibles à faire cesser. Contractures musculaires. | En parler au médecin pour adapter le traitement. |
| Constipation | Manger beaucoup de fruits crus, de légumes verts. Boire beaucoup d'eau, en particulier le matin à jeun. |
| Sécheresse buccale | Boire souvent un peu d'eau et sucer un glaçon. Mâcher une gomme sans sucre. Vaporiser un spray de salive artificielle. |
| Vertiges, étourdissements | Se lever lentement. Si vous êtes couché, s'asseoir un moment avant de se lever doucement. Faire vérifier la tension artérielle. |
| Maux de tête | Contacter un médecin ou un pharmacien pour savoir si l'on peut prendre du paracétamol ou de l'aspirine par exemple. |
| Prise de poids | Se peser régulièrement pour contrôler le poids. Ne pas manger trop de sucres, ni de graisses. Faire du sport et marcher le plus souvent possible. |
| Troubles hormonaux (perturbations des règles, saignements...), Troubles sexuels (diminution du désir, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation...) | Ce n'est habituellement pas grave. En parler au médecin. |
| Troubles de la vision (difficultés pour lire, vision floue) | Eviter de conduire. En parler au médecin. |
| Fièvre | Appeler aussitôt le médecin. |

Tableau élaboré par le groupement des pharmaciens du réseau PIC (Hôpitaux psychiatriques du Sud-Ouest).

Figure n° 32 : Conseils à prodiguer au patient se plaignant d'effets indésirables dus à un traitement par neuroleptique.

1) Anticholinergiques :

| Spécialités® | DCI | Formes | Posologie |
|------------------|------------------|--|--|
| AKINETON LP® | bipéridène | cp enrobé LP 4 mg | 1 à 2 cp/j en une prise matinale. Réserve à l'adulte |
| ARTANE® | Trihexyphénidyle | cp 5 mg cp 2 mg sol. buv. 0,4 % sol. inj. IM 10 mg/5ml | VO : 4 à 15 mg/j en 2 à 3 prises. Sujet âgé : NPD 10 mg/j en 2 prises Enfant : 2 à 6 mg/j en 2 à 3 prises IM : 1/2 à 3 amp./jour |
| GENOSCOPOLAMINE® | Scopolamine | sol. buv. | 40 gouttes/j en 2 à 3 prises. Réserve à l'adulte. Administer la dose la plus importante le matin. |
| LEPTICUR® | Tropatépine | cp 10 mg sol. inj. 10 mg/ml | VO : 2 à 4 cp/j inj : 1 à 2 amp./j |
| LEPTICUR PARK® | Tropatépine | cp 5 mg | 4 à 6 cp/j. |
| PARKINANE LP® | Trihexyphénidyle | gel LP 2 mg gel LP 5 mg | 4 à 15 mg/j max : 20 mg/j Sujet âgé : 10 mg/j. |

2) Dopaminergiques :

| Spécialités® | DCI | Formes | Posologie |
|--------------|------------|-------------|-------------------|
| MANTADIX® | Amantadine | caps 100 mg | 100 mg 2 à 3 f/j. |

VO : voie orale
cp : comprimé
sol. buv. : solution buvable
sol. inj. : solution injectable
NDP : ne pas dépasser
IM : intra-musculaire
amp. : ampoule
gel. : gélules
caps : capsules.

XV-Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin s'installe en 48 heures, après une période de fluctuations de la température et de la tachycardie.

Il associe, à la phase d'état :

- Une hyperthermie majeure (40/41°C) avec déshydratation massive.
- Une rigidité et un syndrome extrapyramidal (contractures).
- Des crampes.
- Des convulsions.
- Une pâleur.
- Des sueurs profuses.
- Une tachycardie, avec polypnée et modifications tensionnelles.
- Des troubles de la conscience.

D'un point de vue biologique, le SMN se caractérise par :

- Une augmentation du nombre de globules blancs.
- Une augmentation de l'activité créatine-phosphokinase du sérum, traduisant la souffrance et la lyse musculaire.
- Des signes de déshydratation et d'insuffisance rénale fonctionnelle.

L'évolution peut être mortelle en 5 à 10 jours par collapsus cardio-vasculaire, insuffisance rénale ou troubles du rythme.

C'est le diagnostic précoce, avec arrêt immédiat des neuroleptiques, et le traitement palliatif précoce (réanimation, correction des désordres hydro-électriques, prescription de dandrolène-DANTRIUM®) qui vont faire le pronostic du SMN, qui peut être très sombre (10 à 20 % de décès).

Même si le malade est vu peu de temps après la prise massive du médicament, le lavage d'estomac doit être mené avec prudence car le niveau de conscience risque de chuter rapidement, exposant alors à une inondation des voies respiratoires.

On peut observer des états d'inconscience avec hypothermie importante et collapsus grave. Le réchauffement doit être progressif et très prudent. L'utilisation de bouillottes ou de cerceaux chauffants risquerait d'entraîner une hyperthermie en raison du dérèglement des centres régulateurs d'encéphaliques. Le traitement du collapsus et d'autres troubles éventuels reste purement symptomatique.

Les tentatives de suicide par absorption de NL sont peu fréquentes et très rarement réussies si d'autres psychotropes ne sont pas associés.

XVI-Conduite à tenir face à une intoxication par les neuroleptiques (NL).

CONCLUSION

Cette mise au point sur les psychoses et les neuroleptiques permettra, nous l'espérons, au pharmacien d'être mieux armé dans son travail quotidien pour répondre aux attentes sans cesse croissantes des patients et de leurs familles.

Cette classe thérapeutique que constituent les neuroleptiques, est vouée à évoluer. Ainsi nous avons pu apprécier depuis ces dernières années le nouvel élan donné par les antipsychotiques atypiques au niveau des traitements psychiatriques.

On peut signaler la capacité actuelle de synthétiser des molécules impossibles à réaliser il y a trente ans, mais surtout l'appui fourni par l'informatique dans le domaine de la modélisation moléculaire, permettant d'affiner les relations structure-activité qualitativement et quantitativement, avec à la clé la conception de nouveaux pharmacophores.

L'impression ressentie par beaucoup, selon laquelle la thérapeutique des maladies mentales n'a encore que peu profité des progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire, devrait, dici quelques années, se révéler dépassée.

Les informations nouvelles sur la localisation neuronale des neurotransmetteurs permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, il existe au moins trois domaines : celui des récepteurs, celui des neurotransmetteurs et celui de la connaissance génétique des maladies mentales, où les progrès réalisés dans le domaine biologique peuvent se concrétiser par des avancées dans le domaine médical.

Tout ceci permet d'espérer que les connaissances qui seront acquises dans le futur dans le domaine des psychotropes de l'avenir seront à la hauteur des progrès réalisés il y a cinquante ans.

LEXIQUE

ABOLIE : Sentiment général d'impuissance et d'indécision qui rend toute action impossible. Laboulie, symptôme de la psychasthénie et de certains états dépressifs doit être distinguée du négativisme de la catatonie (opposition systématique) et de l'apragmatisme de l'hébéphrénie (inactivité avec absence du désir d'action).

AB-REACTION : L'ab-réaction ou catharsis est une libération brutale de contenus émotionnels intenses. Cette décharge émotionnelle de contenus affectifs refoulés est favorisée par certaines techniques psychothérapeutiques et par des agents chimiques comme les barbituriques ou les amphétamines (narco-analyse, sub-narcole amphétaminée).

ABSENCE : Trouble paroxystique de la conscience avec amnésie, d'origine épileptique. Dans le "petit mal épileptique" le sujet s'arrête de parler ou d'agir ou se livre à une activité automatique brève, avant de reprendre son occupation (ou la conversation) au point où il l'avait laissée quelques secondes auparavant. Dans la "pseudo-absence temporaire", les activités somatiques sont souvent plus élaborées et la période d'absence, plus longue, peut comporter des phénomènes hallucinatoires et des perturbations végétatives.

ABSURDE : Contraire à la logique. Se dit de la pensée du schizophrène.

AFFECT : Etat psychique immédiat caractérisant le sens d'une réaction de l'organisme à un stimulus. On distingue généralement : l'affect agréable, avec réaction d'expansion ou de recherche, l'affect désagréable, avec réaction de retrait et de fuite, et l'affect d'intérêt, avec réaction d'attention et d'exploration.

AGNOSIE : Trouble de la reconnaissance des éléments du monde extérieur, en l'absence de toute perturbation sensorielle élémentaire. On distingue plusieurs variétés de ces déficits intellectuels spécialisés ou asymbolés : agnosie visuelle, auditive, tactile ou spatiale.

AKATHISIE : (Acatésie, acathisie) : impossibilité de rester assis. En psychiatrie, l'akathisie est généralement une des manifestations excito-motrices, de type extrapyramidal, dues aux neuroleptiques.

AKINESIE : Absence de mouvement. Le sujet akinésique (ou acinésique) est figé et immobile (en l'absence de toute atteinte motrice de nature paralytique).

AMBIVALENCE AFFECTIVE : Existence simultanée de contenus affectifs opposés concernant le même objet. L'ambivalence majeure observée au cours de la schizophrénie donne à l'affectivité une froideur et une bizarrerie caractéristique.

AUTISME : Mode de pensée désinséré de la réalité du monde extérieur, dans lequel il existe une nette prédominance de la vie intérieure et des tendances à l'abstraction. Pour E. Bleuler, l'autisme est un des symptômes fondamentaux des schizophrénies.

ATHYMIE ou ATHYMHORMIE : Perturbation de l'humeur qui consiste en une perte du tonus affectif de base. L'athymie est opposée aux exaltations de l'humeur ou hyperthymies.

ATAXIE : Trouble moteur qui consiste en un manque de coordination du mouvement hors de tout attente motrice de nature paralytique.

ASTASIE-ABASIE : Impossibilité de rester immobile, de garder la position debout (astasie) et de marcher (abasie) en l'absence de troubles de coordination, de la motricité et de la sensibilité. Ce symptôme est rarement d'origine neurologique (apraxie de la marche, exagération des réflexes de soutien, lésions cérébelleuses ou labyrinthiques). Il témoigne le plus souvent d'un trouble psychiatrique de nature hystérique.

APRAGMATISME : Absence d'activité liée à une perte du désir d'agir. Ce comportement s'observe dans des circonstances psycho-pathologiques variables : psychoses fonctionnelles, états dépressifs, démences.

APHASIE : Trouble du langage. Perte de la mémoire des signes grâce auxquels l'homme transmet à autrui ses contenus idéiques. On distingue schématiquement les aphasies caractérisées surtout par une perte d'expression motrice du langage (ex : la dysarthrie de l'aphasie de Broca avec lésions du territoire de l'artère sylvienne) et celles qui témoignent principalement de troubles sensoriels ou de perturbations de la compréhension du langage (ex : l'aphasie de Wernicke par lésion de la région temporo-spatale gauche, au cours de laquelle les troubles de la parole associés, jargonaphasie et paraphasies, sont secondaires).

ANANKASTIQUE (personnalité) : Personnalité pathologique de type obsessionnel.

AMNÉSIE : Perturbation de la mémoire qui, normalement, permet la conduite d'un récit, la connaissance et la reconnaissance du passé comme tel, et l'évocation des souvenirs. On oppose l'amnésie de mémorisation ou impossibilité de fixer de nouveaux souvenirs et l'amnésie de remémoration ou perte des souvenirs.

AMIMIE : Absence de mimique. Se voit chez les schizophrènes.

AUTOMATISME MENTAL :

Syndrome décrit par G. de Clérambault qui comprend, diversement associées, plusieurs variétés d'hallucinations psychiques. Le sujet peut éprouver le sentiment qu'il a perdu son autonomie de pensée. Il a des pensées qui lui sont étrangères. Il ébauche contre sa volonté des paroles qui lui sont imposées (hallucinations verbo-motrices du syndrome d'influence). Il se sent en effet influencé et dépossédé de sa propre volonté. Plus encore, il peut penser que son langage intérieur est diffusé, que ses idées et actes sont commentés (commentaire des actes) ou répétés (écho de la pensée). Le syndrome d'automatisme mental se rencontre au cours de diverses psychoses aiguës ou chroniques, notamment au cours des schizophrénies.

BARRAGE :

Interruption brusque, en apparence immotivée, d'un acte ou du langage. Ce trouble, lié à une rupture du cours de la pensée, est caractéristique des psychoses schizophréniques. Il ne doit pas être confondu avec une absence épileptique, un ralentissement idéique, une inhibition d'origine dépressive, un rite obsessionnel ou une hallucination psychosensorielle (qui entraîne une attitude d'écoute avec interruption du discours).

BRADYPSYCHIE :

Ralentissement du cours de la pensée. Ce symptôme s'observe dans des circonstances psycho-pathologiques variées. Il est fréquent chez les contus, les épileptiques, les oligophrènes et les déments. Enfin, au cours de certains états dépressifs de type mélancolique, la bradypsychie est une des manifestations les plus apparentes du syndrome général d'inhibition, ou ralentissement psycho-moteur.

CATALEPSIE :

Perte de l'initiative motrice avec conservation des attitudes. Ce symptôme peut traduire une passivité névrotique (hystérie de conversion) ou psychotique (flexibilité cirreuse au cours d'une catatonie). Il peut aussi témoigner d'une atteinte neurologique (hypertonie musculaire invincible de certains syndromes extra-pyramidaux).

CATATONIE :

Syndrome clinique caractérisé par le négativisme psycho-moteur, l'immobilité, avec rigidité musculaire et conservation des attitudes imposées, et parfois, des épisodes d'agitation impulsive et agressive. La catatonie, rarement observée à l'heure actuelle, survient typiquement au cours de l'évolution d'une forme hébéphrénique de schizophrénie (hébéphrénico-catatonie). Des états catatoniques périodiques ont été décrits au cours d'affections organiques (encéphalites, intoxications).

CATHARSIS : Voir "ab-réaction".**CLINOPHILIE :**

La clinophilie ou clinomanie, désigne une tendance à rester couché en permanence. Ce symptôme n'a aucune spécificité nosographique. Il s'observe dans un contexte névrotique (hystérie, psychasténie), dépressif (mélancolie) ou schizophrénique.

DELIRE ONIROÏDE : Etat délirant qui coexiste avec une désintégration de la conscience de type confusional. Le terme oniroïde marque les rapports de cet état pathologique de la conscience avec la pensée du rêve et son imagerie visuelle (voir : "onirisme").

DELIRE : L'idée délirante, distincte de l'erreur de jugement ou de l'idée fausse, est une conviction, plus ou moins absolue, inaccessible à la critique, au raisonnement et à la démonstration. Elle est une "évidence interne", expression d'une perturbation grave de l'intégration du moi dans le monde.

CYCLOTHYMIE : Humeur mobile, vibrant à l'unisson avec les moindres modifications de l'ambiance (syntonie). Les sujets cyclothymes sont sociaux et réalistes.

COPROLALIE : Tendence à répéter des paroles grossières. Ce symptôme, banal chez les adolescents et au cours de certains états anxieux, peut survenir dans un cadre pathologique déterminé. Il s'observe notamment dans certains états d'excitation psycho-motrice (accès maniaques) et dans la pathologie obsessionnelle d'un état dépressif. Enfin, une coprolalie paroxysmique s'associe à des tics dans la maladie de Gilles de la Tourette.

CONFUSION MENTALE : Etat pathologique de la conscience qui associe à l'obnubilation (obusion intellectuelle) une désorientation dans le temps et dans l'espace. Dans l'état confuso-onirique, la confusion mentale s'accompagne d'un onirisme, état psychique voisin du rêve.

COMPULSION : Contrainte qui s'impose à l'esprit, malgré tous les efforts déployés pour la chasser. S'il s'agit d'une idée, on parle plutôt de représentation obsessionnelle ou d'obsession. On réserve habituellement le terme de compulsion aux cas où la contrainte concerne une conduite ou une action (action compulsionnelle ou compulsion à...) jugée par le sujet ridicule, pathologique, absurde, mais qu'il ne peut éviter malgré sa "lutte anxieuse". On en rapproche certains rites ou rituels, dont l'exécution permet au sujet, dans un premier temps, d'échapper à l'angoisse. Lorsque les rites eux-mêmes revêtent une allure obsessionnelle, ils s'accompagnent d'angoisse et doivent être indéfiniment répétés. Leur aspect "conjuratoire" met l'accent sur le caractère magique de la pensée obsessionnelle.

COENESTOPATHIE : Perturbation de la coenesthésie ou sensibilité interne (sensibilité proprioceptive et interoceptive qui fournissent une appréciation globale des sensations corporelles). La coenestopathie consiste en des sensations corporelles anormales, gênantes, pénibles, vaguement douloureuses parfois ; elle survient dans un contexte anxieux, dépressif ou délirant (voir hypocondrie).

COARCTE : Qualificatif utilisé par Rorschach pour désigner un type psychologique particulier, "rétracés". Leur énergie instinctuelle, faible, ne leur permet une orientation psychologique ni vers les objets du monde extérieur, ni vers leur vie intérieure.

DEPERSONNALISATION : Trouble de la conscience au cours duquel le sujet éprouve l'impression d'une transformation de sa personnalité, qu'il ne reconnaît plus, et d'une modification corporelle. Le syndrome de dépersonnalisation s'accompagne parfois d'un sentiment de déréalisation (le monde environnant devient indistinct, flou, lointain, "déréel"). Cette impression de modification de soi-même et du monde extérieur est souvent qualifiée de "sentiment d'étrangeté". La dépersonnalisation s'observe dans des circonstances psycho-pathologiques variées : états anxieux, dépressions profondes de type mélancolique, dédoublements hallucinatoires de la personnalité au cours de certaines psychoses chroniques, organiques ou fonctionnelles.

DETERIORATION MENTALE : Affaiblissement de l'efficacité intellectuelle. Ce concept purement opérationnel, ne préjuge pas de la cause du déficit et de sa non-réversibilité éventuelle. Au cours des états démentiels, la détérioration mentale a une évolution chronique, progressive. Au cours des confusions mentales, le déficit est aigu, massif mais transitoire. Enfin, de nombreux facteurs affectifs et émotionnels sont susceptibles d'entraver (souvent de façon temporaire) le fonctionnement intellectuel : déficits fonctionnels des états anxieux, des syndromes dépressifs, des psychoses chroniques.

DISCORDANCE IDEO-AFFECTIVE : Trouble du comportement qui consiste en une discordance entre l'expression des émotions et les contenus verbaux. La discordance se traduit par un maniérisme, des mimiques inadaptées (parasitisme mimique), ou des rires immotivés. Avec la dissociation psychique, elle est un symptôme fondamental des schizophrénies.

DISSOCIATION PSYCHIQUE : Etat pathologique au cours duquel la personnalité ne fonctionne plus comme un tout intégré, mais comme un assemblage d'éléments mal connectés, dont chacun a une activité relativement indépendante.

DYSALIE : (dys = gêne ; alie = parler). Permanence du parler bébé en dehors de lésions organiques de l'appareil phonatoire.

DYSTHYMIE : Variation pathologique de l'humeur.

ECHOCINESIE : (écho = écho ; cinésie = mouvement). Répétition par un malade des mouvements qu'il perçoit chez les autres. Trouble observé dans la schizophrénie et dans les démences. Synonyme = échopraxie.

ECHOLALIE : Répétition automatique, "en écho" stéréotypée, de mots ou de phrases prononcées par autrui. Ce symptôme peut être associé à une échominie, imitation des mimiques ou des gestes d'autrui.

En psychiatrie, l'écholalie s'observe au cours des oligophrénies, des états démentiels ou de certains états anxieux. Elle revêt enfin un aspect ludique lorsqu'elle témoigne d'une excitation psycho-motrice (manie).

EROTOMANIE :

Illusion délirante d'être aimé (voir : paranoïa).

ETAT CREPUSCULAIRE :

Trouble de la conscience voisin de la rêverie. Obnubilation transitoire avec conservation d'une activité en apparence ordonnée.

EXCITATION ATYPIQUE :

Etat d'excitation et d'euphorie d'allure maniaque, au sein duquel la bizarrerie des contenus idéiques, le flou de la pensée, la froideur et le retrait affectif, l'asynotonie, la discordance enfin, font évoquer une forme dysthymique de schizophrénie.

EXTRAVERSION :

Trait de personnalité fondé sur l'attitude du sujet envers le monde. L'extraversion désigne une mobilité psychique parfaitement adaptée aux excitations du monde ambiant. Les sujets extravertis oscillent facilement entre la gaieté et la tristesse. On leur oppose les sujets introvertis.

FABULATION :

Perturbation qui consiste à prendre pour des souvenirs des productions imaginaires plus ou moins riches. Ce symptôme, inconscient, est relativement fréquent au cours des amnésies. Dans la confabulation, les patients fabriquent "par suppléance" sur une période passée pour laquelle ils ont une amnésie lacunaire. La fabulation, véritable délire de mémoire, ne doit pas être confondue avec la mythomanie.

GILLES DE LA TOURETTE (maladie de) :

Présence de tics moteurs multiples, invalidants, de tics vocaux, accompagnés d'écholalie et de coprolalie.

HALLUCINATION :

Perception sans objet à laquelle le sujet adhère pleinement. Les hallucinations psychosensorielles peuvent être auditives, visuelles, plus rarement olfactives, tactiles ou cenesthésiques. Les hallucinations oniroïdes, surtout visuelles, se développent dans un contexte de conscience perturbée. Elles ressemblent aux images du rêve. Les hallucinations psychiques font partie du syndrome d'automatisme mental.

HALLUCINOSE :

Perception sans objet, reconnue par le sujet comme un phénomène pathologique et "irréel".

HEBEPHRENIE :

Forme clinique de la schizophrénie caractérisée par un syndrome de dissociation psychique avec troubles des associations d'idées, ambivalence affective, désintérêt et apragmatisme.

PARAPHRENIE : Variétés de délires chroniques caractérisés par l'absence de dissociation, la richesse intuitive et imaginative des mécanismes, la fréquence des thèmes extraordinaires, l'absence de systématisation et la juxtaposition d'un monde délirant et d'un monde réel auquel le malade continue longtemps à bien s'adapter.

PARANOÏDE (délire) : Adjectif caractérisant l'absence de systématisation et la laxité de l'organisation de certains délires (par opposition à paranoïaque). Les délires paranoïdes s'observent essentiellement au cours de certaines schizophrénies.

PARANOÏA : Variété de psychose délirante chronique non dissociative. Le délire paranoïaque est organisé et bien systématisé. Il paraît trouver sa source dans l'interprétation pathologique de faits réels ; il se développe avec une apparente logique et non sans une certaine vraisemblance. Les thèmes les plus fréquents sont des idées de persécution et de revendication, ou des thèmes passionnels.

ONIRISME : Trouble de la conscience de type confusionnel que l'on compare à un rêve, le plus souvent pénible, poursuivi à l'état de veille.

LESCH-NYHAN (syndrome de) : Syndrome neurologique héréditaire à transmission récessive lié au sexe n'atteignant que les jeunes garçons, caractérisé par une tendance irrésistible à l'automutilation par morsure de la langue, des lèvres et des doigts, associé à un retard mental, à des mouvements choréo-athétosique avec hypertonie musculaire et à une hyperuricémie.

INTERPRÉTATION (délirante) : Variété d'erreur de jugement. Raisonnement faux qui attribue à un phénomène réel un sens particulier trouvant sa force dans l'affectivité propre du sujet.

IATROGENE : Pathologie déclenchée ou créée par une attitude ou un acte médical.

HYPCHONDRIE : Etat caractérisé par une exagération des sensations cénesthésiques normales, péniblement éprouvées. Parfois organisée en véritable système délirant (conviction absolue d'avoir une maladie organique) souvent accompagnée d'anxiété diffuse et de symptômes névrotiques divers, l'hypochondrie peut, dans certains cas être considérée comme un équivalent dépressif.

HEBÉDOPHRENIE : Forme clinique de la schizophrénie caractérisée par la coexistence chez l'adolescent, de symptômes de type hébéphrénique et de conduites antisociales agressives. Chez l'héboïdophrénie, alternent des périodes d'apragmatisme, "d'autisme morose" et de brusques épisodes de violence impulsive, avec délits et agressions.

Syndrôme post-traumatique associant des idées délirantes de préjudice, des revendications et de interprétations erronées.

SINISTROSE :

Anéantissement subit des forces vitales avec, à la limite, arrêt respiratoire et état de mort apparente. Par extension, inhibition motrice extrême, liée à une émotion violente qui rend toute réaction motrice (de fuite notamment) impossible.

SIDERATION :

Groupe de psychoses chroniques d'étiologie inconnue (psychoses fonctionnelles) caractérisées par un ensemble de symptômes psychiques diversément associés selon les cas et dominés par une discordance idéo-affective, de l'incohérence, de l'ambivalence, de l'autisme, des hallucinations et des idées délirantes mal systématisées. Ces troubles évoluent, en règle générale, vers une dissociation psychique avec une désorganisation d'allure déficitaire de la personnalité.

SCHIZOPHRÉNIE :

Les conduites impulsives n'ont aucune spécificité nosographique. Seul le contexte symptomatique permet de les rattacher à un cadre pathologique déterminé : états anxieux et dépressifs (mélancoles), affections organiques (épilepsie, toxicomanie, états dementiels), ou psychoses schizophréniques (hébéphrénie).

Impulsion soudaine, invincible, qui pousse à commettre des actes irréfléchis, hétéro-agressifs (violences, meurtres) ou auto-agressifs (auto-mutilations, suicides par "raptus anxieux").

RAPTUS :

Dans la forme bipolaire de l'affection, les accès maniaques et mélancoliques alternent, le plus souvent de façon irrégulière. Les formes unipolaires sont les plus fréquentes. Il agit surtout de mélancolies intermittentes. Parmi celles-ci, la nosologie française individualise les dépressions d'involution.

redevenant normal. Les accès psychotiques sont séparés par des intervalles "libres" où le psychisme manie, mélancolie ou état mixte.

Variété de psychose fonctionnelle chronique caractérisée par des troubles de l'humeur :

PSYCHOSE MANIACO-DEPRESSIVE :

Variété de délire chronique individualisé par l'école française et caractérisé par l'absence de dissociation, l'importance des manifestations hallucinatoires, une relative systématisation des thèmes délirants et un conservation prolongée de l'insertion sociale.

PSYCHOSE HALLUCINATOIRE CHRONIQUE :

Désordre mental majeur au cours duquel sont nettement altérées les possibilités de l'individu de penser, de réagir émotionnellement, de se souvenir, de communiquer, d'interpréter la réalité et d'avoir un comportement adapté. Ce trouble est souvent caractérisé par une humeur inadéquate, une diminution du contrôle pulsionnel, un délire et des hallucinations. Les psychoses entraînent le plus souvent un grave handicap social.

PSYCHOSE :

STEREOTYPES : Actes, gestes ou paroles répétitifs. On parle de stéréotypes motrices, gestuelles et verbales pour désigner ces symptômes qui témoignent d'un trouble du cours de la pensée lors des schizophrénies, des démences ou des oligophrénies.

TACHYKINESIE : Accélération de l'activité motrice.

TACHYPHEMIE : Accélération de la production verbale avec une logorrhée parfois incoercible.

THYMIE : Syn "humeur".

BIBLIOGRAPHIE

- 1-RUFIN J.C.**
La révolution Neuroleptique.
Tribune Médicale, Juin 1985, n° spécial, pp.6-12
- 2-PICHOT P.**
De Galien au D.S.M.IV : 2000 ans de classifications en psychiatrie.
in 2000 ans de psychiatrie, 2^{ème} partie.
Compiègne, Ed. NHA, 2000, 56p.
- 3-PICHOT P.**
Les psychoses dans la première moitié du 20^{ème} siècle.
Tribune Médicale, Juin 1985, n° spécial, pp.13-16
- 4-ANONYME.**
Le prix Nobel pour la transmission du signal dans le système nerveux.
Le Quotidien du Médecin, 2000, n°6777, pp.12-13
- 5-COSTENTIN J.**
Réceptologie des psychoses : systèmes dopaminergiques.
La Lettre du Pharmacologue, 1997, vol.11-suppl. n°10, pp.4-9
- 6-Congrès de l'Acfas.**
[http : www.Acfas.ca/congres/congres67/C2509.html](http://www.Acfas.ca/congres/congres67/C2509.html)
- 7-HAMON M.**
Sérotinine et schizophrénie.
La Lettre du Pharmacologue, 1997, vol.11-suppl. n°10, pp.11-16
- 8-KREBS M.O.**
Systèmes glutamatergiques et psychoses.
La Lettre du Pharmacologue, 1997, vol.11-suppl. n°10, pp.18-22
- 9-SOUBROUILARD C., BLIN O.**
Systèmes noradrénergiques et schizophrénie.
La Lettre du Pharmacologue, 1997, vol.11-suppl. n°10, pp.23-26
- 10-Classification des maladies mentales.**
<http://perso.worldonline.fr/napoleon/html>
- 11-SARTORIUS N.**
Vers un langage commun dans la classification des troubles d'ordre psychotique.
Halopsy, juin 1997, n° spécial, pp.13-20
- 12-DESCE J. M.**
Psychiatrie.
Paris, Ed. Vernazobres-Greggo, 2000, 162p.

- 13-TRIBOLET S., PARADAS C.**
 Guide pratique de Psychiatrie.
 Thouray, Ed. Heures de France, 5^{ème} Ed., 2000, 382p.
- 14-SPADONE C., GALLARDA T., FISHMAN J., OLIE J. P.**
 Dépression et Maladies Maniaco-Dépressives
 Revue du Praticien, 1999, n°49, pp.713-716
- 15-BELLIVIER F., HARDY P.**
 Maladie maniaco-dépressive.
 La Revue du Praticien, 1996, n°46, pp.879-885
- 16-GOUDAL P., MARCEL J. L.**
 Urgence psychiatrique : quels médicaments ?
 La Revue du Praticien, 2000, n°496, pp.755-760
- 17-LANTIERI-LAURA G.**
 Les délires chroniques non schizophréniques.
 La Revue du Praticien, 1994, n°44, pp.1998-2000
- 18-MANUS A.**
 Délires chroniques : diagnostic, évolution, traitement.
 La Revue du Praticien, 1994, n°44, pp.1407-1410
- 19-GRIVOIS H.**
 La Psychose Hallucinatoire Chronique.
 Paris, Ed. Masson, 1989, 256 p.
- 20-LEPASTIER S.**
 Psychose Hallucinatoire Chronique.
 Le Concours Médical, 2000, n°122-05, pp.358
- 21-Schizophrénie.**
<http://www.iranee.com/actuopsy/schizo-clini.html>
- 22-GUELFY J.D., BOYER P., CONSOLI S., OLIVIER-MARTIN R.**
 La schizophrénie.
in Psychiatrie.
 Paris, Ed. Presses Universitaires de France, 1999, pp.193-220
- 23-DOLIFUS S., ABRAMOVICI F.**
 Repérer l'entrée dans la schizophrénie.
 F.M.C. Hebdo, 1998, n°9, pp.8-11
- 24-ANDRE M.**
 Des interventions plus précoces pour les patients schizophréniques.
 Le quotidien du Médecin, 2000, n°6809, cahier 2, pp.5

- 25-LEPASTIER S., ABRAMOVICI F.**
Le suivi en ville d'un patient schizophrène.
F.M.C. Hebdo, 1999, n°53, pp.10-13
- 26-GABILLAT C.**
Sortir des murs.
Impact Médecin, 1993, n°194, pp.22-24
- 27-GIROUD J.P., MATHÉ G., MEYNIÉL G.**
Pharmacologie clinique : Bases de la thérapeutique.
Paris, Ed. Expansion Scientifique Française, 2^{ème} Ed.
- 28-LAZARTIGUES**
Memento pratique des psychotropes.
Laboratoires Wyeth-Biyla, Paris, 1994, 54p.
- 29-DELUERMOZ S.**
Effets secondaires des neuroleptiques : aspects psychopathologiques et cliniques.
Synapse, 1988, supp. n°48, pp.9-18
- 30-LANTIERI-LAURA G.**
Réflexions historiques et critiques sur les effets secondaires des neuroleptiques.
Synapse, 1988, supp. n°48, pp.3-8
- 31-Neuroleptiques.**
[Hhttp://www2.biam2.org/www/Cip84562.html](http://www2.biam2.org/www/Cip84562.html)
- 32-Neuroleptiques.**
<http://www.hcuuge.ch/Pharmacie/Listemed/neurolep.html>
- 33-PAGE, CURTIS, SUTTER, WALKER, HOFFMAN**
Pharmacologie intégrée.
Bruxelles, Ed. De Boeck Université, 1999, 606 p.
- 34-KATZUNG**
Pharmacologie fondamentale et clinique.
Padoue, Ed. Piccin nuova libreria, 2000, 1150 p.
- 35-DOROSZ P.**
Guide Pratique des Médicaments.
Paris, Ed. Maloine, 2001, 1853 p.
- 36-VIDAL**
Dictionnaire VIDAL.
Paris, Ed. du VIDAL, 2001, 2343 p.
- 37-Neuroleptiques.**
<http://www.objectif-lune.fr/html/Carthographie/banque-donnees/neuroleptique.html>

- 38-Les Neuroleptiques.
<http://www.iranice.com/actupsy/medic.html>
- 39-SEGONDS M., ABOUT L., FABRE C.
 Neuroleptiques : mieux connaitre leurs effets indésirables.
 Actualités pharmaceutiques, 2001, n°393, pp.16-20
- 40-RICHARD D., SENON J.L., AZARIAS P.
 Antipsychotiques : les molécules atypiques.
 Le Monteur Hospitalier, 1997, n°100, pp.3-14
- 41-BRET M.C., GERBOIN C., BRET P.
 Les antipsychotiques.
 Actualités pharmaceutiques, 2001, n°396, pp.19-24
- 42-SWEET A. R., POLLOCK G. B.
 New atypical antipsychotics
 Drugs and Aging, 1998, n°12, pp. 115-127
- 43-OLIE J. P., BAYLE F. J.
 Nouveaux abord chimiothérapeutiques des psychoses.
 L'Encéphale, 1997, n°2, pp.2-9
- 44-OLIE J. P., GHAOU S., BAYLE F. J.
 Les nouveaux antipsychotiques.
 L'Encéphale, 1999, n°3, pp.52-60
- 45-BOUHOURS P., LEVRON J.C.
 Risperidone : de la pharmacologie à la clinique.
 La Lettre du Pharmacologue, 1997, vol.11-suppl. n°10, pp.32-44
- 46-BORISON R. L.
 Modification des traitements neuroleptiques au cours des états psychotiques : recommandations pour un relais par rispéridone.
 Clinical Therapeutics, 1996, n°4 – vol.18, 17p.
- 47-MADHUSOODANAN S., BRENNER R., SURESH P., CONCEPCION N. M.,
 FLORITA C.D., MENON G., KAVUR A., NUNEZ G., REDDY H.
 Efficacy and tolerability of olanzapine in elderly patients with psychotic disorders : a prospective study.
 Annals of Clinical Psychiatry, 2000, n°1 - vol.12, pp.11-18
- 48-LANE L. M., BURNS P. M., REAMS S. C., SANGER T. M., BEASLEY C. M.
 Olanzapine in the treatment of elderly patients with schizophrenia and related psychotic disorders.
 11th E.C.N.P. Congress, Paris, 1998
- 49-SOLOMONS K., GEIGER O.
 Olanzapine use in the elderly : a retrospective analysis.
 Canadian Journal of Psychiatry, 2000, n°45, pp.151-155

- 50-REICH J.**
Use of high-dose olanzapine in refractory psychosis.
American Journal of Psychiatry, 1999, n°156, pp.661
- 51-REUS V. I.**
Olanzapine : a novel atypical neuroleptic agent.
Lancet, 1997, n°349, pp.1264-1265
- 52-STIP E.**
Novel antipsychotics : issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics.
Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2000, n°25, pp.137-153
- 53-ANDEM**
Références Médicales Opposables Généralistes.
in Services Techniques de la CNAmts.
Paris, 1997, 36p.
- 54-GOUEMAND M., THOMAS P.**
Syndrome maniaque.
La Revue du Praticien, 1995, n°45, pp.773-779
- 55-CHABANNES J. P., ANTONIOL B., BOTTAI T., GUEDJ M. J., RAYMONDET P., TATU P., TYRODE Y., WALTER M.**
Place des antipsychotiques dans les états aigus de psychoses.
Nervure, 1999, n°6 – tome 12, 12 p.
- 56-RAYNAUD M.**
Les urgences psychiatriques de l'adulte.
Impact Médecin, 1996, n°309, pp.3-15
- 57-RIOU S.**
Traitement de la schizophrénie.
Impact Médecin, 1994, n°221, pp.25
- 58-RICHARD D.**
Quel est le traitement de la schizophrénie ?
Le Moniteur des Pharmacies, 2000, n°2352 - cahier II, pp.9-13
- 59-LOMPRE J.L.**
Le patient sous traitement neuroleptique.
Actualités Thérapeutiques, octobre 1994, hors série, 12 p.
- 60-GINESTET D., KAPSAMBELIS V.**
Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte.
Paris, Ed. Flammarion, 1996, 402 p.
- 61-Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques.**
<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/consensschiz.html>

62-Présentation et historique de la psychiatrie.
<http://perso.worldonline.fr/napoleon/html>

63-C.N.I.M.H.
Neuroleptiques et schizophrénie : apport des « neuroleptiques dits atypiques ».
Revue d'évaluation sur le médicament, 1994, XV, 4, pp.5-40

64-Psychoses.
<http://perso.infonie.fr/ghil/psychoses.html>

65-GINESTET
Comment évaluer un nouvel antipsychotique ?
Halopsy, 1996, n°15, pp.9-16

66-BOTTAI
Les neuroleptiques atypiques : quoi de nouveau ?
Halopsy, 1996, n°15, pp.4-6

67-PRINGUEY
La classification des neuroleptiques comme aide à la prescription.
Halopsy, 1996, n°15, pp.20-21

68-AZORIN
Neuroleptiques au long cours : prévenir ou guérir ?
Halopsy, 1996, n°15, pp.23-24

69-LANDRIEAU P.H.
Les neuroleptiques font un « lifting ».
Le Pharmacien Hôpital, 1992, n°12, pp.13-14

70-HORNYSKIEWICZ O.
Brain catecholamines in schizophrenia – a good case for noradrenaline.
Nature, 1982, n°299, pp.484-485

71-PHAM A., GUEIFI J.D.
Hallucinations.
La Revue du Praticien, 1997, n°47, pp.1473-1475

72-PETT M.
Le bon usage des neuroleptiques.
F.M.C. Hebdo, 2000, n°59, pp.19-21

73-AGENCE DU MEDICAMENT
Les neuroleptiques.
in Fiches de Transparence.
Saint Denis, 1998, pp.217-221

74-DELBROUCK P.
Fonctions cognitives et schizophrénie.
Psychiatrie, 1999, n°4-vol.16, pp.4-6

- 75-FIX J.D.**
Neuro-anatomie.
Bruxelles, Ed. De Boeck Université, 2^{ème} Ed., 2000, 175p.
- 76-KAPLAN H.I., SADOCK B.J.**
Médicaments en Psychiatrie.
Paris, Ed. Pradel, 1998, 474p.
- 77-JOHNSON D.A.W., DENCKER S.J.**
Traitement au long cours de la schizophrénie.
Paris, Laboratoire Lundbeck, 2000, 88p.
- 78-ANONYME**
La schizophrénie diagnostiquée dans le sang.
Actualités Innovations Médecine, 2001, n°70, pp.11
- 79-ANONYME**
Neuromédiateurs : vers des médicaments agonistes inverses.
Actualités Innovations Médecine, 2000, n°69, pp.11
- 80-HÉRY F., HAMON M.**
Neuroleptiques et sérotonine.
L'Encéphale, 1993, n°19, pp.525-532
- 81-KREBS M.O.**
Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie.
L'Encéphale, 1995, n°21, pp.581-588
- 82-HOES M. J. A. J. M.**
Recent developments in the management of psychosis.
Pharmacy world and science, 1998, n°20, pp.100-106
- 83-DE BEAUREPAIRE R.**
Schizophrénie : la dopamine, forcément la dopamine.
Biopsy in schizophrénia, 2000, n°1 – vol.4, 16p.
- 84-VUAILLE**
Schizophrénie : un lien avec l'âge du père.
Quotidien du Médecin, 2001, n°6898, pp.6
- 85-TAPSON V. F.**
Les neuroleptiques, facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse.
Lancet, 2000, n°357, pp.1206
- 86-PELICIER Y.**
Neuroleptiques et modification des modes de prise en charge.
Tribune Médicale, Juin 1985, n° spécial, pp.17-20

87-PUECH A.
Neuroleptiques, Psychoses et Dopamine.
Tribune Médicale, Juin 1985, n° spécial, pp.21-25

88-COOPER J.
La schizophrénie dans l'ICD-10.
Halopsy, Juin 1997, n° spécial, pp.2-6

89-LEPASTIER S.
Episodes délirants et activité professionnelle.
Le Concours Médical, 1999, n°121-05, pp.350

90-VAIVA G.
Contribution à l'optimisation de l'emploi des neuroleptiques dans le traitement des psychoses.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille II, 1995

TABLE DES MATIERES

| | | |
|------|---|--|
| p 10 | INTRODUCTION | |
| | <u>CHAPITRE I : HISTORIQUE DES PSYCHOSES ET DES</u> | |
| | <u>NEUROLEPTIQUES</u> | |
| p 11 | I-1. HISTOIRE DES PSYCHOSES | |
| p 12 | II-1.A DECOUVERTE DES NEUROLEPTIQUES | |
| p 31 | <u>CHAPITRE II : RECEPTOLOGIE DES PSYCHOSES</u> | |
| p 32 | I-SYSTEMES DOPAMINERGIQUES | |
| p 36 | I-1-Récepteurs de la dopamine | |
| p 40 | a) Récepteurs D1 | |
| p 41 | b) Récepteurs D2 | |
| p 42 | c) Récepteurs D3 | |
| p 43 | d) Autorécepteurs dopaminergiques | |
| p 44 | e) Récepteurs D4 | |
| p 45 | I-2-Conclusion | |
| p 47 | II-SYSTEMES SEROTONINERGIQUES (Exemple de la schizophrénie) | |
| p 47 | II-1-Bases neurobiologiques | |
| p 47 | II-2-Rôle des interactions sérotonine-dopamine dans les effets centraux | |
| p 49 | des antipsychotiques | |
| p 52 | II-3-Altérations des systèmes sérotoninergiques chez le | |
| p 52 | schizophrène | |
| p 53 | II-4-Conclusion | |

| | |
|--|---|
| p 54 | III-SYSTEMES GLUTAMATERGIQUES |
| p 54 | III-1-Pharmacologie du glutamate |
| p 55 | III-2-Récepteurs glutamatergiques |
| p 57 | III-3-Glutamate/Dopamine : un antagonisme fonctionnel |
| p 58 | III-4-Dysfonctionnement glutamatergique et psychose |
| p 59 | III-5-Conclusion |
| p 60 | IV-SYSTEMES NORADRENERGIQUES (Exemple de la schizophrénie) |
| p 61 | IV-1-Rappel sur les systèmes noradrénergiques |
| p 64 | IV-2-Noradrénaline et schizophrénie : arguments biologiques |
| p 65 | IV-3-Noradrénaline et schizophrénie : arguments pharmacologiques |
| p 65 | IV-4-Interactions dopamine/noradrénaline : arguments expérimentaux |
| p 68 | V-AUTRES NEUROMEDIATEURS IMPLIQUES DANS LES PSYCHOSES |
| CHAPITRE III : SEMIOLOGIE PSYCHIATRIQUE DES PSYCHOSES | |
| p 70 | |
| p 73 | I-LES PSYCHOSES AIGUES |
| p 73 | I-1-La bouffée délirante aiguë |
| p 74 | I-1-1-Clinique |
| p 74 | a) La forme typique |
| p 75 | b) La forme clinique |
| p 76 | I-1-2-Diagnostic |
| p 77 | I-1-3-Facteurs étiologiques |
| p 78 | I-1-4-Evolution |
| p 78 | a) Evolution de l'épisode aigu |
| p 78 | b) Evolution à long terme |
| p 78 | c) Les éléments du pronostic |

| | |
|-------------------------------------|---|
| p 80 | I-2-1-Introduction |
| p 80 | I-2-2-L'accès maniaque |
| p 82 | I-3-1-Etats confusionnels |
| p 82 | I-3-Etats confusionnels et psychoses organiques |
| p 82 | a) Clinique |
| p 83 | b) Etiologies |
| p 86 | I-3-2-Bouffées confuso-oniriques et confuso-déirantes |
| p 86 | alcooliques |
| p 86 | I-3-3-La psychose polynévritique de Korsakoff |
| p 87 | I-3-4-Les troubles mentaux des tumeurs cérébrales |
| p 87 | I-3-5-Les états confusionnels et confuso-oniriques de |
| p 87 | l'épilepsie |
| p 87 | I-3-6-Les états psychotiques post-traumatiques |
| p 88 | I-4-Les psychoses puerpérales |
| p 88 | I-4-1-"Post partum blues" |
| p 88 | I-4-2-Les tableaux psychotiques liés à une complication infectieuse |
| p 88 | du post partum |
| p 88 | I-4-3-Psychose puerpérale |
| II-L'ES PSYCHOSES CHRONIQUES | |
| p 90 | II-1-Les psychoses chroniques non dissociatives |
| p 90 | II-1-1-Les psychoses délirantes systématisées ou psychoses |
| p 90 | paranoïaques |
| p 92 | a) Les délires passionnels |
| p 98 | b) Les délires d'interprétation |
| p 99 | c) Les délires de relation des sensitifs |
| p 101 | II-1-2-La psychose hallucinatoire chronique (PHC) |
| p 103 | II-1-3-Les paraphrénies |
| p 104 | a) On distingue deux sortes de paraphrénies |
| p 104 | b) Thèmes et mécanismes du délire |

| | |
|-------|---|
| p 104 | c) Evolution |
| p 105 | II-2-Les schizophrénies |
| p 106 | II-2-1-Historique |
| p 108 | II-2-2-Etiologie et pathogenie |
| p 108 | a) Donnees épidémiologiques |
| p 109 | b) Facteurs socioculturels |
| p 109 | c) Facteurs génétiques |
| p 111 | d) Hypothèses biologiques |
| p 111 | II-2-3-Clinique |
| p 111 | a) La dissociation intellectuelle |
| p 114 | b) Le délire paranoïde |
| p 115 | c) L'autisme |
| p 116 | II-2-4-Formes cliniques |
| p 116 | a) Les formes cliniques classiques |
| p 118 | b) Les formes cliniques selon l'évolution |
| p 120 | c) Les formes atypiques et formes mineures |
| p 121 | d) Validité des formes cliniques |
| p 122 | II-2-5-Evolution et pronostic |
| p 124 | CHAPITRE IV : LES NEUROLEPTIQUES |
| p 125 | I-LES NEUROLEPTIQUES TYPIQUES |
| p 125 | I-1-Définition |
| p 127 | I-2-Classification chimique |
| p 131 | I-3-Classification selon le mode d'action |
| p 133 | I-4-Classifications cliniques |
| p 135 | I-5-Pharmacocinétique et métabolisme |
| p 135 | I-5-1-Résorption |
| p 137 | I-5-2-Fixation sur les protéines plasmatiques |
| p 137 | I-5-3-Distribution tissulaire |

| | |
|-------|---|
| p 138 | I-5-4-Transformations métaboliques |
| p 140 | I-5-5-Elimination |
| p 141 | I-6-Effets secondaires |
| p 142 | I-6-1-Les effets secondaires psychiques |
| p 144 | I-6-2-Les effets secondaires non neurologiques |
| p 144 | a) Des effets cardiaques |
| p 144 | b) Des effets hématologiques |
| p 144 | c) Des effets dermatologiques |
| p 144 | d) Des effets ophtalmologiques |
| p 145 | e) Des troubles hépatiques |
| p 145 | f) Des troubles digestifs |
| p 145 | I-6-3-Les effets secondaires neuro-endocriniens et métaboliques |
| p 145 | a) Des effets endocriniens et métaboliques |
| p 146 | b) Autres |
| p 146 | I-6-4-Les effets secondaires neurovégétatifs |
| p 146 | a) Composante sympatholytique |
| p 146 | b) Composante parasympatholytique |
| p 147 | I-6-5-Les effets secondaires neurologiques |
| p 147 | a) Effets indésirables neurologiques liés à l'action anticholinergique centrale |
| p 147 | b) Effets indésirables neurologiques liés à l'action antidopaminergique |
| p 152 | c) Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) |
| p 153 | d) Autres effets neurologiques |
| p 154 | I-7-Précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses |
| p 154 | I-7-1-Pour les précautions d'emploi |
| p 154 | I-7-2-Pour les interactions médicamenteuses |
| p 154 | I-7-3-Pour les contre-indications |
| p 156 | I-8-Conclusion |

II-LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

| | |
|-------|--|
| p 158 | II-1-Introduction |
| p 160 | II-2-La clozapine (LEPONEX®) |
| p 160 | II-2-1-Chimie |
| p 161 | II-2-2-Action pharmacologique |
| p 161 | a) Pharmacocinétique |
| p 161 | b) Pharmacodynamie |
| p 163 | II-2-3-Indications |
| p 163 | a) Indications thérapeutiques |
| p 163 | b) Autres indications |
| p 164 | II-2-4-Effets secondaires |
| p 164 | a) Avantages par rapport aux antipsychotiques classiques |
| p 164 | b) Effets indésirables graves |
| p 165 | c) Autres effets indésirables |
| p 166 | d) Effets neuro-psychiques |
| p 166 | e) Autres effets secondaires |
| p 167 | II-2-5-Précautions d'emploi |
| p 167 | II-2-6-Contre indications |
| p 168 | II-2-7-Interactions médicamenteuses |
| p 168 | a) Associations déconseillées |
| p 168 | b) associations à utiliser avec précaution |
| p 168 | c) Associations à prendre en compte |
| p 169 | II-2-8-Posologie et administration |
| p 169 | II-3-La rispéridone (RISPERDAL®) |
| p 169 | II-3-1-Chimie |
| p 170 | II-3-2-Effets pharmacologiques |
| p 170 | a) Pharmacocinétique |
| p 170 | b) Pharmacodynamique |
| p 171 | II-3-3-Indications |
| p 171 | a) Indications thérapeutiques |

| | |
|-------|---|
| p 171 | b) Autres indications |
| p 172 | II-3-4-Effets secondaires |
| p 172 | a) Effets sur le système nerveux central |
| p 173 | b) Effets cardiovasculaires |
| p 173 | c) Autres effets secondaires |
| p 173 | II-3-5-Précautions d'emploi |
| p 174 | II-3-6-Contre indications |
| p 174 | II-3-7-Interactions médicamenteuses |
| p 174 | a) Associations contre-indiquées |
| p 174 | b) associations déconseillées |
| p 174 | c) Associations à utiliser avec précautions |
| p 175 | d) Association à prendre en compte |
| p 175 | II-3-8-Posologie et administration |
| p 175 | II-4-L'Olanzapine (ZYPREXA®) |
| p 175 | II-4-1-Chimie |
| p 176 | II-4-2-Actions pharmacologiques |
| p 176 | a) Pharmacocinétique |
| p 176 | b) Pharmacodynamique |
| p 177 | II-4-3-Indications |
| p 177 | a) Indications thérapeutiques |
| p 177 | b) Autres indications |
| p 177 | II-4-4-Effets secondaires |
| p 177 | a) Effets sur le système nerveux central |
| p 177 | b) Effets métaboliques |
| p 178 | c) Troubles sexuels |
| p 178 | d) Troubles hématologiques |
| p 178 | e) Autres effets secondaires |
| p 178 | II-4-5-Précautions d'emploi |
| p 179 | II-4-6-Contre indications |
| p 179 | II-4-7-Interactions médicamenteuses |
| p 179 | II-4-8-Posologie et administration |

| | |
|-------|---|
| p 180 | II-5-Le Sertindole, la Quétiapine et la Ziprasidone |
| p 180 | II-5-1-Le Sertindole |
| p 181 | II-5-2-La Quétiapine |
| p 183 | II-5-3-La Ziprasidone |
| p 184 | II-6-Cas particulier de l'Amisulpride (SOLIAN®) |
| p 185 | II-7-Résumé des caractéristiques des neuroleptiques atypiques |
| p 189 | CHAPITRE V : THÉRAPEUTIQUE |
| p 190 | I-REFFERENCES MEDICALES OPPOSABLES |
| p 191 | II-TRAITEMENT DE LA BDA |
| p 193 | III-TRAITEMENT DE L'ACCES MANIAQUE DE LA MMD |
| p 195 | IV-TRAITEMENT DES PSYCHOSES AIGÜES ORGANIQUES |
| p 197 | V-TRAITEMENT DES PSYCHOSES Puerperales |
| p 198 | VI-TRAITEMENT DES DELIRES PARANOIAQUES |
| p 201 | VII-TRAITEMENT DE LA PSYCHOSE HALUCINATOIRE CHRONIQUE |
| p 202 | VIII-TRAITEMENT DES PARAPHRENIES |
| p 203 | IX-TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE |
| p 207 | X-BILAN INITIAL ET ELIMINATION DES CONTRE-INDICATIONS AVANT L'INSTALLATION D'UN TRAITEMENT PAR NEUROLEPTIQUES |

XI-SUIVI ET SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR NEUROLEPTIQUES p 208

XII-MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES DANS LES PATHOLOGIES PSYCHOTIQUES p 210

XIII-TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DES NEUROLEPTIQUES p 211

XIV-CORRECTEURS DU SPIN p 213

XV-SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES p 214

XVI-CONDUITE A TENIR FACE A UNE INTOXICATION PAR LES NEUROLEPTIQUES p 215

CONCLUSION p 216

LEXIQUE p 218

BIBLIOGRAPHIE p 227

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères,
si j'y manque.*

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers
le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret
professionnel.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession
avec conscience et de respecter non seulement la législation
en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité
et du désintéressement ;*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
fidèle à leur enseignement ;*

*JE JURE en présence de mes Maîtres de la Faculté et
de mes condisciples :*

SERMENT DE GALIEN

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE

AU 61 PERMIS D'IMPRIMER

En, le Doyen de la Faculté

LE PRESIDENT DE LA TURSE

BON A IMPRIMER No. 330.

CHEMILLE (Jean-Baptiste). — Psychoses et neuroleptiques. Une meilleure connaissance pour une meilleure délivrance. — 243 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001).

RESUME :

Il n'y a guère plus de deux siècles que la psychiatrie s'est progressivement dégagée de la tradition médicale telle qu'elle était née en Grèce. Le terme Psychose, proprement dit, a été créé au début du XIX^e siècle par le médecin autrichien Von Feuchtersleben. En 1952, la découverte du premier neuroleptique, la chlorpromazine (LARGACTIL®), va transformer de manière radicale l'univers psychiatrique. Les aliénés vont faire place à des malades capables de mener une vie quasi normale, et aux internements vont être substituées des hospitalisations de plus courte durée.

De nos jours, et grâce aux progrès de la biologie moléculaire, les désordres psychotiques ne semblent plus juste issus d'un dysfonctionnement dopaminergique mais plutôt la conséquence d'un dysfonctionnement plurifactoriel de certains neurotransmetteurs du système nerveux central (dopamine, sérotonine, glutamate, noradrénaline et autres).

On différencie classiquement psychoses aiguës et chroniques :

— Les psychoses aiguës, parmi lesquelles la bouffée délirante aiguë, les symptômes psychotiques des troubles affectifs, les psychoses induites par des produits toxiques, par des facteurs infectieux ou métaboliques et la psychose puerpérale.

— Les psychoses chroniques qui comprennent les délires chroniques non dissociatifs (délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires, paraphrénie) et les schizophrénies qui restent les affections chroniques les plus invalidantes.

Les neuroleptiques typiques ou atypiques restent le traitement médicamenteux de choix de ces pathologies. Les premiers, de découverte plus ancienne, entraînent des effets indésirables souvent marqués. Les neuroleptiques atypiques sont pour la plupart de nouvelles molécules faiblement pourvoyeuses d'effets secondaires neurologiques, utilisés surtout pour le traitement des schizophrénies.

MOTS CLES :

- Médicaments.
- Neuroleptiques typiques.
- Neuroleptiques atypiques.
- Psychoses.
- Schizophrénie.
- Dopamine.
- Sérotonine.

JURY :

| | | |
|-----------|---|---|
| Président | : | Monsieur le Docteur LAGORCE. |
| Juges | : | Monsieur le Professeur CLEMENT. Monsieur le Docteur DUMOND. Madame le Docteur FAGNERE. Madame le Docteur DELBOS. |