

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---



ANNEE 2007

THESE N° 3342 <sup>1/2</sup>

**Les schizophrénies, leurs traitements  
et le conseil à l'officine**

**THESE**



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

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2007 à Limoges

par

**Nicolas DEGAY**

né le 10 avril 1982 à La Châtre

**JURY**

Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur des Universités.....Président  
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférences des Universités.....Juge  
Madame GASNIER Nathalie, Docteur en pharmacie.....Juge  
Monsieur RENAUX Christian, Docteur en médecine.....Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

---

01/09/2006

## FACULTE DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE :**

**Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX**

**ASSESEUR :**

**Madame le Professeur Dominique CHULIA**

**ASSESEUR :**

**Monsieur Francis COMBY**

**PROFESSEURS :**

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUX Jacques

CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFFUSS Gilles

PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUES-MATHEMATIQUES-
INFORMATIQUE	
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

**ATER A MI-TEMPS :**

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

## Remerciements

Merci à Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, qui a gentiment accepté de devenir mon directeur de thèse.

Merci à Monsieur le Docteur Christian RENAUX, qui a suivi mon travail avec intérêt et attention.

Merci à Madame le Docteur Nathalie GASNIER, qui m'a apporté son soutien et ses conseils.

Merci à Monsieur Francis COMBY, qui me fait l'honneur de prendre place parmi les membres de mon jury.

Merci enfin à tous les autres qui, d'une façon ou d'une autre, ont participé à l'élaboration de cette thèse.

# Sommaire

## **Première partie : les schizophrénies..... 9**

<b>I. Les maladies mentales (1, 2) .....</b>	<b>10</b>
<b>II. Les schizophrénies .....</b>	<b>11</b>
1. Définition (3, 4) .....	11
2. Épidémiologie (4, 5) .....	12
<b>III. Historique (4, 6) .....</b>	<b>13</b>
<b>IV. Une maladie de la pensée .....</b>	<b>15</b>
1. Les troubles cognitifs (4) .....	15
2. Conséquences de ces troubles (4) .....	16
<b>V. Séméiologie et classification.....</b>	<b>18</b>
1. Symptômes positifs et négatifs (4) .....	18
2. Classifications cliniques .....	23
3. Manifestations annexes.....	27
<b>VI. Etiologies (4, 5).....</b>	<b>30</b>
1. Hérité (4, 5).....	30
2. Neuropathologie (4, 5).....	31
3. Les facteurs environnementaux (4, 5) .....	33
<b>VII. Entrée dans la maladie (4) .....</b>	<b>34</b>

## **Deuxième partie : Prise en charge du patient schizophrène.....35**

<b>I. Diagnostic .....</b>	<b>36</b>
1. Un diagnostic difficile (4).....	36
2. Critères diagnostiques (5).....	37
3. Diagnostic différentiel (4, 5).....	39
4. Diagnostic précoce (4, 16).....	41
5. Annonce du diagnostic (17).....	42

<b>II.</b>	<b>Modalités de la prise en charge</b> .....	<b>43</b>
1.	Introduction (4, 5, 18, 19).....	43
2.	L'alliance thérapeutique (4).....	44
3.	Une prise en charge au long cours (4).....	45
4.	Objectifs thérapeutiques (4).....	45
5.	La situation d'urgence (4, 19, 20).....	46
6.	Le premier épisode (5).....	47
7.	Le traitement d'entretien (4, 5).....	49
8.	La schizophrénie résistante (5, 21).....	49
9.	Observance (22).....	50
<b>III.</b>	<b>Evolution et pronostic</b> .....	<b>51</b>
1.	Introduction (4, 23, 24).....	51
2.	La rechute (4).....	52
3.	Les formes chroniques (3, 4, 23).....	52
4.	Les formes épisodiques (4).....	52
5.	La rémission (4, 25, 26).....	53
<b>IV.</b>	<b>Chimiothérapie</b> .....	<b>54</b>
A	Les psychotropes.....	54
B	Les neuroleptiques.....	55
1.	Introduction (27).....	55
2.	Historique (4, 9, 18, 27).....	56
3.	Mécanismes d'action (27, 29).....	59
4.	Effets thérapeutiques (18, 27, 30).....	61
5.	Classification des neuroleptiques.....	62
6.	Stratégie thérapeutique.....	76
7.	Effets indésirables (30, 36).....	80
8.	Contre-indications et mises en garde (31).....	91
9.	Interactions médicamenteuses (4, 31).....	94
C	Autres psychotropes indiqués dans la schizophrénie.....	96
1.	Antidépresseurs et thymorégulateurs (18, 37).....	96
2.	Anxiolytiques (18, 30).....	96
<b>V.</b>	<b>Sismothérapie (4, 5, 38)</b> .....	<b>97</b>
1.	Définition.....	97
2.	Indications.....	97
3.	Application.....	98
4.	Effets indésirables.....	98
5.	Contre-indications.....	98

<b>VI. Traitements psychosociaux.....</b>	<b>99</b>
1. Introduction (39) .....	99
2. Thérapie comportementale et cognitive (TCC) (5, 39) .....	99
3. Psychothérapie (19, 39) .....	100
4. Psychoéducation (5, 11).....	100
5. Réhabilitation cognitive (5) .....	101
6. Sociothérapie (11, 19, 39).....	101
7. Rôle de la famille (4, 5, 11, 15, 23) .....	102
8. Abord corporel thérapeutique (19) .....	102
<b>VII. Structures de soins.....</b>	<b>103</b>
1. Secteur psychiatrique (40, 41) .....	103
2. L'hôpital (4, 5, 19, 40).....	103
3. Dispositif extra-hospitalier et suivi ambulatoire.....	104

## **Troisième partie : Conseil officinal.....105**

<b>I. Particularités du patient schizophrène.....</b>	<b>106</b>
<b>II. Participer à l'alliance thérapeutique .....</b>	<b>106</b>
<b>III. Lecture de l'ordonnance .....</b>	<b>107</b>
<b>IV. Substitution générique .....</b>	<b>107</b>
<b>V. Effets indésirables et conseil.....</b>	<b>108</b>

Première partie :

Les schizophrénies

## ***I. Les maladies mentales (1, 2)***

La maladie mentale est la réaction psychologique et/ou comportementale face à des circonstances intérieures et extérieures que l'individu, malgré les mécanismes de défense habituellement mobilisables qui structurent sa personnalité, n'a pu surmonter.

Les malades mentaux sont considérés comme anormaux, c'est-à-dire qu'ils s'éloignent des critères de la normalité définis par la société et envisagés par rapport aux autres, à l'idéal, à la règle établie. Ces critères stipulent qu'un être normal doit avoir la capacité de surmonter les problèmes rencontrés, ou s'en accommoder, sans modifier ses relations et sans susciter de rejet de la part d'autrui.

La frontière entre normalité et anormalité est parfois difficile à délimiter : qui sait avec certitude quand la réalité devient délire, la tristesse dépression, le rêve cauchemar, l'imagination aberration de la pensée.

Parmi les maladies mentales, les psychoses désignent les affections les plus graves, celles surtout qui se caractérisent par une atteinte de la globalité de la personnalité, et qui modifient profondément le rapport du sujet à la réalité, puisque les patients atteints n'en reconnaissent pas les modalités d'expression comme anormales (ce qui les distingue entre autres signes des névroses).

La psychiatrie française différencie les psychoses aiguës (représentées par les bouffées délirantes aiguës) des psychoses chroniques, elles mêmes séparées en psychoses non dissociatives (qui regroupent la psychose paranoïaque, la psychose hallucinatoire chronique et la paraphrénie) et dissociatives.

Les psychoses dissociatives sont les schizophrénies.

## ***II. Les schizophrénies***

### **1. Définition (3, 4)**

Le terme de schizophrénie recouvre un ensemble de troubles cliniques dont les présentations variées conduisent à parler « des schizophrénies » ou encore des « syndromes schizophréniques », pour pouvoir rendre compte de leur globalité.

En effet des tableaux cliniques hétérogènes très diversifiés sont regroupés sous ce même terme général grâce à quelques caractéristiques retrouvées chez la plupart des patients.

Les schizophrénies sont des psychoses dissociatives chroniques qui s'expriment par des difficultés à appréhender le monde réel, des troubles du cours de la pensée et du ressenti émotionnel, qui remanient profondément l'identité du sujet. Le caractère chronique définit plus la potentialité évolutive de la maladie qu'une évolution inéluctable et déterminée.

Les schizophrénies constituent l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères, car elle atteint des adultes jeunes dont elle perturbe le fonctionnement relationnel, social et professionnel, les coupant peu à peu du monde réel.

Même si le regard de la société a évolué, le terme de schizophrénie, aux yeux du grand public, reste trop souvent synonyme de folie, de dangerosité, de psychopathie ou encore de dédoublement de personnalité, et les patients, les cibles d'incompréhension, de stigmatisation, de rejet et d'indifférence. Pourtant, la souffrance induite par l'atteinte de l'intégrité psychique du schizophrène est certainement l'une des plus intenses, car elle touche à ce qu'il a de plus intime. En témoigne l'importance du taux de suicide et de tentative de suicide.

## 2. Épidémiologie (4, 5)

Les schizophrénies sont des affections relativement fréquentes.

Leur prévalence (nombre de cas pathologiques observés à un moment donné ou sur une période donnée) s'établit selon les études entre 0,5 et 1,5 %.

Cette variation considérable selon les auteurs peut s'expliquer en partie par la fluctuation des limites du champ de la schizophrénie et par l'importance des cas non diagnostiqués (on considère que seulement la moitié des sujets sont traités).

Quant à l'incidence (nombre de nouveaux cas apparus dans une population pendant une période donnée), des études réalisées entre 1965 et 2001 l'estiment à 0,015 % par an.

La maladie, universelle, touche tous les continents et toutes les cultures de façon relativement homogène, et atteint les deux sexes dans des proportions semblables.

Elle débute en moyenne entre 15 et 30 ans, avec une apparition souvent plus précoce chez le garçon, associé à un degré de gravité supérieur. Il existe de rares formes à début tardif, où la schizophrénie se déclare vers la cinquantaine, et qui semblent plus fréquentes chez les femmes. A l'opposé, la schizophrénie infantile, qui débute avant 12 ans, touche les deux sexes à égalité avec une prévalence de l'ordre de 1/10000.

### **III. Historique (4, 6)**

L'origine de l'apparition des troubles schizophréniques fait l'objet de plusieurs hypothèses : certains la considèrent comme contemporaine de celle du langage et de la spécialisation des hémisphères cérébraux ; pour d'autres il s'agirait d'une maladie bien plus récente.

Quoi qu'il en soit, l'identification et l'individualisation des syndromes schizophréniques en tant qu'entité clinique sont relativement récentes.

Les étapes de cette identification, ainsi que l'histoire des traitements proposés, reflètent l'évolution des conceptions scientifiques et médicales, ainsi que la représentation sociale de la maladie au cours du temps.

Aujourd'hui, les patients atteints de schizophrénie bénéficient, du moins dans les démocraties de type occidental, d'une protection et d'une prise en charge spécifique.

Mais n'oublions pas qu'ils furent, à l'instar d'autres malades mentaux, les victimes de nombreuses persécutions au cours de l'histoire, dont celles commises sous le III<sup>ème</sup> Reich n'étaient pas les moins barbares.

#### **- la schizophrénie avant Bleuler**

En 1857, Bénédicte Augustin Morel (1809-1873), médecin français, parle de « démence précoce », à propos de sujets jeunes dont la détérioration mentale évolue rapidement.

Deux allemands, Kahlbaum et Hecker isolent et décrivent dans les années 1860-70, deux troubles psychotiques : l'hébéphrénie et la catatonie.

Kraepelin, allemand lui aussi, va unifier ces diverses formes dans son ouvrage intitulé « Traité de Psychiatrie » (1899), et sous le terme de *dementia praecox*, hérité de Morel, va regrouper l'hébéphrénie, la catatonie et le délire paranoïde. Il évoque la démence précoce comme une "forme de dégénérescence, d'évolution inexorable vers un état d'affaiblissement psychique".

## - Les travaux de Bleuler

Eugène Bleuler (1857-1939), psychiatre suisse, propose de remplacer, en 1911, le terme de démence précoce par celui de groupe des schizophrénies. Ce néologisme est inspiré du grec « Schizein » (fendre, diviser) et de « Phrêne » (esprit, âme). Bleuler utilise le pluriel pour évoquer ce qu'il considère déjà comme un ensemble de troubles mentaux ne pouvant être décrits comme une entité parfaitement définie. Il est le premier à baser le mécanisme de la maladie sur l'existence de troubles du cours de la pensée et décrit ainsi la dissociation schizophrénique comme une rupture, une séparation des mécanismes psychiques permettant de lier pensée et émotion.

L'évolution des concepts et des données scientifiques a ensuite permis d'individualiser et de séparer les schizophrénies des démences dégénératives, du fait notamment de l'absence de lésions cérébrales et de la possibilité d'une évolution clinique favorable voire d'une rémission.

## ***IV. Une maladie de la pensée***

### **1. Les troubles cognitifs (4)**

Les mesures du quotient intellectuel réalisées sur les patients schizophrènes se sont révélées conformes aux normes de la population générale.

La schizophrénie, si elle est bien une maladie de la pensée, n'est donc pas une maladie de l'intelligence.

L'altération de la pensée est liée à celles des fonctions cognitives. On entend par fonctions cognitives les fonctions cérébrales permettant de gérer les diverses opérations mentales. Les déficits cognitifs observés dans les schizophrénies sont représentés par :

- des difficultés d'attention et de concentration : le patient peine à rester focalisé sur une tâche, ou à filtrer les informations qu'il reçoit ;
- des troubles de la mémoire : liés en partie aux problèmes de focalisation et d'attention ;
- des erreurs dans la planification, l'organisation et la réalisation de tâches plus ou moins complexes ;
- des difficultés à tenir compte du contexte ;
- des erreurs dans la compréhension de ce que pensent et ressentent les autres.

Ces troubles cognitifs, qui diffèrent de la symptomatologie de la schizophrénie en elle-même, représentent néanmoins à eux seuls des entraves sérieuses au fonctionnement général du sujet, dans sa vie quotidienne, à l'école ou au travail. Il existe aujourd'hui des tests spécifiques des différentes fonctions cognitives, progressivement introduits en clinique. Ils ne permettent pas encore le diagnostic de la maladie, mais peuvent contribuer à l'évaluation pronostique et à l'adaptation des stratégies thérapeutiques et de réhabilitation.

## 2. Conséquences de ces troubles (4)

Elles sont multiples, et expliquent bien des symptômes de la maladie, du moins en partie.

- **La désorganisation de la pensée, ou dissociation**, qui semble liée aux troubles attentionnels et au déficit de filtrage de l'information, et qui entraînent secondairement des troubles du comportement.

Elle s'observe principalement au niveau du discours : les patients perdent le fil de ce qu'ils veulent dire, ils se « mélangent les pinceaux », n'arrivent pas à s'exprimer clairement. Pour l'interlocuteur, le discours apparaît flou, plus ou moins incohérent, les questions ne trouvent pas de réponses appropriées, des temps d'arrêt coupent les phrases avant que le raisonnement ne se perde en digressions, ou bien encore la grammaire et la syntaxe sont réinventées. Il arrive aussi que le schizophrène ne parvienne plus à interpréter correctement des mots pourtant courants. Il perd le « bon sens » et ne parvient plus à organiser ses idées.

La dissociation s'exprime à des degrés très différents selon les patients : chez certains le discours peut apparaître totalement incompréhensible, impénétrable. Communiquer devient alors très difficile. Chez d'autres elle peut passer quasiment inaperçue, se traduisant uniquement par une certaine impression de complexité du discours.

La désorganisation du comportement est une conséquence de celle de la pensée. Elle s'exprime par des déambulations sans but, à tout heure, le dépôt d'objets ou d'immondices dans les lieux incongrus, des comportements agressifs (vandalisme, bagarres,...),... Outre les violences dont peuvent être éventuellement victimes les tiers, cette désorganisation du comportement est surtout dommageable pour le patient lui-même car elle va le conduire à se placer en position de vulnérabilité (aux agressions physiques par exemple) mais également et surtout à provoquer incompréhension, rejet et moquerie. La stigmatisation engendrée peut devenir insupportable pour le patient ainsi que pour ses proches.

- **Les idées délirantes**, qui appartiennent aux symptômes positifs. Elles peuvent naître des erreurs dans la compréhension de ce que pensent et ressentent les autres, des difficultés à comprendre les situations complexes et ambiguës et à tenir compte du contexte, ces différents troubles menant à un sentiment d'étrangeté, de bizarrerie du comportement des autres, puis à des idées de persécution.

- **Un retrait affectif et social**, qui appartient aux symptômes négatifs.

Pour les mêmes raisons qu'auparavant, il peut se développer chez le schizophrène le sentiment d'être différent, en décalage par rapport aux autres, et l'incompréhension qui en découle peut l'amener à progressivement s'isoler.

- **Des difficultés scolaires et professionnelles** qui se déduisent facilement du déficit cognitif

## **V. Séméiologie et classification**

### **1. Symptômes positifs et négatifs (4)**

La distinction entre symptômes positifs et négatifs est issue des études de recherche qui montrent d'une part qu'il existe des formes de la maladie plus axées sur l'une ou l'autre de ces dimensions, et que d'autre part ces symptômes pourraient être sous-tendus par des altérations neurobiologiques mettant en cause des structures cérébrales distinctes (voir chapitre VI).

Les symptômes positifs correspondent à une production de phénomènes inexistant chez l'individu normal ou à une distorsion de certaines fonctions : ils s'ajoutent au répertoire habituel des sensations.

Les symptômes négatifs caractérisent quant à eux une diminution voire une disparition de certaines fonctions normales.

Les schizophrénies dominées par les symptômes positifs seront dites productives tandis que celles axées sur les symptômes négatifs seront qualifiées de déficitaires. Cette distinction est utile pour la détermination du traitement.

#### **a) Symptomatologie positive (4, 7)**

Elle regroupe principalement les délires et les hallucinations, auquel on peut ajouter les désorganisations de la pensée et du comportement vues précédemment.

##### **◆ *Les idées délirantes***

Elles correspondent à des croyances erronées qui impliquent des interprétations fausses des perceptions ou des expériences. Le patient est persuadé de la réalité de ces idées, et se sent incompris par ceux qui les remettent en question.

Le délire peut s'élaborer autour de thématiques variées : persécution, mysticisme, mégalomanie, possession, toute-puissance, jalousie,...

Les idées délirantes de persécution ou d'hostilité sont les plus fréquentes, et sont perçues soit en provenance de l'entourage ou d'amis, soit d'inconnus rencontrés dans la rue ou dans les transports en commun. Le patient croit être la victime de complots, il se sent suivi, épié, harcelé, piégé. Il se montre souvent réticent à aborder le sujet, par peur d'incompréhension et de représailles.

L'importance des idées délirantes constitue un facteur de sévérité de la maladie. Outre la source majeure de souffrances qu'elles engendrent pour le schizophrène, en perturbant profondément sa vie quotidienne, elles peuvent entraîner des actes et des troubles du comportement plus ou moins graves, en raison de la conviction de leur réalité. Le patient peut ainsi se montrer agressif vis-à-vis de ses persécuteurs, mais sa violence s'exprimera le plus souvent à son encontre, par des mutilations voire par un suicide.

#### ◆ *Les hallucinations*

Il s'agit de perceptions sensorielles sans objet. Le patient ne peut différencier les sensations physiques qu'il perçoit de la réalité. Elles peuvent concerner tous les sens.

- **Les hallucinations auditives** sont les plus fréquentes : le patient entend des bruits ou des voix dont il ignore la provenance. Il peut percevoir une voix intérieure, ou une pensée ressentie comme provenant de l'extérieur, comme par télépathie.

Ces phénomènes peuvent devenir plus ou moins envahissants et plus ou moins permanents, entraînant une souffrance d'autant plus importante.

Leur contenu est souvent terrifiant : conseils, injures, menaces, ordres. Il peut être révélé, au cours d'un entretien, par l'attitude du malade, dont les propos à peu près cohérents sont brusquement coupés par un rire discordant, une injure lancée ou encore un marmottement incompréhensible.

Lorsque les injonctions prennent le dessus, le patient peut subir « le syndrome d'influence » : les ordres reçus deviennent alors irrépressibles et lui font commettre des actes violents envers lui-même ou envers les autres.

- **Les hallucinations visuelles** : d'aspects variés, elles peuvent correspondre à des apparitions (lueurs, projections colorées, ombres, fantômes, visions cinématographiques,...) ou à des distorsions visuelles, ou encore à la modification de la perception de son propre corps.

- **Les hallucinations cénesthésiques (tactiles)** : le patient souffre de brûlures, de piqûres, de décharges électriques ou éprouve des sensations génitales.

- **Les hallucinations olfactives**

La présence d'hallucinations alimente les idées délirantes, les renforce en quelque sorte ou les fait naître. Comme pour les délires, le sujet est convaincu de la véracité de ses sensations, et il paraît bien vain de l'en dissuader.

## **b) Symptomatologie négative (4, 8)**

Elle regroupe les troubles du ressenti émotionnel, le retrait social et la perte d'énergie.

### **◆ *Les troubles du ressenti émotionnel***

Ils correspondent à ceux de la sphère affective et de la relation, et peuvent se manifester par :

- une froideur affective : le patient semble distant, indifférent à des évènements normalement générateurs d'émotions positives comme une naissance dans la famille (on parle dans ce cas précis d'anhédonie), ou négatives comme l'annonce d'une catastrophe ;

- une discordance entre les pensées et les émotions : les émotions ressenties par le schizophrène apparaissent inadaptées à la situation. Il peut par exemple rire en évoquant la mort d'un proche, tout en affirmant se sentir triste ;

- une difficulté à ressentir et à interpréter correctement les émotions des autres, qui entraîne un décalage vis-à-vis du groupe, et incite le patient à l'isolement.

### ◆ *Le repli sur soi, l'isolement*

Symptômes les plus fréquents de la maladie, ils n'en sont cependant pas spécifiques, puisqu'ils peuvent également survenir dans d'autres circonstances, pas forcément pathologiques. Certains critères permettent de différencier le retrait lié à une pathologie psychiatrique d'une situation réactionnelle à un évènement de la vie :

- le caractère global, durable et progressif de l'isolement, qui concerne tant les proches que les relations professionnelles ;
- l'association à des troubles du ressenti émotionnel, qui en sont souvent la cause ;
- l'impact sur la vie du sujet, en termes de souffrance psychique et de retentissement socioprofessionnel.

L'importance du retrait est variable ; dans certains cas il peut dominer toute la symptomatologie. Le patient devient alors prisonnier de son monde intérieur : on parle de retrait autistique.

### ◆ *L'asthénie, le manque d'énergie et la démotivation*

Comme les précédents, ces symptômes sont peu spécifiques des schizophrénies.

On parle également d'avolition pour caractériser l'incapacité à initier et à maintenir des activités à but constructif. Le patient peut ainsi rester assis ou couché pendant une grande partie de son temps et se montre peu intéressé par le travail ou la participation à des activités sociales.

On parle également d'apragmatisme pour qualifier la grande difficulté, voire l'impossibilité à réaliser les tâches de la vie quotidienne engendrée par la perte d'énergie.

## 2. Classifications cliniques

### a) Approche clinique catégorielle (5)

Elle a évolué au cours du temps et selon les pays, et le champ de la schizophrénie s'est élargi ou rétréci en fonction. Ainsi les troubles schizo-affectifs, formes frontières avec les syndromes dépressifs, peuvent selon les cas entrer ou non dans la classification. Nous retiendrons ici les trois sous-types évoqués par Kraepelin dès 1899, à savoir hébéphrénique, paranoïde et catatonique.

#### ◆ *L'hébéphrénie (3, 6, 7)*

On l'appelle également « schizophrénie désorganisée ». Elle fut décrite la première fois par Kahlbaum en 1863.

Cette forme débute de façon insidieuse et progressive, chez l'adolescent généralement, par des troubles de la concentration puis des troubles de l'affectivité, accompagnés fréquemment de manifestations névrotiques, d'insomnie, de dépression et d'anxiété.

Lors de l'évolution, vont apparaître délires et hallucinations, et le patient va progressivement s'isoler sur le plan relationnel et social. Il adopte un comportement sans but ni émotion. Son discours est fragmenté, stéréotypé et son rendement intellectuel diminue progressivement, mais sans aucun trouble de la mémoire. Il ne formule plus de projets concrets, même s'il peut parfois s'intéresser, de façon improductive, à différents sujets abstraits. Maniérismes, grimaces et attitudes bizarres complètent souvent ce tableau.

L'hébéphrénie progressait autrefois vers la démence totale. Si aujourd'hui des améliorations remarquables restent possibles, cette forme reste relativement peu sensible aux traitements médicamenteux.

### ◆ *La schizophrénie paranoïde (3, 6, 7)*

Il s'agit de la forme clinique la plus fréquente, la plus complète et la plus colorée. Kraepelin la définit la première fois dans la quatrième édition de son « Traité de psychiatrie », en 1893.

Elle survient en général plus tardivement que l'hébéphrénie. Le début des troubles peut être insidieux ou faire suite à une expérience délirante aiguë inaugurale. Les délires et les hallucinations occupent le premier plan. L'évolution peut se faire sur un mode continu ou sous la forme d'accès délirants successifs suivis de période de rémission. Les symptômes négatifs sont en revanche peu marqués ou absents.

Généralement, ces schizophrènes croient avoir reçu une mission spéciale et se sentent menacés, attaqués. Ce sentiment de danger qui les environne les rend susceptibles aux divers remarques ou attitudes de leur entourage. Leur humeur variable passe facilement de la bienveillance à l'agressivité. Leur comportement devient impulsif, leurs gestes stéréotypés, leur langage incohérent et vulgaire.

On assiste au fil du temps à une désagrégation progressive de la personnalité, tandis que le délire s'appauvrit. Le patient évolue alors vers le repli autistique, on dit qu'il « s'hébéphrénise ».

La schizophrénie paranoïde est relativement sensible à la chimiothérapie qui permet d'en contrôler l'évolution.

### ◆ *La schizophrénie catatonique (4, 6, 7, 9)*

Cette forme est devenue relativement rare, certainement parce que les traitements l'empêchent de survenir. On l'évoque lorsque les troubles catatoniques sont au premier plan de la maladie.

La catatonie, qui n'est pas spécifique des schizophrénies, regroupe un ensemble de symptômes globalement liés à des troubles de l'initiative motrice :

- le négativisme psychomoteur : résistance à tout ordre ou tentative de mobilisation, mutisme ;

- les stéréotypies : répétition de gestes ou de paroles plus ou moins complexes, qui confère un certain maniérisme au patient ;

- la catalepsie : maintien volontaire d'une position inadéquate, avec plasticité, raideur, et fixation des attitudes. Le sujet allongé peut ainsi reposer à quelques millimètres de l'oreiller, mais sans le toucher : on parle d'oreiller psychique.

Le schizophrène catatonique souffre également d'incohérence, de troubles affectifs, d'idées délirantes. Il devient inaccessible à toute tentative de conversation ou de mobilisation. De façon brutale, des accès de fureur peuvent survenir avec une violence motrice incontrôlable. La catatonie est de pronostic sévère car l'évolution se fait vers l'immobilité et le mutisme quasi-total.

## b) Approche clinique dimensionnelle (5)

Cette théorie a pour objectif de répondre aux problèmes posés par l'approche catégorielle, à savoir les difficultés diagnostiques parfois rencontrées. Elle affirme qu'il est impossible de délimiter incontestablement et intelligemment à la fois les frontières de la schizophrénie, et propose une approche nouvelle, censée modéliser la variété de l'expression clinique au sein d'un continuum regroupant schizophrénie, troubles bipolaires, troubles schizo-affectifs.

Cinq dimensions (le négatif, le positif, la dépression, l'excitation et la désorganisation), exprimées à des intensités différentes, permettent d'expliquer la diversité des tableaux cliniques. Chacune d'entre elles serait sous-tendue par des anomalies physiopathologiques différentes.

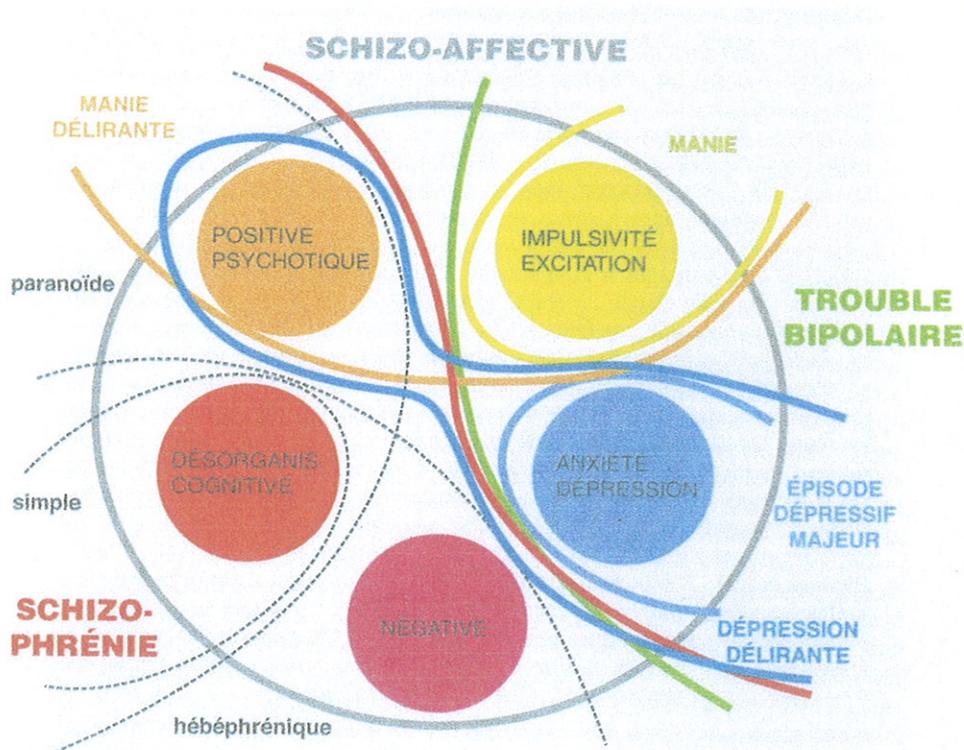


FIG. 1-1. — Relations entre dimensions cliniques et diagnostics catégoriels au sein du continuum psychotique.

Schéma 1 ; d'après SAOUD M. et D'AMATO T.

### **3. Manifestations annexes**

#### **a) Violence et suicide (4, 10)**

Comme nous l'avons déjà évoqué à plusieurs reprises, l'impulsivité et la violence du schizophrène s'exercent d'abord contre lui-même, et secondairement contre les autres.

La souffrance psychique peut l'amener à se suicider, ou à tenter de le faire. On estime que les tentatives concernent près de la moitié des patients, et qu'elles aboutissent pour 10 à 15 % d'entre eux. Le risque est augmenté lors de la survenue d'un épisode dépressif, avec sentiment d'échec, de désespoir et d'auto-dévalorisation.

Les conduites violentes sont elles favorisées par les idées délirantes, les hallucinations, ainsi que par la prise massive de substances addictives, et surviennent habituellement chez les patients non traités. Elles justifient leur placement en milieu hospitalier pour assurer la protection de tous. La violence survient souvent de façon imprévisible, quand on ne n'y attend pas, et sans raison apparente. Lorsqu'elle est répétée, on parle de schizophrénie pseudo-psychopathique.

L'impulsivité et la violence constituent sans doute l'aspect le plus effrayant de la schizophrénie aux yeux de la société. Cependant tous les patients ne présentent pas ce type de conduite, et même lorsque c'est le cas, il ne faut pas les considérer comme irréversiblement dangereux et céder aux internements abusifs. Le taux d'homicides observé chez les schizophrènes reste supérieur à celui de la population générale, mais la maladie ne prédispose pas pour autant au crime.

## **b) Image de soi et sexualité (4, 11)**

Les schizophrènes connaissent des problèmes importants dans leur vie sexuelle, liés à leurs difficultés relationnelles, leur isolement, leurs troubles du comportement, et également aux effets indésirables de la chimiothérapie. Leur sexualité est vécue comme angoissante, et beaucoup n'ont pas ou très peu de relations satisfaisantes.

De plus les comportements des schizophrènes en font une population à risque pour le VIH et les autres maladies sexuellement transmissibles, et les patientes des cibles privilégiées des agressions à caractère sexuel.

Les troubles de la perception de l'image corporelle sont également particulièrement fréquents, et se traduisent par la perte du sentiment d'être soi-même, fortement génératrice d'anxiété.

Deux éléments peuvent les expliquer :

- **la dysmorphophobie**, c'est-à-dire la perception délirante de son propre corps, avec parfois la sensation de transformation de celui-ci, conduisant à des attitudes d'autocontemplation (« signe du miroir ») ;
- **les hallucinations cénesthésiques**, qui provoquent des sensations de morcellement ou de division des organes.

### **c) Conduites toxicomaniaques (4, 12)**

La prise de substances addictives est fréquente parmi les schizophrènes. On estime le risque d'abus 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale.

Ces conduites ont un impact sur le cours de la maladie et sur les capacités d'adaptation du patient à son environnement. Leurs conséquences retentissent à trois niveaux :

- sur le plan clinique : la maladie peut être révélée, aggravée ou décompensée par la prise de drogues ; la survenue d'épisodes aigus ou de dépression est augmentée ; on observe des résistances aux traitements ;

- sur le plan social : l'adaptation sociale, déjà difficile, devient encore plus compromise ;

- sur le plan légal : on note plus de problèmes pénaux et d'incarcération ; les troubles du comportement induits ainsi que la dépendance conduisent à commettre des crimes et délits, notamment pour se procurer la ou les substances recherchées.

Les motivations avancées par les patients correspondent à une automédication de leurs troubles : lutte contre l'angoisse, l'anxiété, les symptômes positifs et négatifs et les effets secondaires de la chimiothérapie. Si dans un premier temps la prise de toxiques peut soulager ces symptômes, elles les aggravent ensuite.

Cependant les conduites addictives précèdent la schizophrénie dans 60 % des cas. Selon des études récentes, le cannabis (qui est la substance illicite la plus consommée par les schizophrènes) multiplierait le risque de développement de la maladie par 2,4 et précipiterait son apparition.

De même que les stupéfiants, la consommation excessive d'éthanol aboutit à une aggravation de la symptomatologie. Outre les atteintes viscérales classiques, l'éthanol potentialise l'effet des autres psychotropes avec des conséquences parfois dramatiques.

## **VI. Etiologies (4, 5)**

Les causes de la schizophrénie restent encore mal définies et font l'objet de nombreuses études à travers le monde. On considère qu'il existe des facteurs de prédisposition génétique, associés à des facteurs neurologiques, qui déterminent une certaine vulnérabilité, mais le déclenchement de la maladie dépend également d'autres facteurs, les facteurs environnementaux, qui peuvent être précipitants ou au contraire protecteurs. La diversité des interactions fait de la schizophrénie une maladie multifactorielle complexe. La compréhension des facteurs de vulnérabilité pourrait permettre la mise en place de stratégies de prévention, de dépistage et de traitement précoce.

### **1. Hérité (4, 5)**

Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, des études épidémiologiques ont révélé l'existence d'une agrégation familiale des cas de schizophrénie, ce qui permet d'affirmer la composante héréditaire de la maladie. Ainsi les apparentés d'un patient schizophrène encourent un risque supérieur à la population générale de présenter eux aussi une schizophrénie, ce risque étant fonction du degré de parenté :

- pour un enfant ayant un parent schizophrène, il s'élève à 13 %,
- pour un enfant ayant deux parents atteints, il s'établit à 46 %,
- pour le frère ou la sœur d'un schizophrène, il est égal à 10 %,
- pour les apparentés du second degré, il avoisine les 3 %.

Le risque augmente avec le nombre d'individus touchés dans la famille, ainsi qu'avec la sévérité du tableau clinique du parent atteint.

Mais la présence d'un ou plusieurs cas dans la famille prédispose également à d'autres maladies psychiatriques, comme les troubles bipolaires et schizoaffectifs : on parle de spectre de la schizophrénie.

Les gènes impliqués sont vraisemblablement multiples, ce qui rend leur identification particulièrement difficile. La théorie proposée actuellement, « l'hérédité multigénique à effet de seuil », considère que chacun de ces gènes possède un rôle mineur, et que leur combinaison génère un phénotype qui ne devient visible que lorsque la somme combinée des effets dépassent un certain seuil. Prises isolément, ces altérations génétiques pourraient être assez communes dans la population générale et ne causer que de très petites variations d'expression en l'absence d'interactions avec d'autres événements.

## **2. Neuropathologie (4, 5)**

### **a) Origine neuro-développementale**

Les techniques d'imagerie cérébrales révèlent, chez les schizophrènes, des modifications structurales discrètes, au niveau du cortex préfrontal en particulier, qui seraient responsables des troubles fonctionnels. Ces anomalies peuvent être observées au niveau macroscopique, histologique ou encore moléculaire. Elles ont une origine neuro-développementale, c'est-à-dire qu'elles seraient dues à des perturbations de la formation du cerveau *in utero*.

Si les lésions n'évoluent pas dans le temps à la façon de celles des démences dégénératives, certaines d'entre elles peuvent néanmoins s'aggraver.

La schizophrénie est donc considérée comme une maladie cérébrale aux fondements neurobiologiques.

## **b) Mécanisme biochimique**

La plupart des systèmes de neurotransmission semblent être en cause dans la physiopathologie de la schizophrénie : dopaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, noradrénergique et cholinergique.

L'axe corticotrope (hypothalamo-hypophyso-surrénalien) présenterait également des anomalies.

**L'hypothèse dopaminergique** occupe toujours une place centrale. Elle naquit grâce aux neuroleptiques, lorsqu'on montra que leur efficacité sur les symptômes positifs était due à leur propriété antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux, alors que des substances inductrices de symptômes positifs artificiels comme les amphétamines possédaient au contraire une action prodopaminergique.

La théorie s'est affinée depuis : les symptômes négatifs seraient liés à une diminution de la transmission de dopamine au niveau du cortex cérébral préfrontal (impliqué dans différents mécanismes cognitifs), entraînant ainsi une baisse du fonctionnement de cette région, tandis que les symptômes positifs seraient dus à une hyperactivation compensatoire des voies dopaminergiques du système limbique (région cérébrale profonde impliquée dans les phénomènes de ressenti émotionnel, de plaisir, de motivation et dans la mémoire).

On subdivise les cinq types de récepteurs dopaminergiques D1 à D5 en deux sous-familles ou « collectifs », la sous-famille D1 et la sous-famille D2. C'est cette dernière qui semble impliquée dans les troubles schizophréniques et sur laquelle agissent les neuroleptiques.

**L'implication sérotoninergique** s'établit à deux niveaux :

- une hyperactivité des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub>, à l'origine de symptômes négatifs ;
- une action indirecte par modulation de la libération de dopamine.

C'est sur ce système que vont agir préférentiellement les antipsychotiques atypiques.

Les processus biochimiques seront précisés dans le paragraphe « Mécanisme d'action des neuroleptiques » (B IV B 4°).

### **3. Les facteurs environnementaux (4, 5)**

L'intervention d'évènements extérieurs à l'organisme pourrait démasquer une vulnérabilité et précipiter la maladie. Parmi les facteurs environnementaux on distingue les facteurs biologiques des facteurs psychosociaux.

#### **a) Les facteurs biologiques**

Certains d'entre eux pourraient être à l'origine des perturbations neurodéveloppementales évoquées auparavant. Ainsi des infections virales, bactériennes et parasitaires survenues lors de la grossesse majorent le risque de déclenchement de schizophrénie. Le virus Influenza est particulièrement concerné, puisqu'on observe une certaine corrélation entre naissances de schizophrènes et fluctuation des infections grippales. Au total on estime à 20 % les mères de schizophrènes ayant eu une infection durant la grossesse qui semble responsable de troubles de la maturation cérébrale du fœtus.

Les études épidémiologiques mettent également en évidence l'influence de facteurs nutritionnels, immunologiques, obstétricaux, ainsi celle d'agents chimiques et physiques.

#### **b) Les facteurs psychosociaux**

Le rôle supposé des facteurs psycho-éducatifs et des relations enfants-parents précoces n'a jamais pu être confirmé par des études scientifiques sérieuses.

En revanche le stress maternel et intervenant en période infantile (grossesse non désirée, séparation, décès...) constituerait un facteur précipitant important de la maladie. L'isolement social, la migration et le déracinement sont également reconnus comme des facteurs favorisants.

Enfin il faut ajouter les conduites addictives dont le rôle étiologique a déjà été évoqué.

## **VII. Entrée dans la maladie (4)**

A l'exception des rares formes infantiles, les schizophrénies ne sont pas visibles avant l'adolescence. On s'aperçoit cependant fréquemment, de façon rétrospective, de particularités ayant émaillé la petite enfance :

- un retard des acquisitions psychomotrices,
- des troubles cognitifs et comportementaux,
- une mauvaise adaptation sociale,
- un retard scolaire.

Ces troubles, pas toujours repérables et généralement pas alarmants, ne peuvent prédire l'évolution vers une psychose.

Les formes inaugurales de la schizophrénie varient notablement, et permettent rarement la facilité du diagnostic, surtout lors de cette période de transition difficile qu'est l'adolescence.

- **La bouffée délirante aiguë** : situation la plus typique, difficile à prendre en charge. Elle survient brutalement, avec idées délirantes, hallucinations, confusion mentale, troubles du comportement majeurs. Elle peut également marquer le début de troubles bipolaires.

- **La dépression atypique** : elle est persistante, progressivement accompagnée de symptômes psychotiques et déficitaires et répond peu aux antidépresseurs.

- **Les troubles du comportement alimentaire** : anorexie et/ou boulimie, non caractéristiques.

- **Les formes de début insidieux** : le début de la maladie est purement déficitaire, marqué par une perte des capacités sociales, affectives et cognitives antérieures, qui entraîne un décrochage scolaire ou professionnel et un repli sur soi.

Deuxième partie :

Prise en charge du patient  
schizophrène

# ***I. Diagnostic***

## **1. Un diagnostic difficile (4)**

A l'instar des autres pathologies psychiatriques, les schizophrénies sont des maladies difficiles à diagnostiquer, et ceci pour plusieurs raisons.

- Il n'existe pas aujourd'hui de paramètres biologiques ni de techniques d'imagerie médicale permettant le dépistage. Le praticien doit se fonder sur ses observations, sur l'histoire du patient et sur sa propre expérience. Le diagnostic exige donc la compétence d'un médecin spécialiste en psychiatrie, qui pourra le confirmer ou l'infirmier, mais également éliminer une autre cause organique (hormonale, neurologique, toxique,...).

- Comme nous l'avons déjà étudié, les troubles précèdent la maladie ne peuvent la prédire, et les formes inaugurales, si elles signent bien des problèmes d'ordre psychique, évoquent rarement une schizophrénie.

- Le retrait social du patient (symptomatologie négative), les idées délirantes de persécution (symptomatologie positive), ainsi que le déni de la maladie ne l'incitent pas à consulter.

- L'hétérogénéité des tableaux cliniques (à savoir la combinaison des symptômes présents ainsi que leur intensité) rend chaque malade tout à fait unique, et les frontières de la schizophrénie difficilement palpables (voir approche clinique dimensionnelle) parmi les troubles psychotiques.

## 2. Critères diagnostiques (5)

Afin d'établir son diagnostic, le psychiatre peut se référer à deux ouvrages :

- le CIM-10 : dixième classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, publiée par l'organisation mondiale de la santé ;

- le DSM-IV : quatrième édition du manuel diagnostique des troubles mentaux, publiée par l'association américaine de psychiatrie, ce dernier étant le plus utilisé.

Selon le DSM-IV, un certain nombre de symptômes jugés caractéristiques (critère A) devant être présents sur une période de temps suffisante (critère C) permettent d'aboutir à une probabilité importante de se trouver en présence d'une schizophrénie.

Ces symptômes doivent entraîner chez le patient et son entourage une grande souffrance, liée à des perturbations fonctionnelles, sociales ou occupationnelles (critère B). Il faut également éliminer les autres pathologies relevant du « spectre de la schizophrénie », à savoir les troubles bipolaires et schizoaffectifs (critère D), ainsi que les suspicions de maladie intercurrente ou d'effets physiologiques liés à une substance (critère E).

Les critères diagnostiques du DSM IV sont regroupés dans le tableau 1 (page suivante).

## Tableau 1 : critères diagnostiques selon le DSM-IV (13)

*A. Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elle répondent favorablement au traitement) :

1. idées délirantes
2. hallucinations
3. discours désorganisé (c'est-à-dire coq à l'âne fréquents ou incohérents)
4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. symptômes négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

N.B. : Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

*B. Dysfonctionnement social/des activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

*C. Durée* : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c'est-à-dire, symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.

Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le critère A présents sous forme atténuée (par exemple, croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

*D. Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur* : Un trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

*E. Exclusion d'une affection médicale générale/du à une substance* : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou à une affection médicale générale.

*F. Relation avec un Trouble envahissant du développement* : En cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant le développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ou moins quand elles répondent favorablement au traitement.

### **3. Diagnostic différentiel (4, 5)**

Des troubles d'apparition récente peuvent appartenir aux symptômes de la schizophrénie mais sans évoluer comme tel (par exemple la bouffée délirante aiguë). A l'inverse, des symptômes non évocateurs se révéleront plus tard les formes inaugurales d'une schizophrénie.

Le facteur temps est donc primordial pour poser le diagnostic, et porte même fréquemment à le reconsidérer.

#### **a) Le spectre de la schizophrénie (4, 5, 14, 15)**

Selon l'approche clinique dimensionnelle étudiée précédemment, les troubles de l'humeur et les schizophrénies forment un continuum au sein des pathologies psychiques, avec des recouvrements symptomatiques fréquents.

Les troubles bipolaires correspondent à une pathologie cyclique où alternent phases d'excitation et de dépression.

Les troubles schizo-affectifs, forme frontière, s'apparentent à la fois aux deux tableaux.

La séméiologie schizophrénique négative et la symptomatologie thymique dépressive peuvent présenter en commun l'apathie, le retrait et l'anhédonie. De plus les mêmes chimiothérapies (et en particulier les antipsychotiques atypiques) possèdent des propriétés préventives et curatives comparables à l'égard de ces différentes maladies.

La possibilité d'erreurs apparaît ici majeure, à l'origine d'une instabilité diagnostique faisant régulièrement passer de « schizophrénie » à « troubles bipolaires » ou à « troubles schizo-affectifs ».

## **b) Autres pathologies à différencier (3)**

- Les psychoses chroniques non dissociatives :
  - psychoses paranoïaques,
  - paraphrénie,
  - psychoses hallucinatoires chroniques.
  
- Les troubles de la personnalité : schizoïde et schizotypique.
  
- Les troubles dissociatifs non schizophréniques, qui peuvent se rencontrer chez des patients souffrant d'hystérie ou d'état limite.
  
- Les affections organiques atteignant le système nerveux central, et qui génèrent troubles cognitifs ou du comportement, ainsi que manifestations délirantes ou hallucinatoires.

#### 4. Diagnostic précoce (4, 16)

Les difficultés que nous venons d'évoquer expliquent le constat suivant : il s'écoule en moyenne deux ans entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Or la qualité du pronostic diminue avec l'augmentation de durée de cette période et celle du nombre d'épisodes aigus. En effet, l'expérience prolongée d'un délire hallucinatoire ou d'un retrait social perturbe profondément le fonctionnement d'un individu, et rend une éventuelle réinsertion difficile.

Une prise en charge précoce ne garantit pas la rémission de la maladie, mais en augmente toutefois considérablement la probabilité.

Il apparaît donc important de diagnostiquer la schizophrénie le plus tôt possible, dès l'apparition des premiers symptômes, et voire même avant, c'est-à-dire lors de la phase prodromique.

Ce dépistage précoce pourrait apporter un bénéfice important en terme de santé publique en diminuant la souffrance psychique des individus, le taux de suicide, les coûts de prise en charge par la société, et même épargner à de nombreux jeunes le basculement de leur vie dans la psychose.

Il implique un profond changement des pratiques actuelles, puisque les critères diagnostiques classiques n'en permettent pas la réalisation.

Les psychiatres se penchent actuellement sur la recherche et la mise à profit des troubles cognitifs. Ces derniers ne peuvent constituer à eux seuls une schizophrénie, ni prédire une telle évolution, mais pourraient permettre de repérer les sujets à risque. Par ailleurs, l'étude de ces troubles assurerait leur meilleure prise en charge.

## 5. Annonce du diagnostic (17)

Deux tiers des psychiatres se trouvent souvent ou parfois dans l'incapacité à annoncer le diagnostic de schizophrénie. On peut évoquer trois raisons à cela :

- la réticence à donner une étiquette diagnostique, en raison des incertitudes déjà évoquées,
- l'incapacité fonctionnelle du patient à comprendre le concept,
- l'image d'une évolution péjorative, associée à la crainte de démoraliser le patient.

Il est pourtant aujourd'hui admis que la capacité du schizophrène à reconnaître sa maladie l'incite à en accepter les conséquences et les traitements, favorisant l'alliance thérapeutique et améliorant ainsi le pronostic.

A l'instar du cancer, l'évolution des thérapeutiques et du niveau d'information grand public devrait dans l'avenir faciliter la démarche.

## ***II. Modalités de la prise en charge***

### **1. Introduction (4, 5, 18, 19)**

Les schizophrénies sont des pathologies lourdes dont la prise en charge requiert l'implication de nombreux acteurs et de structures spécialisées.

Leur traitement ne saurait se résumer à l'administration de médicaments antipsychotiques, mais doit aborder chaque sujet dans son intégralité, de manière multidisciplinaire, en associant chimiothérapie, psychothérapie et sociothérapie. L'intrication et l'interaction des différentes mesures appliquées rendent d'ailleurs difficile l'évaluation d'une variable thérapeutique prise isolément.

Si à une époque encore pas si lointaine les psychiatres se préoccupaient surtout de réduire les symptômes et de stabiliser leurs patients, les objectifs actuels visent le plus souvent à maintenir ou rétablir un fonctionnement social normal, voire même professionnel.

Comme nous l'avons déjà évoquée (chapitre précédent), la prise en charge doit être initiée le plus tôt possible. Elle prendra en compte les aspects cliniques propres au patient et les caractéristiques de l'environnement dans lequel le trouble s'exprime. Elle s'élaborera au fil du temps, en partenariat avec l'entourage, le médecin et l'équipe soignante.

## 2. L'alliance thérapeutique (4)

Cette notion implique :

- ❖ Le patient, premier concerné par sa pathologie, qui doit devenir un acteur principal de son traitement. L'absence de prise de conscience de la maladie (anosognosie) constitue un obstacle sérieux. L'évolution de la société, l'exigence croissante en terme d'information et de qualité de soin ainsi que la loi sur l'accès au dossier médical contribuent à le franchir et à transformer le patient passif en partenaire actif.
- ❖ Le corps médical, expert dans l'évaluation des troubles et dans les solutions à apporter au malade, et qui est perçu par celui-ci comme angoissant et effrayant, ce qui ne favorise pas le dialogue. Une analyse commune entre les deux parties permettra d'une part de formuler précisément un diagnostic, et d'autre part d'élaborer, faire comprendre et faire accepter le projet de soin.
- ❖ La famille et l'entourage en général, qui, confrontés quotidiennement à la souffrance de leur proche, se trouvent le plus souvent désespérés et ne savent réagir dans les moments difficiles. Leur rôle peut néanmoins s'avérer considérable, notamment dans l'amélioration relationnelle du patient.

Le partenariat entre ces trois intervenants constitue l'alliance thérapeutique. De cette bonne alliance dépend la bonne prise en charge de la schizophrénie.

Son premier objectif sera l'acceptation par le patient de sa maladie. La contribution des proches dans cette reconnaissance apparaîtra souvent cruciale. On recommande également au patient et à son entourage d'apprendre à connaître la schizophrénie, pour mieux en comprendre les symptômes, lever les doutes, et éloigner les nombreuses idées reçues.

La seconde étape découle de la précédente, qui en constitue le préalable. Il s'agit d'obtenir du patient sa complète adhésion au protocole de soin qui va lui être proposé. Pour cela il faudra lui en expliquer les modalités précises, les objectifs réalisables, et combattre les opinions préconçues sur le traitement des psychoses.

Enfin l'alliance thérapeutique, en forgeant des liens privilégiés, permettra au médecin d'aborder des sujets difficiles comme la durée nécessaire de la chimiothérapie, la question de la chronicité de la maladie et son retentissement sur la vie affective et sociale.

### **3. Une prise en charge au long cours (4)**

Les schizophrénies, pathologies chroniques dont on ne guérit jamais définitivement, nécessitent à ce titre une prise en charge au long cours, tant sur le plan médicamenteux qu'au niveau du soutien psychologique.

Si aujourd'hui de nombreux patients bénéficient d'une rémission plus ou moins complète de leurs symptômes, la mise en place de la stratégie thérapeutique optimale peut s'avérer relativement longue.

Et lorsqu'un état satisfaisant semble être obtenu, l'attention ne doit pas se relâcher afin de prévenir les rechutes, qui restent très fréquentes.

### **4. Objectifs thérapeutiques (4)**

Ils visent à maintenir hors de danger le patient (et son entourage, potentiellement victime de ses souffrances, par la même occasion) et à améliorer de façon générale sa qualité de vie.

Réduire les manifestations de la maladie constitue la première étape, les symptômes négatifs se montrant généralement plus réfractaires aux traitements que les symptômes positifs.

On va ensuite chercher à obtenir un état de rémission satisfaisant et à le maintenir le plus longtemps possible.

Les dépendances et les multiples complications qu'elles entraînent feront l'objet d'un suivi particulier.

La prise en charge consiste également à rétablir les relations avec l'entourage, puis à favoriser une véritable réinsertion socio-professionnelle.

Tous les schizophrènes ne pourront cependant pas accéder à tous ces objectifs, et les capacités de chacun seront évaluées de façon réaliste (voir évolution et pronostic).

## **5. La situation d'urgence (4, 19, 20)**

Elle correspond à la situation que le patient et son entourage n'arrivent plus à gérer seuls, et où une conduite dangereuse risque d'entraîner à court terme des conséquences fâcheuses. Il faut alors faire appel à une aide extérieure.

Il peut s'agir d'un premier épisode psychotique ou d'une rechute chez un schizophrène déjà suivi. Dans tous les cas une consultation en urgence s'impose. Si le patient se montre réticent, ses proches n'ont parfois d'autres choix que de solliciter l'intervention des forces de l'ordre.

La première étape de la prise en charge consistera à prévenir tout risque d'hétéro-agressivité ou d'auto-agressivité (mutilations, geste suicidaire). L'équipe soignante s'efforcera ensuite d'établir ou de rétablir l'alliance thérapeutique.

Devant un premier épisode de cette nature, des précautions particulières doivent être prises pour ne pas compromettre les démarches ultérieures et l'établissement d'un diagnostic précis. Certains traitements susceptibles d'aggraver le syndrome cognitif ou de modifier les mécanismes du délire seront évités.

L'administration d'emblée d'une chimiothérapie antipsychotique rend impossible les explorations neurobiologiques. Les anxiolytiques et les hypnotiques perturbent les études électrophysiologiques.

Pour faire face à l'agitation aiguë chez un patient en phase initiale, on peut recourir à des sédatifs comme l'alimémazine.

## **6. Le premier épisode (5)**

La qualité de la prise en charge des premières manifestations aiguës de la schizophrénie constitue l'un des facteurs déterminant l'évolution de la maladie. Celle-ci s'effectue le plus souvent en milieu hospitalier, mais nous assistons de plus en plus à des initiations de traitement en milieu ambulatoire.

### **a) Bilan préthérapeutique (5)**

Ce bilan très complet permet :

- d'éliminer une cause organique entraînant des troubles schizophréniformes : maladies endocriniennes, tumeurs cérébrales, anomalies chromosomiques, carence en vitamine B<sub>12</sub>,... ;
- de décrire les symptômes présents ainsi que leur intensité, afin d'évaluer objectivement l'efficacité du traitement ;
- de mettre en évidence un ou plusieurs états comorbides comme une dépression, des idées suicidaires, un comportement violent ou une dépendance ;
- de faire le point sur les antécédents personnels et familiaux du patient ;
- d'évaluer son niveau d'éducation, son environnement, son mode de vie ;
- d'apprécier ses capacités intellectuelles, de détecter et mesurer ses troubles cognitifs ;
- de recueillir des informations préalables à la mise en œuvre d'une thérapeutique, et notamment rechercher d'éventuels troubles susceptibles d'interférer avec le traitement antipsychotique, comme les troubles moteurs.

## **b) Chimiothérapie (4, 5, 18)**

Il faut rappeler une fois encore l'importance d'initier le traitement médicamenteux le plus tôt possible. Le choix du ou des produits utilisés dépendra du bilan vu précédemment.

La première phase de la chimiothérapie permet souvent l'instauration de l'alliance thérapeutique, puis la mise en place des mesures psychosociales, dont l'efficacité progressive renforce l'action des médicaments et réciproquement.

Le prescripteur recherchera la dose minimale efficace. Il insistera sur l'observance, ainsi que sur la nécessité de lui faire part des effets indésirables et des difficultés rencontrées.

Les patients répondent mieux au traitement lors de ce premier épisode, avec un taux de rémission relativement élevé.

## **c) Traitement psychosocial (5)**

En phase aiguë, il vise à maintenir le patient en contact avec la réalité, et à forger l'alliance thérapeutique. Il n'existe pas de méthode universelle et il faut s'adapter à chaque patient. On peut par exemple :

- diminuer les stimulations de l'environnement et les facteurs de stress (à l'aide notamment des chambres d'apaisement) ;
- employer des moyens de communication simples ;
- proposer un emploi du temps cohérent et prévisible ;
- fournir au patient et à ses proches une information claire sur la prise en charge et ses objectifs.

## **7. Le traitement d'entretien (4, 5)**

Si le patient a répondu au traitement initial de façon satisfaisante, il entre en phase de rémission, qui aujourd'hui se déroule normalement en milieu ambulatoire. Son suivi consiste alors à prévenir les rechutes et à consolider l'adaptation sociale. Pour cela on s'enquiert de la bonne observance thérapeutique, de la présence régulière dans les structures de soin spécialisées, ou encore de la bonne hygiène de vie. On réalise également à intervalles réguliers des évaluations cliniques et paracliniques.

La chimiothérapie associée à la prise en charge psychosociale doit être maintenue au minimum à moyen terme. Leurs modalités précises seront développées ultérieurement.

## **8. La schizophrénie résistante (5, 21)**

Elle se définit par l'absence d'amélioration clinique satisfaisante au bout de deux ans malgré une chimiothérapie correctement suivie (voir III 6 c). Il faut tenir compte :

- du niveau d'exigence par rapport au traitement, aussi bien de la part du patient et de son entourage que du médecin, qui tend à augmenter ;
- de l'évaluation globale de la maladie : symptomatologie positive et négative, mais aussi capacités cognitives, fonctionnement social, qualité de vie ressentie ;
- des facteurs toxiques et environnementaux qui perturbent le tableau clinique.

Face à une résistance avérée, il convient d'adapter la chimiothérapie (antipsychotique spécifique, coprescriptions, ...), recourir si besoin à la sismothérapie et renforcer le traitement psychosocial.

## 9. Observance (22)

Les problèmes liés à l'observance touchent toutes les pathologies et particulièrement les maladies chroniques. En psychiatrie, ce concept ne se limite pas au suivi correct de la chimiothérapie, mais englobe de façon générale l'ensemble des mesures thérapeutiques.

Les études récentes dressent un bilan pessimiste pour la schizophrénie : l'observance atteindrait 50 % un an après une hospitalisation inaugurale, et seulement 25 % au bout de deux ans. Elles estiment également qu'une interruption du traitement multiplie par cinq le risque de rechute. Il existe différents facteurs susceptibles d'améliorer ce constat :

- l'obtention de la meilleure rémission possible de l'épisode inaugural ;
- une chimiothérapie adaptée : prises simplifiées, gestion attentive des effets indésirables, recours aux formes à action prolongée ;
- la réduction des symptômes associés : anxiété, dépression ;
- la prise en charge des addictions ;
- une approche multidisciplinaire qui intègre les différents intervenants : professionnels de santé, institutions, familles ;
- des techniques psycho-éducatives et cognitives spécifiques ;
- l'implication rigoureuse des équipes médicales, avec par exemple envoi systématique d'une lettre de relance après un rendez-vous non honoré.

### **III. Evolution et pronostic**

#### **1. Introduction (4, 23, 24)**

Les avancées thérapeutiques récentes ont amélioré significativement le pronostic de la schizophrénie. Si elles ne permettent pas encore d'obtenir une guérison définitive, elles offrent à des patients de plus en plus nombreux la rémission prolongée de leur maladie. Néanmoins certains cas résistants à tout traitement subissent une détérioration progressive et inéluctable de leur état. Entre ces deux extrêmes toutes les évolutions sont envisageables.

Le tableau suivant regroupe les facteurs de bon et de mauvais pronostic traditionnellement admis. Le praticien doit se montrer extrêmement prudent quant à la formulation d'un avis sur un cas particulier.

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
Début soudain, épisode bref	Début insidieux, épisode prolongé
Pas d'antécédents, personnalité antérieure adaptée	Antécédents, personnalité antérieure anormale
Age tardif de début	Début précoce
Symptômes thymiques au 1 <sup>er</sup> plan, type paranoïde	Symptomatologie négative
Marié(e)	Célibataire, séparé, veuf ou divorcé
Bonne adaptation psycho-sexuelle	Mauvaise adaptation psycho-sexuelle
Bonne adaptation professionnelle	Mauvaise adaptation professionnelle
Bonnes relations sociales	Isolement social
Bonne observance	Mauvaise observance

Tableau 2 : facteurs de bon et de mauvais pronostic

Le corps médical accorde une importance croissante à la notion d'épisode dans l'évolution de la schizophrénie, opérant ainsi un rapprochement conceptuel avec les troubles affectifs (et bipolaires en particulier). La répétition des épisodes apparaît en effet le facteur déterminant la chronicité et le pronostic de la maladie.

## **2. La rechute (4)**

Elle survient chez le sujet stabilisé ou en rémission, et correspond à la réapparition de la symptomatologie psychiatrique et donc d'un nouvel épisode. Son risque est élevé durant les premières années de développement de la maladie. L'interruption volontaire du traitement constitue le facteur déclenchant le plus souvent incriminé, devant les événements de vie (rupture affective, deuil, perte d'un emploi,...) et l'abus de toxiques.

Chaque épisode laisse des séquelles durables qui influent fortement sur l'évolution de la schizophrénie. Une alliance thérapeutique de qualité permet d'éviter les rechutes dans la majorité des cas.

## **3. Les formes chroniques (3, 4, 23)**

Cette modalité évolutive se caractérise par le maintien des troubles dans le temps, et traduit l'échec relatif de la prise en charge. Elle concerne aujourd'hui une minorité de patients qui ne pourront se passer à long terme de soins en institutions spécialisées. La symptomatologie négative devient prédominante, avec un grave tableau déficitaire (émoussement affectif, apragmatisme, désorganisation) et des altérations cognitives sévères. L'hébéphrénie fait particulièrement redouter une telle évolution.

## **4. Les formes épisodiques (4)**

Le patient alterne les épisodes et les phases de stabilité durant lesquelles subsistent des symptômes résiduels. Dans certains cas, il peut être envisagé une reprise des activités sociales et professionnelles.

## **5. La rémission (4, 25, 26)**

Le terme de rémission renvoie aux notions de stabilité dans le temps et d'effet suspensif du traitement. On peut même envisager l'arrêt de ce dernier lorsqu'on juge les progrès accomplis suffisants.

La qualité de la rémission s'apprécie grâce à des échelles d'évaluation spécifiques permettant d'établir des scores. Le résultat obtenu doit être inférieur à une valeur seuil pour une durée minimale de six mois.

Pour les patients bénéficiant d'une telle évolution, la vie reste néanmoins difficile. La psychose marque à jamais leur existence. C'est pourquoi il doit être mis en œuvre des mesures destinées à épauler cette population fragile : renforcement des habiletés personnelles et sociales, lutte contre la solitude, aide à la réalisation des projets.

## **IV. Chimiothérapie**

### **A Les psychotropes (4)**

Le traitement médicamenteux de la schizophrénie repose sur l'utilisation de psychotropes.

Ce terme désigne des substances naturelles ou synthétiques ayant un tropisme psychique, c'est à dire capables de modifier l'activité mentale. Delay et Deniker en ont proposé la classification suivante :

- **les psycholeptiques** désignent les psychotropes qui diminuent le tonus psychique :
  - parmi eux, les nooleptiques diminuent la vigilance : hypnotiques,
  - et les thymoleptiques, l'humeur : anxiolytiques et neuroleptiques,
  
- **les psychoanaleptiques** au contraire stimulent le tonus psychique :
  - parmi eux, les nooanaleptiques augmentent la vigilance : amphétamines, caféine,
  - et les thymoanaleptiques, l'humeur : antidépresseurs,
  
- **les psychonormothymiques** régularisent le tonus psychique,
  
- **les psychodysleptiques** dévient le tonus psychique : hallucinogènes.

Les neuroleptiques constituent les principaux psychotropes indiqués dans le traitement des troubles schizophréniques. D'autres classes peuvent aussi être envisagées : les antidépresseurs, les psychonormothymiques et les anxiolytiques.

## **B Les neuroleptiques**

### **1. Introduction (27)**

La première utilisation d'un neuroleptique, dans les années 50, a marqué un tournant décisif dans la prise en charge des schizophrénies.

Les neuroleptiques sont des sédatifs majeurs, à action antipsychotique symptomatique, qui provoquent une neuroplégie, c'est-à-dire une mise au repos du système nerveux central dans le domaine psychique, mais aussi dans le domaine neurovégétatif.

Ils permettent une approche à la fois diagnostique et psychothérapeutique des affections mentales et du malade psychotique.

Instaurés précocement, ils peuvent endiguer l'évolution déficitaire classiquement décrite.

Les neuroleptiques ont profondément modifié les relations entre patients et soignants.

L'amélioration de l'évolution a entraîné une transformation de la condition sociale de grands aliénés en permettant leur sortie de l'enfermement.

Néanmoins ces médicaments s'avèrent inefficaces chez certains sujets et ne le sont que partiellement chez d'autres. Dans les situations les plus favorables, on ne peut parler de guérison définitive, mais au mieux de rémission prolongée (« camisole chimique »).

Les neuroleptiques possèdent en outre des effets indésirables fréquents et invalidants qui compromettent la bonne observance du traitement.

Sur les plans physiopathologique et pharmacologique, les neuroleptiques sont rapidement devenus un outil de recherche privilégié.

## 2. Historique (4, 9, 18, 27)

### a) Traitements antérieurs

Avant l'apparition des neuroleptiques, le corps médical se trouvait relativement démuni devant les patients schizophrènes. Les sédatifs classiques (morphine,...) et les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques) se montraient insuffisants pour faire face à leur agitation, et on avait fréquemment recours à la contention physique.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, des techniques de choc furent utilisées, souvent aussi dangereuses qu'inefficaces : impaludation, choc hypoglycémique à l'insuline, convulsions au cardiazol, lobotomie.

On essaya également les antihistaminiques phénothiaziniques, mais sans réel succès thérapeutique.

### b) L'ère des neuroleptiques

En 1950, le français P. Charpentier synthétise pour la première fois la **chlorpromazine**, chef de file de la classe. Cette phénothiazine sans propriétés histaminiques est utilisée en 1952 en association dans l'anesthésie et dans l'hibernation artificielle, puis dans un cas de manie, sans succès probant. Cette même année, Delay et Deniker franchissent un pas décisif en prescrivant la chlorpromazine seule dans « les psychoses aiguës ou en phase processuelle aiguë ». Deux ans plus tard, son efficacité dans ces indications est confirmée.

1954 voit également l'introduction d'un alcaloïde, la réserpine, aux propriétés voisines (abandonnée aujourd'hui).

Le terme de neuroleptique, proposé en 1955, signifie littéralement « qui prend le nerf ».

Dès lors, l'arsenal thérapeutique s'étoffe rapidement, avec notamment l'**halopéridol** (1958), qui introduit la classe des **butyrophénones**.

Les psychiatres étudièrent et intégrèrent précocement les effets indésirables des neuroleptiques. En 1956, Henry Ey décrit les premiers cas de dyskinésies tardives. En 1961, Delay et Deniker signalent quand à eux le premier cas de syndrome malin.

Dans les années soixante, l'apparition des théories dopaminergiques ouvrent la voie aux investigations pharmacologiques et physiopathologiques de la schizophrénie.

### c) Antipsychotiques (5, 27, 28)

Delay et Deniker ont défini en 1957 cinq caractéristiques que doit rassembler une molécule pour être qualifiée de neuroleptique :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice,
- diminution de l'agressivité et de l'agitation,
- action réductrice des psychoses aiguës et chroniques,
- effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs,
- action sous-corticale prédominante.

Selon ces deux auteurs, l'efficacité thérapeutique ne se concevait donc que si elle était accompagnée des effets indésirables correspondants. La découverte de médicaments antipsychotiques n'entraînant pas ou peu d'effets secondaires neurologiques a remis en cause cette définition, que l'on réserve dorénavant aux molécules dites typiques, par opposition aux nouvelles, dites atypiques. Le terme neuroleptique peut désigner aujourd'hui soit l'ensemble de la classe, soit uniquement ses anciens éléments. On distingue donc deux grands groupes : d'une part les antipsychotiques classiques ou typiques ou neuroleptiques, et d'autre part les antipsychotiques atypiques.

Le premier représentant de cette nouvelle génération, la **clozapine**, fut utilisée succinctement en Europe de 1972 à 1975, puis retirée à cause de ses effets indésirables hématologiques (cas d'agranulocytoses mortelles). En 1988, on la réhabilita en thérapeutique, en restreignant ses indications à la schizophrénie résistante. Certains considèrent donc l'**amisulpride**, introduit en 1986, comme le vrai précurseur des antipsychotiques atypiques. D'autres molécules vinrent ensuite s'ajouter à la liste, la dernière commercialisée en France étant l'**aripiprazole**.

#### **d) Influence sur la maladie (18)**

Depuis un demi-siècle, l'évolution des thérapeutiques et en particulier l'utilisation généralisée des neuroleptiques a modifié le cours naturel de la schizophrénie, avec :

- fragmentation sous la forme d'épisodes aigus ou subaigus,
- réduction partielle des symptômes,
- évolution pseudonévrotique ou pseudopsychopathique,
- cicatrisation sous la forme de tableaux plutôt déficitaires.

### **3. Mécanismes d'action (27, 29)**

#### **a) Système dopaminergique**

Quatre structures de ce système nous intéressent dans l'étude des neuroleptiques.

La voie mésolimbique est impliquée dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Son hyperactivation serait responsable des symptômes positifs.

La voie mésocorticale gère certaines fonctions cognitives. Une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs.

La voie nigrostriée intervient dans le contrôle de la motricité. Sa destruction provoque la maladie de Parkinson.

Enfin la voie tubéro-infundibulaire régule la sécrétion de prolactine.

Le neuroleptique idéal bloquerait la transmission dopaminergique au niveau mésolimbique, la favoriserait au niveau mésocortical et se montrerait neutre vis-à-vis des deux autres.

Les antipsychotiques classiques, antagonistes des récepteurs D2, exercent un puissant effet incisif. En revanche, ils se révèlent peu efficaces et même parfois aggravent les symptômes négatifs. En bloquant les neurones de la voie nigrostriée, ils induisent des effets secondaires extrapyramidaux : syndrome parkinsonien, dyskinésie (crise de contractures musculaires et de mouvements anormaux) aiguë ou tardive, akathisie (difficultés à rester immobile). En s'opposant à la transmission dopaminergique dans la voie tubéro-infundibulaire, ils provoquent une hyperprolactinémie à l'origine d'autres effets secondaires.

#### **b) Système sérotoninergique**

L'interaction des neuroleptiques avec ce système reste à préciser. De nombreux antipsychotiques seraient atypiques en exerçant un double antagonisme, à la fois sérotoninergique et dopaminergique. L'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> contribuerait à stimuler la transmission dopaminergique de la voie mésocorticale, améliorant ainsi la symptomatologie négative, et à réduire le blocage de la voie nigrostriée, épargnant ainsi les effets secondaires neurologiques. Par ailleurs, l'action de certains neuroleptiques (classiques ou pas) sur les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> favoriserait une prise de poids.

### **c) Système cholinergique**

Certains antipsychotiques présentent un antagonisme vis-à-vis des récepteurs muscariniques. Au niveau périphérique, ils produisent des effets atropiniques et au niveau central, des effets anticholinergiques se traduisant notamment par des troubles confusionnels, de l'attention et de la mémoire. Ces effets s'opposent au blocage des récepteurs D2 de la voie nigrostriée et expliquent donc la bonne tolérance neurologique de ces médicaments.

### **d) Système histaminergique**

L'interaction des neuroleptiques avec les récepteurs à l'histamine est à l'origine de deux effets secondaires : le premier consiste en une prise de poids consécutive à une augmentation de l'appétit ; le second, parfois recherché lors des épisodes psychotiques aigus, correspond à une diminution de la vigilance.

### **e) Système noradrénergique**

Cette fois encore l'action antagoniste entraîne des effets indésirables : sédation, hypotension orthostatique, palpitations, sialorrhée, troubles sexuels.

### **f) Conclusion**

En dépit des nombreux travaux déjà effectués, le mécanisme d'action des neuroleptiques reste un domaine de recherche important, et bien des questions demeurent sans réponse.

Chaque molécule possède ses caractéristiques particulières. Les frontières entre antipsychotiques classiques et atypiques apparaissent souvent floues. Enfin la corrélation entre théorie pharmacologique et observations cliniques semble parfois difficile à établir.

#### 4. Effets thérapeutiques (18, 27, 30)

Les neuroleptiques possèdent plusieurs propriétés sur le psychisme dont les intensités varient en fonction de la molécule et parfois même de la posologie. La formalisation de ces propriétés diffère suivant les auteurs et leurs classifications (voir paragraphe suivant).

- L'effet sédatif : il se définit par la capacité du médicament à réduire la tension nerveuse, l'angoisse ou plus généralement une activité mentale excessive. Il est souvent lié à une diminution de la vigilance. Il est obtenu rapidement et recherché dans les phases aiguës de la maladie.
- L'effet incisif, que l'on nomme encore antipsychotique : il s'agit de l'effet le plus spécifique de la classe des neuroleptiques. Il correspond à une diminution de production des idées délirantes et des hallucinations, c'est-à-dire à une réduction des symptômes positifs. Il survient de façon plus tardive que l'effet sédatif (parfois en plusieurs semaines).
- L'effet désinhibiteur : il s'exerce à l'encontre du repli imputable aux idées délirantes du patient, c'est-à-dire des symptômes négatifs secondaires aux symptômes positifs
- L'effet antidéficitaire : il agit quant à lui sur les symptômes négatifs primaires de la maladie

Ces deux derniers effets sont parfois confondus.

Certains neuroleptiques présentent un caractère bipolaire, ce qui signifie qu'ils exercent des effets différents selon leur posologie : désinhibiteurs à faible dose, sédatifs et incisifs à dose plus forte. Cette notion fut introduite par Petit et Colonna en 1978 (voir classifications).

## 5. Classification des neuroleptiques

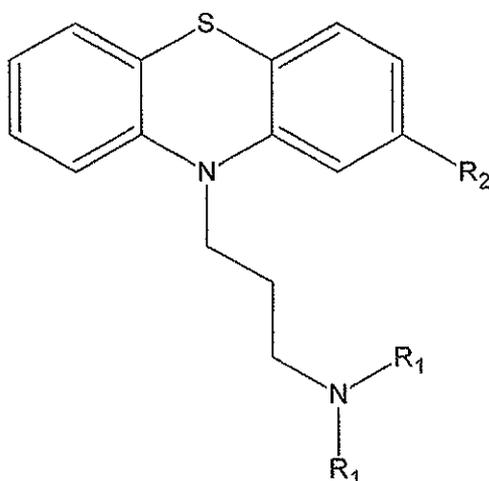
### a) Classification chimique (27, 31)

Les neuroleptiques ne constituent pas un groupe homogène sur le plan chimique. De la structure moléculaire découle les propriétés pharmacologiques et donc les propriétés thérapeutiques du médicament. Cependant la formule chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets cliniques.

#### - Tricycliques :

- Phénothiazines : constituées de deux noyaux benzéniques reliés par un cycle médian possédant un atome de soufre et un d'azote, la nature de leur chaîne latérale détermine leur sous-classe ainsi que leur affinité pour les différents récepteurs cérébraux. Les phénothiazines aliphatiques se caractérisent par leur action sédatrice, associée à des effets secondaires neurovégétatifs, de par leur affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques ; les dérivés pipérazinés possèdent quant à eux des effets incisifs et neurologiques puissants.

Structure phénothiazinique :

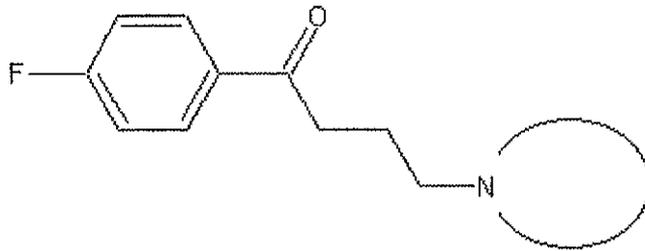


- Phénothiazines à chaîne linéaire (ou aliphatique) :
  - Chlorpromazine (LARGACTIL\*)
  - Acépromazine (NOCTRAN\*)
  - Lévomépromazine (NOZINAN\*)
  - Alimémazine (THERALENE\*)
  - Cyamémazine (TERCIAN\*)
  
- Phénothiazines pipéridinés :
  - Thioridazine (MELLERIL\*)
  - Propériciazine (NEULEPTIL\*)
  - Pipotiazine (PIPORTIL\*)
  
- Phénothiazines pipérazinées :
  - Thiopropérazine (MAJEPTIL\*)
  - Trifluopérazine (TERFLUZINE\*)
  - Thiéthylpérazine
  - Perphénazine (TRILIFAN retard\*)
  - Fluphénazine (MODECATE\*, MODITEN\*, MOTIVAL\*)

- Analogues structuraux de la phénothiazine : le cycle central est modifié
  - Dérivés du thioxanthène : azote central remplacé par un atome de carbone, chaîne latérale pipéridinée :
    - Flupentixol (FLUANXOL\*)
    - Zuclopenthixol (CLOPIXOL\*)
  - Dibenzoxazépines :
    - Loxapine (LOXAPAC\*)
    - Olanzapine (ZYPREXA\*)
  - Dibenzazépines :
    - Carpipramine (PRAZINIL\*)
  - Dibenzodiazépines :
    - Clozapine (LEPONEX\*)
  - Dérivés du dibenzioxazole :
    - Risperidone (RISPERDAL\*)

- Fluoro-butyrophénones

Structure commune :

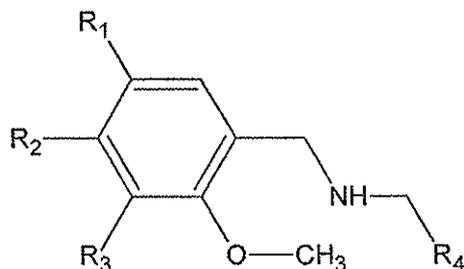


L'atome de fluor confère à ces neuroleptiques une lipophilie qui améliore leur passage dans le système nerveux central.

- Butyrophénones pipéridinées :
  - Première génération :
    - Halopéridol (HALDOL\*)
  - Deuxième génération :
    - Pipampérone (DIPIPERON\*)
    - Dropéridol (DROLEPTAN\*)
- Apparentés aux butyrophénones :
  - Penfuridol (SEMAP\*)
  - Pimozide (ORAP\*)

- Ortho-anisamides ou orthopramides ou benzamides substitués

Structure commune :



Les neuroleptiques de cette classe se caractérisent par leurs effets désinhibiteurs et antidéficitaires à faible posologie, et leur action prévalente sur les récepteurs dopaminergiques de la voie mésolimbique. Ils possèdent en outre des propriétés annexes importantes (digestives, neuroendocriniennes,...) et certains n'ont pas d'indications psychiatriques.

- Métoclopramide (PRIMPERAN\*,...)
- Tiapride (TIAPRIDAL\*, EQUILIUM\*)
- Sulpiride (DOGMATIL\*, SYNEDIL\*, AIGLONYL\*)
- Sultopride (BARNETIL\*)
- Amisulpride (SOLIAN\*)
- Alizapride (PLITICAN\*)

- Neuroleptiques à action prolongée (NAP) :

La demi-vie du penfluridol (SEMAP\*) s'établit entre 4 et 10 jours, ce qui autorise une administration orale hebdomadaire. Pour les autres molécules, l'obtention d'une forme à libération prolongée passe par une modification chimique ou galénique.

Les neuroleptiques présentant un groupement hydroxyle peuvent subir une estérification par un acide gras : acide énanthoïque, décanoïque, ou palmitique. On obtient alors une prodrogue que l'on incorpore dans une solution huileuse et que l'on injecte par voie intramusculaire. Le délai entre deux prises varie de 2 à 4 semaines.

La méthode la plus récente concerne la rispéridone (RIPERDAL CONSTA\*), on a inséré cet antipsychotique atypique dans un polymère qui une fois injecté est progressivement dégradé par hydrolyse

Le tableau suivant recueille les neuroleptiques à action prolongée ainsi que leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Classes thérapeutiques et noms des substances	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant deux prises
Penfluridol Sémap <sup>®</sup>	Orale	4-8 h	4-10 j	20-60	7 jours
Énantate de fluphénazine Moditen <sup>®</sup>	IM	48 h	87 h	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate <sup>®</sup>	IM	48 h	7-10 j	25-150	3-4 semaines
Énantate de perphénazine Trilifan Retard <sup>®</sup>	IM	12 h - 5 j		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP <sup>®</sup>	IM	11-17 j		20-300 ( < 80 : antidéfécit)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clompixol ASP <sup>®</sup>	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clompixol AP <sup>®</sup>	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piporlit L4 <sup>®</sup>	IM	5-11 j		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol Décanoas <sup>®</sup>	IM	1-2 j	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Rispéridone Risperdal Consta <sup>®</sup>	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines

IM : intramusculaire ; h : heure.

Tableau 3 ; d'après FRANCK N. et THIBAUT F.

## **b) Classifications cliniques (27)**

L'établissement de ces classifications se fonde sur la caractérisation pour chaque neuroleptique des effets thérapeutiques évoqués précédemment. Il répond à l'objectif de définir des indications préférentielles en fonction du type de trouble schizophrénique.

Aucun modèle ne semble aujourd'hui faire consensus dans le milieu psychiatrique. Nous allons donc en évoquer successivement plusieurs.

### **➤ Classification de Lambert et Revol (1960)**

Elle est basée sur la distinction entre l'effet sédatif et l'effet incisif. L'extrémité gauche d'un axe horizontal représente le pôle sédatif, associé à des effets indésirables neurovégétatifs, tandis qu'à l'extrémité droite se situe le pôle incisif, associé à des effets secondaires extrapyramidaux. Chaque substance est ensuite disposée sur cet axe en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques. Au vu de cette classification, on prescrit, dans les épisodes aigus mêlant délire et agitation, l'association d'un neuroleptique sédatif (type cyamémazine ou lévomépromazine) et d'un neuroleptique incisif (comme l'halopéridol).

### **➤ Classification de Delay et Deniker (1961)**

Ces deux auteurs ont repris le modèle précédent, auquel ils ont ajouté l'action sur l'inertie (effet désinhibiteur), dont l'effet secondaire associé est l'hyperkinésie. Ce troisième critère est représenté sur un axe vertical.

### ➤ **Classification de Deniker et Ginestet (1972)**

Elle oppose cette fois, sur un axe vertical, l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur. Elle distingue cependant quatre catégories de neuroleptiques :

- les sédatifs : lévomépromazine, chlorpromazine,...
- les moyens : ils possèdent des effets thérapeutiques et indésirables modérés : thioridazine, propériciazine,
- les polyvalents : ils exercent à la fois une action sédatrice, incisive, et désinhibitrice stimulante dans les syndromes déficitaires : halopéridol, pipotiazine, fluphénazine,
- les désinhibiteurs : sulpiride, prochlorpérazine,...

Voir tableau 3 page suivante

### ➤ **Classification de Bobon (1973)**

Au sein d'une étoile à six branches, cette classification présente quatre propriétés thérapeutiques et deux effets indésirables. On retrouve l'effet sédatif (« ataraxique ») et l'effet sédatif (« antimaniaque »); l'effet incisif se partage lui en « anti-autistique » et « adrénolytique ». La position sur chaque branche traduit l'intensité de l'effet (de nulle à très puissante).

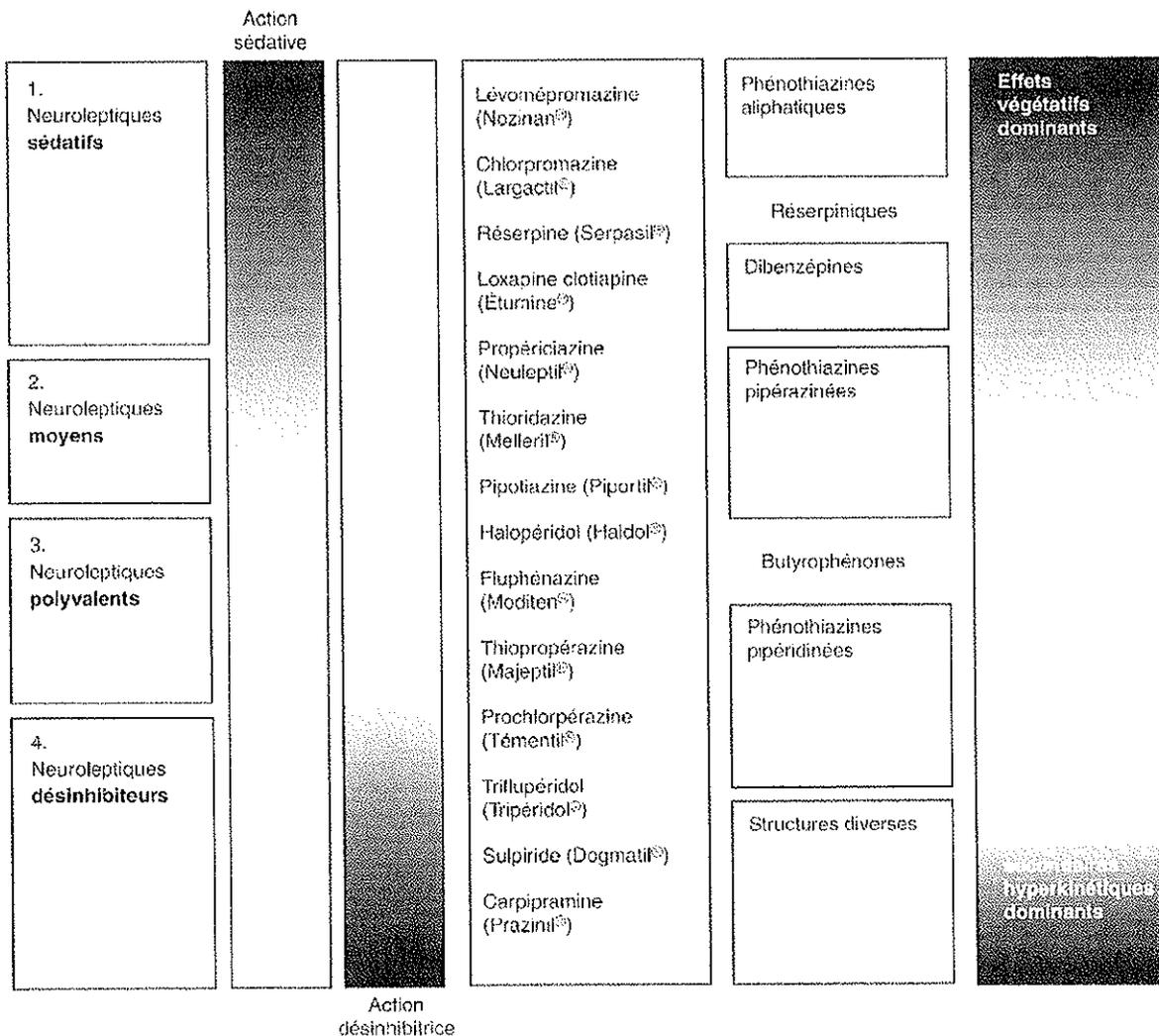


Tableau 4 : classification des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes (d'après Delay et Ginestet)

### ➤ **Classification de Petit et Colonna (1978)**

Elle eut pour principal mérite d'introduire la notion de bipolarité parmi les neuroleptiques. Cette variation des effets en fonction de la posologie se rencontre avec quatre antipsychotiques classiques (la fluphénazine, la pipotiazine, le pimozide et le penfluridol) et avec un antipsychotique atypique (l'amisulpride).

### ➤ **Equivalent chlorpromazine**

Cette notion, définie par Davis en 1974, concerne tous les antipsychotiques classiques. Elle stipule que chacun d'entre eux peut offrir un profil thérapeutique similaire par modulation de sa posologie. Elle conduit ainsi à l'obtention de rapports entre les doses de différents neuroleptiques permettant d'obtenir les mêmes effets. Pour une approche simplifiée, la chlorpromazine fut choisie comme référence. Deux milligrammes d'halopéridol équivalent par exemple à cent milligrammes de chlorpromazine, établissant ainsi à 50 le rapport CPZeq. Woods, en 2003, a proposé l'extension de cette conception aux antipsychotiques atypiques.

L'équivalent chlorpromazine, s'il constitue une approche synthétique des neuroleptiques, s'avère toutefois fortement réducteur, car il ne tient pas compte du profil particulier de chacun d'eux en terme d'indications et d'effets indésirables. De plus une équivalence calculée à une posologie donnée ne se retrouve pas forcément à une autre.

**c) Neuroleptiques ayant des indications psychiatriques disponibles en France (31)**

<b>Antipsychotiques classiques</b>	
Chlorpromazine	LARGACTIL* 100 mg cp pellic séc : F1/30 LARGACTIL* 25 mg/5 ml sol inj IM et p perf IV : 5 Amp/5 ml LARGACTIL* 25 mg cp pellic séc : F1/50 LARGACTIL* 4 % sol buv : F1/30 et 125 ml
Fluphénazine	MODITEN 100 mg cp séc : F1/15 MODITEN 25 mg cp enr : F1/30
Propériciazine	NEULEPTIL 1 % sol buv : F1/30 ml NEULEPTIL 10 mg gé1 : Plq thermof/50 NEULEPTIL 25 mg cp pellic séc : B/50 NEULEPTIL 4 % sol buv : F1/30 et 125 ml
Lévomépromazine	NOZINAN 100 mg cp pellic séc : 2 Plq/10 NOZINAN 25 mg/ml sol inj IM : 5 Amp/1 ml NOZINAN 25 mg cp pellic séc : 2 Plq/10 NOZINAN 4 % sol buv : F1/30 et 125 ml
Pipotiazine	PIPORTIL 10 mg cp pellic séc : B/20 PIPORTIL 4 % sol buv : F1/10 ml
Cyamémazine	TERCIAN 25 mg cp pellic séc : B/30 TERCIAN 40 mg/ml sol buv : F1/30 et 100 ml TERCIAN 50 mg/5 ml sol inj en ampoule : 5 Amp/5 ml
Zuclopenthixol	CLOPIXOL 10 mg cp pellic : B/100 CLOPIXOL 10 mg cp pellic : Plq/30 et 98 CLOPIXOL 2 % sol buv : F1/20 ml CLOPIXOL 25 mg cp pellic : Plq/30 et 98
Flupentixol	FLUANXOL 4 % sol buv : F1/10 ml
Loxapine	LOXAPAC 100 mg cp pellic : Plq/30 LOXAPAC 25 mg cp pellic : B/30 LOXAPAC 25 mg/ml sol buv : F1/30 ml LOXAPAC 50 mg cp pellic : B/30 LOXAPAC 50 mg/2 ml sol inj IM en ampoule : 10 Amp/2ml

<b>Antipsychotiques classiques (suite)</b>	
Halopéridol	HALDOL 1 mg cp : B/40 HALDOL 2 mg/ml sol buv : Fl/ 15 et 195 ml HALDOL 20 mg cp : B/30 HALDOL 20 mg/ml sol buv : Fl/30 ml HALDOL 5 mg cp : B/30 HALDOL 5 mg/ml sol inj : 5 Amp/1 ml HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml sol buv : Fl/30 ml HALOPERIDOL RENAUDIN 0,05 % sol buv : Fl/30 ml
Pipampérone	DIPIPERON 40 mg cp séc : B/20 DIPIPERON 40 mg/ml sol buv : 4 Fl cpte-gte/195 ml DIPIPERON 40 mg/ml sol buv : Fl/30 ml
Dropéridol	DROLEPTAN 5 mg/2 ml sol inj IM : 10 Amp/2 ml
Sulpiride	DOGMATIL 0,5g/100 ml sol buv : Fl/200 ml DOGMATIL 100 mg/2 ml sol inj IM : 6 et 60 Amp/2 ml DOGMATIL 200 mg cp séc : B/12 et 150 DOGMATIL 50 mg géll : B/100 DOGMATIL 50 mg géll : Fl/30
Sultopride	BARNETIL 400 mg cp séc : B/100 SULTOPRIDE PANPHARMA 200 mg/2 ml sol inj IM : B/6 SULTOPRIDE PANPHARMA 24,4 g/100 ml sol buv : Fl/60 ml SULTOPRIDE PANPHARMA 400 mg cp séc : B/100
Pimozide	ORAP 1 mg cp : B/30 ORAP 4 mg cp : B/30
Tiapride	TIAPRIDAL 100 mg cp séc : B/20 et 150 TIAPRIDAL 100 mg/2 ml sol inj IM IV : 12 Amp/2 ml TIAPRIDAL 5 mg/gte sol buv : Fl/30 ml

Tableau 5 : antipsychotiques classiques

<b>Antipsychotiques atypiques</b>	
Amisulpride	SOLIAN 100 mg cp séc : B/30 et 150 SOLIAN 100 mg/ml sol buv : Fl/60 ml+Ser SOLIAN 200 mg/4 ml sol inj IM : 6 Amp SOLIAN 200 mg cp séc : B/60 et 150 SOLIAN 400 mg cp pellic séc : B/30 et 150
Clozapine	LEPONEX 100 mg cp séc : B/14 et 28 LEPONEX 25 mg cp séc : B/7, 14 et 28
Olanzapine	ZYPREXA 10 mg pdre p sol inj IM : Fl ZYPREXA 10 mg cp enr : B/28 et 56 ZYPREXA 5 mg cp enr : B/28 ZYPREXA 7,5 mg cp enr : B/28 et 56 ZYPREXA VELOTAB 10 mg cp orodispers : Plq/28 ZYPREXA VELOTAB 15 mg cp orodispers : Plq/28 ZYPREXA VELOTAB 20 mg cp orodispers : Plq/28 ZYPREXA VELOTAB 5 mg cp orodispers : Plq/28
Risperidone	RISPERDAL 1 mg/ml sol buv : Fl/30, 60 et 120 ml RISPERDAL 1 mg cp pellic séc : B/60 RISPERDAL 2 mg cp pellic séc : B/60 RISPERDAL 4 mg cp pellic séc : B/30 RISPERDALORO 0,5 mg cp orodispers : Plq/28 RISPERDALORO 1 mg cp orodispers : Plq/28 RISPERDALORO 2 mg cp orodispers : Plq/28 RISPERDALORO 3 mg cp orodispers : Plq/28 RISPERDALORO 4 mg cp orodispers : Plq/28
Aripiprazole	ABILIFY 10 mg cp : Plq/28 et 98 ABILIFY 10 mg cp orodispers : Plq/28 ABILIFY 15 mg cp : Plq/28 et 98 ABILIFY 15 mg cp orodispers : Plq/28

Tableau 6 : antipsychotiques atypiques

<b>Neuroleptiques à action prolongée</b>	
Fluphénazine décanoate	MODECATE 125 mg/5 ml sol inj IM : 1 Fl/5ml MODECATE 25 mg/1ml sol inj IM : 3 Amp/1ml
Fluphénazine énantate	MODITEN ACTION PROLONGEE 100 mg/4 ml sol inj IM : 10 Amp/4ml MODITEN ACTION PROLONGEE 25 mg/ml sol inj IM : 25 Amp/1ml
Pipotiazine palmitate	PIPORTIL L4 100 mg/4 ml sol inj IM : 1 Amp/4ml PIPORTIL L4 25 mg/ml sol inj IM : 3 Amp/1ml
Perphénazine énantate	TRILIFAN RETARD 100 mg/ml sol inj IM : Amp/1 ml
Zuclopthixol décanoate	CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/ml sol inj IM : 10 Amp/1ml CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/ml sol inj IM : Amp/1ml
Zuclopthixol acetate	CLOPIXOL ACTION SEMI-PROLONGEE 50 mg/ml sol inj : 5 Amp/1 ml
Flupentixol décanoate	FLUANXOL LP 100 mg/ml sol inj IM : Amp/1 ml FLUANXOL LP 20 mg/ml sol inj IM : 4 Amp/1 ml
Halopéridol décanoate	HALDOL DECANOAS 50 mg/ml sol inj IM : 1 Amp/1 ml HALDOL DECANOAS 50 mg/ml sol inj IM : 5 Amp/
Penfluridol	SEMAP 20 mg cp : B/6
Risperidone	RISPERDALCONSTA LP 25 mg/2 ml pdre/solv p susp inj : 1 Fl+1 Ser pré/2 ml RISPERDALCONSTA LP 37,5 mg/2 ml pdre/solv p susp inj : 1 Fl+1 Ser pré/2 ml RISPERDALCONSTA LP 50 mg/2 ml pdre/solv p susp inj : 1 Fl+1 Ser pré/2 ml

Tableau 7 : neuroleptiques à action prolongée

## 6. Stratégie thérapeutique

### a) Généralités (30, 32, 33, 34)

Le choix du traitement de la schizophrénie se base traditionnellement sur le sens clinique. Toutefois, des conférences de consensus, françaises et américaines, ont établi des recommandations spécifiques sur ce sujet. Ces dernières ne doivent cependant pas conduire à appliquer des thérapeutiques de manière stéréotypée. Une pratique associant expérience et données actuelles de la science semble constituer le compromis le plus raisonnable.

L'ampleur des effets indésirables induits par les neuroleptiques explique leur importance dans la détermination du produit à adopter, qui se fonde ainsi essentiellement sur le rapport efficacité / tolérance. Le prescripteur devra également tenir compte :

- du profil symptomatique de l'épisode à traiter,
- d'une éventuelle contre-indication ou interaction médicamenteuse,
- de la voie d'administration du traitement,
- des réponses aux traitements antérieurement reçus,
- des préférences du patient,
- du coût de la ou des spécialités envisagées.

Le contexte de la prescription initiale (consultation ou hospitalisation) entrera aussi en ligne de compte.

### b) La situation d'urgence (33)

Lorsque que le patient devient incontrôlable, on cherchera à obtenir une sédation rapide. Le droperidol injectable fut longtemps la référence dans ce genre de situation, mais **sa mauvaise tolérance cardiaque limite son utilisation**. En alternative, on emploiera le zuclopenthixol, l'amisulpride, la loxapine, ou encore l'olanzapine, par voie parentérale.

S'il s'agit de la première manifestation psychotique, on prendra garde autant que possible de ne pas compromettre l'établissement du diagnostic (voir B II 5).

### **c) Le premier épisode (5, 30, 32, 33, 35)**

Le premier contact du patient schizophrène avec un neuroleptique doit s'effectuer dans les meilleures conditions possibles, afin notamment de favoriser l'observance ultérieure.

La plupart des auteurs s'accorde actuellement pour préconiser l'utilisation des antipsychotiques atypiques en première intention. Cette recommandation est motivée par leur profil d'effets indésirables plus favorable, qui conditionne en grande partie la qualité de vie (et par là même l'observance), ainsi que par leur efficacité probablement accrue sur la symptomatologie négative.

Le prescripteur se décidera donc pour l'amisulpride, l'olanzapine, la rispéridone ou l'aripiprazole, (la clozapine étant réservée aux cas de schizophrénies résistantes). Son choix sera guidé non pas par la recherche d'une meilleure efficacité, mais par celle d'une meilleure tolérance.

Chez un patient présentant des antécédents d'effets extrapyramidaux ou d'hyperprolactinémie, on évitera la rispéridone. En cas de troubles métaboliques, on conseillera l'aripiprazole.

Il est souhaitable d'éviter autant que possible la coprescription de neuroleptiques.

On utilise lors de ce premier épisode des posologies plus faibles qu'en chronique. La recherche de la dose minimale efficace permet de réduire l'impact des effets indésirables. Afin de prévenir ces derniers, ou de contrôler leur installation, on met également en place une surveillance clinique étroite pendant deux à quatre semaines après l'introduction du médicament.

La réponse thérapeutique apparaît en trois à six semaines et ne devient optimale qu'au terme de six mois, voire plus de traitement. Il convient ainsi de ne pas conclure trop vite à l'inefficacité de la molécule chez un sujet répondant lentement et de ne pas céder à la tentation d'en changer ou d'en augmenter la posologie.

Si l'état du patient évolue de façon favorable, on entre dans la phase d'entretien (voir paragraphe suivant).

L'échec du traitement est déclaré au bout de six semaines lorsqu'on ne constate aucune amélioration, et au bout de dix semaines lorsqu'on estime les progrès accomplis insuffisants. Il peut s'expliquer par un sous-dosage réel ou secondaire (métabolisme rapide, faible absorption) ou par une mauvaise observance. Si les corrections apportées ne modifient pas l'évolution, on instaure un nouvel antipsychotique, atypique ou classique, selon les mêmes modalités que le précédent. Certains préconisent l'arrêt graduel du premier neuroleptique en même temps que l'introduction progressive du second.

Si l'absence de réponse perdure malgré ce changement, une durée d'évolution de la maladie de deux ans est requise pour retenir le diagnostic de schizophrénie résistante et pour débiter un traitement par la clozapine.

Ces considérations théoriques trouvent sur le terrain un écho relativement favorable, mais ne peuvent pas toujours être suivies à la lettre. Le recours aux neuroleptiques classiques en première intention demeure dans 20 % des cas. Les co-prescriptions restent également très fréquentes.

#### **d) La phase d'entretien (5, 30, 33)**

A l'issue favorable de ce premier épisode, le maintien de la chimiothérapie neuroleptique améliore nettement la stabilisation de la schizophrénie. Toutefois la difficulté à respecter l'observance à long terme nuit notablement à son efficacité. De plus, 15 à 20 % des patients vont développer une rechute malgré le suivi correct de leur médication. On attribue ce phénomène au génie évolutif de la maladie.

Le traitement d'entretien se base sur la poursuite de la molécule ayant amélioré le patient lors de la phase aiguë, sans en diminuer la posologie s'il s'agit d'un antipsychotique atypique, et avec la possibilité de le faire s'il s'agit d'un neuroleptique classique.

Il devra être poursuivi pendant au moins un à deux ans, et d'autant plus si le diagnostic de schizophrénie se confirme.

Si cette phase échoue et qu'il se produit à nouveau un épisode de décompensation, la durée minimale de chimiothérapie sera portée à cinq ans. Si le prescripteur le juge préférable, notamment en cas d'auto ou d'hétéro-agressivité, il pourra maintenir le traitement sur une période indéfinie.

En cas d'inobservance, les neuroleptiques à action prolongée représentent une alternative de choix. Ils résolvent en outre les éventuels problèmes d'absorption et évitent la métabolisation hépatique. Ils permettent ainsi d'obtenir un taux plasmatique plus stable et une dose cumulée moindre de médicament, ce qui contribuerait à diminuer l'impact des effets indésirables.

Le recours à une forme retard ne peut toutefois s'envisager qu'en phase d'entretien, et après s'être assuré de la bonne tolérance du produit père.

### **e) Surveillance du traitement (30)**

La surveillance de la chimiothérapie neuroleptique consiste d'une part à s'assurer de la bonne observance et d'autre part à rechercher puis traiter les éventuels effets indésirables. Pour ces derniers, il convient de respecter un protocole d'examens cliniques et biologiques qui peut varier d'un produit à l'autre. En fonction des événements rencontrés, le prescripteur devra effectuer les ajustements nécessaires (voir Effets indésirables).

### **f) Schizophrénie résistante (5, 21, 33)**

La clozapine est le neuroleptique recommandé en première intention dans la schizophrénie résistante. On la prescrit par ailleurs en cas d'intolérance sévère aux autres molécules, ainsi qu'en deuxième intention pour traiter les troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Sa toxicité hématologique soumet son utilisation à quelques restrictions (voir contre-indications), et impose une surveillance régulière (voir effets indésirables). L'efficacité de la clozapine s'apprécie à l'issue d'au moins six mois de traitement. En cas d'échec, on associe d'autres psychotropes (autres antipsychotiques, benzodiazépines, thymorégulateurs, antidépresseurs, antiépileptiques, propranolol).

## 7. Effets indésirables (30, 36)

L'efficacité remarquable des neuroleptiques dans les troubles schizophréniques s'obtient au prix d'effets indésirables notables. Ceux-ci s'avèrent parfois graves, à type d'accident, comme le **syndrome malin**. Mais le plus souvent ils perturbent le patient dans sa vie quotidienne, et retentissent ainsi sur l'observance, la réponse au traitement, l'évolution de la maladie, la prise en charge et la réinsertion socio-professionnelle.

L'étude des mécanismes pharmacologiques, tant au niveau central que périphérique, permet aujourd'hui d'expliquer la plupart d'entre eux.

Le développement des antipsychotiques atypiques répond notamment au besoin d'améliorer le rapport bénéfices/risques. Avec cette nouvelle génération, les effets secondaires neurologiques sont le plus souvent relégués au second plan, au profit cependant d'autres troubles, notamment métaboliques.

### a) Effets indésirables neurologiques

La population schizophrène présente spontanément une fragilité concernant les dysfonctionnements moteurs, et des effets extrapyramidaux ont fréquemment été décrits bien avant l'introduction des neuroleptiques. Ces derniers pourraient donc révéler une certaine vulnérabilité.

La durée du traitement et les posologies élevées favorisent la survenue des effets indésirables neurologiques, mais la susceptibilité individuelle joue également un rôle important.

On distingue habituellement les effets extrapyramidaux précoces et tardifs, ainsi que les crises épileptiques.

#### ➤ Effets extrapyramidaux précoces

Ils apparaissent dans les jours ou les semaines qui suivent l'instauration du médicament. Ils comprennent les dyskinésies aiguës, le syndrome parkinsonien et l'akathisie.

Au niveau de la voie nigrostriée, les neurones dopaminergiques régulent l'activité cholinergique. Lorsque le principe actif occupe 80 % des récepteurs D2 striataux, l'effet inhibiteur disparaît et la sécrétion d'acétylcholine en excès provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux.

Pour contrer ces derniers, on peut diminuer la posologie du neuroleptique, et donc le taux d'occupation des récepteurs, ou alors adjoindre un correcteur anticholinergique.

- **Dyskinésies aiguës** : elles se caractérisent par un tableau de contracture musculaire atteignant généralement la tête et parfois d'autres parties du corps. Elles sont dues le plus souvent aux butyrophénones et aux phénothiazines pipérazinées. Les anticholinergiques permettent de les traiter mais leur utilisation préventive n'est pas recommandée, en raison de leurs propres effets indésirables.
  
- **Syndrome parkinsonien** : il associe une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée) à une hypokinésie (se manifestant par une diminution des mouvements spontanés, une difficulté à initier les mouvements, une réduction du balancement des bras lors de la marche et une hypomimie avec indifférence apparente) et à un tremblement de 4 à 8 Hz. Face à ce tableau clinique, le premier réflexe consiste en une diminution de la posologie du neuroleptique. En cas d'impossibilité ou d'échec, on envisagera le recours aux anticholinergiques, après avoir estimé le rapport bénéfices/risques.
  
- **Akathisie** : on l'appelle encore « syndrome des jambes sans repos ». Elle se définit par l'incapacité à garder une position. Elle peut aller d'un sentiment d'inconfort et d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse avec déambulations, balancement d'un pied sur l'autre, impossibilité à rester assis. Des troubles psychiques sont souvent associés : anxiété, irritabilité, dysphorie. Le traitement de l'akathisie consiste d'abord en une diminution de posologie du neuroleptique, ou du changement de celui-ci. L'emploi d'un  $\beta$ -bloquant (propranolol) représente une autre alternative, en prenant garde aux contre-indications (asthme, insuffisance cardiaque, trouble de la conduction, maladie de Raynaud). On retiendra également l'utilité de la cyproheptadine (anti-histaminique H1) et de certaines benzodiazépines (clonazépam). Les anticholinergiques se révèlent ici sans intérêt.

### ➤ Effets extrapyramidaux tardifs

Ils sont représentés par les dyskinésies tardives.

Ils peuvent concerner tous les patients ayant bénéficié d'une cure neuroleptique pendant au moins trois mois, voire moins chez les personnes âgées.

Les dyskinésies tardives se caractérisent par des mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs. Elles atteignent le plus souvent la sphère oro-faciale (syndrome bucco-linguo-masticateur, protrusion de la langue, ...), et plus rarement le tronc et les membres (déhanchements, balancements, ...). Plusieurs facteurs favorisent leur apparition : âge, sévérité des symptômes, durée du traitement, mauvaise réponse, antécédents familiaux, survenue d'effets extrapyramidaux précoces. Gênantes et disgracieuses, les patients s'en soucient pourtant peu en général.

Au niveau pharmacologique, le mécanisme évoqué est la sensibilisation et l'augmentation de densité des récepteurs D2 striataux.

Le traitement curatif repose sur la vitamine E, les  $\beta$ -bloquants, les benzodiazépines ou encore l'acide valproïque, mais n'apporte pas de résultats probants. Les anticholinergiques aggravent la symptomatologie. L'arrêt du neuroleptique peut entraîner celle des dyskinésies tardives (plusieurs mois voire plusieurs années après). Il convient aussi de substituer l'antipsychotique classique par un antipsychotique atypique, mieux toléré. Certains cas, particulièrement chez les personnes âgées, s'avèrent irréversibles.

Il semble donc important ici de privilégier la prévention, notamment par la recherche de la posologie minimale efficace.

### ➤ Epilepsie

La majorité des neuroleptiques abaissent le seuil épileptogène, ce qui se traduit rarement par des conséquences cliniques, excepté avec la clozapine. Toutefois la recherche d'antécédents de convulsions précède toute prescription. Chez le patient épileptique, on instaure une surveillance spécifique lors de la mise en place du traitement et on prévient les associations à risque (médicaments, toxiques).

## b) Effets indésirables neurovégétatifs

### ➤ Effets anticholinergiques

On les rencontre surtout avec les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques, la clozapine et l'olanzapine. Ils confèrent à ces médicaments une bonne tolérance vis-à-vis des effets extrapyramidaux précoces. Ils impliquent une surveillance particulière et le respect de certaines contre-indications (notamment les correcteurs anticholinergiques).

- Effets anticholinergiques centraux se manifestant par :
  - ◆ une hyperthermie,
  - ◆ une confusion mentale,
  - ◆ des troubles mnésiques et attentionnels susceptibles d'aggraver le tableau démentiel.
  
- Effets anticholinergiques périphériques sont responsables de :
  - ◆ sécheresse buccale : fréquente et gênante, elle engendre un risque accru de caries dentaires ; pour la combattre on recommande l'administration d'un stimulant chimique de la sécrétion salivaire (anétholtrithione dans SULFARLEM\*) ou mieux encore d'un stimulant mécanique (chewing-gums sans sucre) ;
  - ◆ troubles visuels : difficulté d'accommodation, mydriase, qui contre-indiquent les neuroleptiques anticholinergiques en cas de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen (GAFA) ;
  - ◆ rétention urinaire, qui contre-indique les neuroleptiques anticholinergiques en cas de troubles uréthro-prostatiques ;
  - ◆ constipation : elle doit être prévenue par les mesures hygiéno-diététiques classiques, et surveillée car elle peut aboutir à un syndrome sévère (pseudo-obstruction colique aiguë) ;
  - ◆ troubles de la déglutition pouvant entraîner une fausse route ;
  - ◆ troubles digestifs susceptibles de favoriser le reflux gastro-oesophagien, une anorexie, des nausées et des vomissements.

### ➤ Effets antiadrénergiques

Ils comprennent :

- ◆ la sédation ;
- ◆ l'hypotension orthostatique, classique avec de nombreux neuroleptiques, et qui peut conduire à des chutes et à des fractures, particulièrement chez les personnes âgées ; une posologie progressive permet d'en réduire notablement l'incidence ; on recommande aussi au patient de se lever lentement ;
- ◆ les palpitations ;
- ◆ la sialorrhée, fréquente avec la clozapine.

## c) Effets indésirables neuropsychiques

### ➤ Syndrome dépressif

Il peut s'agir d'un effet iatrogène direct, ou en lien avec les troubles extrapyramidaux, ou bien encore la révélation d'une dépression sous-jacente jusqu'alors masquée par la symptomatologie positive. Un traitement antidépresseur pourra être envisagé en phase de stabilisation ou de rémission.

### ➤ Anxiété

Elle peut s'instaurer de façon permanente ou intermittente, et être associée ou pas aux troubles extrapyramidaux (akathisie). Elle justifie le recours à un anxiolytique.

Contrairement aux neuroleptiques classiques, les antipsychotiques atypiques posséderaient un effet bénéfique sur l'anxiété et sur l'humeur.

### ➤ **Etat d'indifférence psychomotrice**

On observe un état de passivité avec asthénie, apathie, découragement et indifférence apparente. Le patient est trop « ralenti ». Il faut différentier cet effet iatrogène de la symptomatologie négative ou du syndrome dépressif surajouté.

### ➤ **Troubles cognitifs**

Les recommandations actuelles tendent à mieux intégrer ces troubles dans la prise en charge de la schizophrénie, car ils retentissent fortement sur la réinsertion socio-professionnelle. Des évaluations régulières permettent d'estimer l'évolution des capacités du patient et au besoin d'adapter le traitement. Les neuroleptiques de seconde génération semblent améliorer les fonctions cognitives.

## **d) Effets indésirables neuro-endocriniens**

### ➤ **Hyperprolactinémie**

L'excès de libération de prolactine peut engendrer chez la femme un syndrome galactorrhée-aménorrhée, et chez l'homme une gynécomastie, bien qu'interviennent également d'autres perturbations hormonales imputables aux neuroleptiques. Ces effets sont plus fréquemment décrits avec les benzamides ou encore la rispéridone.

### ➤ **Anomalie de la diurèse**

En stimulant la sécrétion d'hormone anti-diurétique, les neuroleptiques peuvent entraîner une hyponatrémie de dilution ainsi qu'une intoxication à l'eau, surtout chez les patients souffrant de polydipsie (besoin de boire exagéré, favorisé par les troubles psychotiques). Le traitement consiste à suspendre le médicament incriminé et à restreindre les apports hydriques. Cet effet indésirable rare reste à préciser.

### ➤ Effets secondaires sexuels

Les troubles de la sexualité, fréquents dans la population schizophrène, sont difficiles à imputer à la maladie ou à son traitement. On sait toutefois que les neuroleptiques jouent un rôle généralement négatif sur les rapports sexuels (diminution de la libido, impuissance, frigidité, troubles de l'éjaculation).

## e) Effets indésirables métaboliques

### ➤ Prise de poids

Elle touche une proportion importante de patients (20 à 30 %). Elle apparaît généralement en début de traitement, avec ensuite une stabilisation. De nombreux neuroleptiques favorisent sa survenue, mais parmi eux deux atypiques sont particulièrement incriminés : la clozapine et l'olanzapine. On ne doit surtout pas négliger cet effet indésirable car il constitue un facteur de mauvaise observance, affecte l'image corporelle et l'estime de soi, et entraîne des complications cardiovasculaires et métaboliques.

La prise de poids s'explique par trois mécanismes :

- l'augmentation des apports caloriques consécutive à celle de l'appétit, elle-même due à l'action sur les récepteurs histaminergiques et sérotoninergiques (voir mécanisme d'action) ;
- la réduction de l'activité physique provoquée par la sédation, elle-même induite par les neuroleptiques ;
- la diminution du métabolisme de base par perturbation de l'homéostasie pondérale.

Pour prévenir ou limiter la prise de poids, il faut évaluer les risques de prescription (notamment avec la clozapine et l'olanzapine), adapter le régime alimentaire et inciter à pratiquer une activité physique régulière.

### ➤ **Diabète**

L'effet diabétogène des neuroleptiques a été observé dès l'introduction des phénothiazines dans les années 50, mais il n'est devenu vraiment préoccupant qu'avec l'avènement de la clozapine puis de l'olanzapine. Ces deux molécules induisent une insulino-résistance associée à une insulinosécrétion. Leur prescription impose un bilan glucidique préalable et une surveillance régulière. Il en va de même pour tout neuroleptique chez un patient en surpoids.

Pour prévenir le développement d'un diabète, on recherche les antécédents personnels et familiaux, on dispense les conseils nutritionnels adaptés, on essaie de limiter le tabagisme et de promouvoir une activité physique.

Une intolérance au glucose ou un diabète contre-indiquent l'utilisation de la clozapine et de l'olanzapine.

### ➤ **Dyslipidémies**

Cet effet indésirable participe, comme les deux précédents, à la survenue de complications cardiovasculaires. Cette fois encore, le patient encours un risque élevé avec la clozapine et l'olanzapine, mais également avec les phénothiazines. On réalise un bilan lipidique lors de la mise en place du traitement, puis on effectue une surveillance à intervalles réguliers.

D'une façon générale, il faut évaluer les risques cardio-vasculaires dans leur globalité.

## **f) Effets indésirables cardiaques**

Les neuroleptiques provoquent un allongement de l'intervalle QT, ce qui génère un risque de torsade de pointe (à l'origine de vertiges et de syncopes). Cet effet secondaire grave peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite, dont le risque sous traitement est multiplié par 2,4. Avant toute prescription, on recherche les antécédents cardiaques personnels mais aussi familiaux. La présence d'un allongement de l'intervalle QT préexistant contre-indique l'utilisation de nombreux neuroleptiques et impose pour les autres une surveillance étroite. Il faut également se montrer attentif aux associations avec d'autres médicaments à risque cardiaque.

## **g) Syndrome malin**

Cet accident relativement rare (incidence moyenne de l'ordre de 1 %), constitue néanmoins, de par sa gravité, l'un des effets indésirables les plus redoutés du praticien.

Il peut survenir avec n'importe quelle molécule et à n'importe quelle posologie.

S'installant en 48 h, il se caractérise par une hyperthermie majeure avec déshydratation, et par une rigidité musculaire se traduisant par l'élévation parfois massive des créatines phosphokinases (CPK). Ce tableau se complète souvent de troubles neurovégétatifs (tachycardie avec polypnée et modifications tensionnelles, sueurs profuses) et de la conscience (hébétude, désorientation, confusion).

L'évolution peut être fatale en 5 à 10 jours par collapsus cardio-vasculaire, insuffisance rénale ou troubles du rythme. La mortalité s'élève à 20 % sans traitement et à 10 % avec.

La prise en charge du syndrome malin doit être la plus précoce possible. Elle consiste d'abord à interrompre le neuroleptique au moindre doute. Puis elle vise à diminuer la fièvre et à maintenir les fonctions vitales. Un traitement curatif peut s'envisager avec un agoniste dopaminergique (bromocriptine) ou avec le dantrolène (myorelaxant indiqué dans l'hyperthermie maligne).

La réintroduction d'un antipsychotique après un tel épisode pose un problème important, puisqu'on estime le taux de récurrence à 50 %. Afin de diminuer ce dernier, on peut opter pour la clozapine ou encore l'aripiprazole, pour lesquels on a constaté un risque moindre, et recourir à l'administration prophylactique de bromocriptine.

## **h) Autres effets indésirables**

### **➤ Effets indésirables hématologiques**

Ils se rencontrent avec les phénothiazines, mais surtout avec la clozapine, dont ils constituent la préoccupation majeure. Sous cet antipsychotique atypique, une agranulocytose survient dans 0,4 % des cas. La présence d'anticorps spécifiques laisse présager d'un mécanisme auto-immun. La gravité de cet effet indésirable interdit l'utilisation de la clozapine en première intention, et impose une surveillance rigoureuse avec notamment une numération formule sanguine hebdomadaire lors des dix-huit premières semaines de traitement.

Les neuroleptiques précités sont également associés à un risque de leucopénie, élevé cette fois, mais avec une sévérité bien moindre.

### ➤ Effets indésirables ophtalmologiques

L'administration prolongée de phénothiazines à posologie élevée peut entraîner différents troubles oculaires : rétinites pigmentaires, opacités cornéennes, cataractes. Au-delà de dix années de traitement par ces médicaments, un examen ophtalmologique est recommandé tous les deux ans. Les antipsychotiques atypiques sembleraient eux aussi favoriser l'opacification du cristallin.

### ➤ Effets indésirables hépatiques

L'action nocive sur le foie s'exprime par une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire même une cytolyse hépatique. 1 à 2 % des patients sous chlorpromazine (la molécule la plus souvent incriminée) développent un ictère dans les cinq premières semaines de traitement.

### ➤ Effets indésirables dermatologiques

De nombreux troubles cutanés peuvent survenir sous neuroleptiques, avec une prévalence totale d'environ 5 %. Les phénothiazines en particulier provoquent des photosensibilisations. On déconseillera donc les expositions solaires prolongées et on recommandera l'utilisation d'une crème d'indice élevé. La chlorpromazine est également responsable d'hyperpigmentations pourpre mauves au niveau des zones découvertes.

### ➤ Syndrome de sevrage

Les syndromes de sevrage s'observent surtout avec les neuroleptiques ou les correcteurs anticholinergiques. Dans la semaine suivant l'arrêt brutal de ces médicaments, le patient peut être sujet à des troubles digestifs, des sueurs, de l'insomnie, de l'irritabilité ou encore de l'anxiété.

## **i) Conclusion**

Les antipsychotiques ont démontré leur supériorité globale sur les neuroleptiques classiques en terme de tolérance. Ils ne sont cependant pas exempts d'effets indésirables, dont certains graves comme l'agranulocytose.

La rispéridone reste associée à des symptômes extrapyramidaux et neuro-endocriniens (hyperprolactinémie) d'intensité proportionnelle à la posologie employée. L'olanzapine et la clozapine entraînent des troubles métaboliques qui peuvent augmenter considérablement la mortalité.

Chaque molécule possède ainsi un profil particulier qui conditionne le choix du prescripteur.

La gestion des effets indésirables des neuroleptiques constitue l'un des piliers du traitement de la schizophrénie. Elle passe par :

- le choix du médicament le mieux adapté et la recherche de la posologie minimale efficace ;
- une information de qualité fournie au patient et à sa famille ;
- une prévention rigoureuse, avec bilan clinique et biologique régulier ;
- une prise en charge correcte de ces effets, et les conséquences à en tirer (adaptation posologique, adjonction d'autres thérapeutiques, changement de molécule...) ;
- une prise en charge globale de l'hygiène de vie du patient (régime alimentaire, bilan cardiovasculaire,...).

## **8. Contre-indications et mises en garde (31)**

La liste suivante, non exhaustive, recueille néanmoins les principales contre-indications et mises en garde des neuroleptiques.

### **a) Hypersensibilité**

Comme pour toute chimiothérapie, une hypersensibilité connue au principe actif ou à un excipient contre-indique l'administration des spécialités en contenant.

### **b) Risques de glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) ou de rétention urinaire par troubles uréthro-prostatiques**

Ils impliquent les neuroleptiques anticholinergiques : phénothiazines, dérivés du thioxanthène, dibenzo-oxazépines et dibenzo-diazépines. Pour l'olanzapine seul le GAFA constitue une contre-indication. Concernant la loxapine et la clozapine, leur usage reste possible, mais sous surveillance attentive.

### **c) Antécédents d'agranulocytose**

La toxicité hématologique de la clozapine interdit son utilisation en cas d'antécédents d'agranulocytose, de granulopénie ou d'insuffisance médullaire, mais également si le patient ne peut se soumettre aux analyses de sang régulières nécessaires à son suivi.

L'antécédent d'agranulocytose est également une contre-indication à l'usage de toutes les phénothiazines.

### **d) Dépression du système nerveux central**

Elle peut faire suite à l'absorption d'éthanol ou d'autres agents déprimeurs comme les opiacés. Quelle qu'en soit la cause, elle contre-indique l'emploi des neuroleptiques suivant : butyrophénones, dérivés du thioxanthène, clozapine et loxapine.

### **e) Phéochromocytome**

Il s'agit d'une tumeur bénigne ou maligne de la médullosurrénale provoquant des accès d'hypertension artérielle. Chez les patients touchés on ne doit pas prescrire de benzamides ou de dropéridol.

### **f) Tumeur prolactino-dépendante**

Cette contre-indication implique les benzamides, à l'exception du sultopride. Ces médicaments, en raison de leurs effets neuro-endocriniens, pourraient accélérer le phénomène de prolifération cancéreuse.

### **g) Troubles cardiaques**

Le risque de torsades de pointe induit par les neuroleptiques impose de s'assurer, lorsque la situation clinique le permet, de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute ;
- hypokaliémie ;
- allongement congénital de l'intervalle QT ;
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT.

Ces recommandations concernent pratiquement tous les antipsychotiques mais plus particulièrement le dropéridol et le sultopride.

## **h) Maladie de parkinson**

D'une façon générale, l'administration d'un neuroleptique à un parkinsonien revêt un caractère exceptionnel.

## **i) Grossesse et allaitement**

La tératogénicité des neuroleptiques peut s'exprimer chez le nouveau-né par des effets atropiniques (majorés en cas d'association aux correcteurs anticholinergiques), des symptômes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) ou encore une sédation. L'utilisation chez la femme enceinte reste souvent possible, sous couvert d'une surveillance adaptée. En revanche l'administration des molécules suivantes doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu la justifie : zuclopenthixol, flupentixol, pipampérone, dropéridol, penfluridol, sultopride, loxapine, olanzapine, aripiprazole, rispéridone.

Parmi les antipsychotiques atypiques de première intention, seul l'amisulpride peut donc être poursuivi lors de la grossesse.

En raison du passage dans le lait maternel, l'allaitement sous neuroleptique est contre-indiqué avec le dropéridol, l'amisulpride, la clozapine et la rispéridone, et déconseillé avec tous les autres.

## **9. Interactions médicamenteuses (4, 31)**

### **a) Lévodopa et agonistes dopaminergiques**

Ces médicaments exercent une action antagoniste à celle des neuroleptiques et peuvent provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. Le niveau d'interaction varie selon les spécialités entre contre-indication et association déconseillée, excepté pour l'olanzapine et l'aripiprazole.

### **b) Médicaments torsadogènes**

L'association d'un médicament torsadogène avec un neuroleptique présentant la même particularité est déconseillée, sauf pour le sultopride, où elle est contre-indiquée. Le prescripteur doit également tenir compte des facteurs favorisants : bradycardie, hypokaliémie, intervalle QT long préexistant.

### **c) Ethanol**

La consommation d'éthanol, déconseillée chez le patient schizophrène, l'est aussi en association avec tous les psychotropes. Elle constitue une entrave à l'efficacité du traitement et un facteur favorisant les rechutes. Elle peut rendre en outre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### **d) Lithium**

Cette association déconseillée concerne la chlorpromazine et la fluphénazine à doses élevées ainsi que l'halopéridol à toute posologie. Elle fait encourir au patient un syndrome confusionnel, une hypertonie, une hyperréflexivité et une augmentation de la lithiémie.

### **e) Dépresseurs de la moelle osseuse**

L'association de ces médicaments avec la clozapine augmente le risque de survenue d'une agranulocytose ainsi que sa sévérité. Il s'agit de la carbamazépine, du chloramphénicol, des sulfonamides, des analgésiques pyrazolés, de la pénicillamine, des agents cytotoxiques et des antipsychotiques retard.

## **C Autres psychotropes indiqués dans la schizophrénie**

### **1. Antidépresseurs et thymorégulateurs (18, 37)**

Les troubles de l'humeur, fréquents parmi les patients schizophrènes, sont associés à un mauvais pronostic et à un risque élevé de rechute et de suicide. En phase aiguë, les antidépresseurs s'avèrent inefficaces et pourraient même aggraver la symptomatologie positive. En revanche ils montrent un intérêt certain dans les dépressions post-psychotiques et permettent de prévenir les rechutes chez le sujet déprimé. Leur prescription obéit aux règles classiques des traitements antidépressifs, en terme de durée et de posologie. Le choix de la spécialité peut se porter sur un imipraminique mais également sur un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine qui semble posséder de surcroît une action bénéfique sur les manifestations négatives de la maladie.

Quant aux thymorégulateurs, leur utilisation se justifie dans les schizophrénies à composante affective, ou lorsque le patient présente des signes d'excitation, d'irritabilité ou d'agressivité.

### **2. Anxiolytiques (18, 30)**

L'administration de benzodiazépines est recommandée lors des épisodes aigus ou des phases prodromiques de rechute pour traiter certains symptômes : anxiété, agitation, catatonie. On les associe aux neuroleptiques jusqu'à ce que ceux-ci exercent toute leur action.

Le recours aux anxiolytiques se justifie également en cas d'anxiété iatrogène (effet indésirable neurovégétatif).

Le prescripteur prendra garde à la survenue éventuelle d'effets paradoxaux ou au développement d'une pharmacodépendance.

## **V. Sismothérapie (4, 5, 38)**

### **1. Définition**

On l'appelle encore électroconvulsivothérapie (ECT).

Cette méthode thérapeutique remonte aux années 40. Elle consiste en l'administration d'une stimulation cérébrale électrique microvoltée dans le but de déclencher une crise convulsive généralisée. Cette crise va entraîner des modifications des systèmes de neurotransmission cérébrale, à l'origine des effets bénéfiques.

### **2. Indications**

L'utilisation de la sismothérapie doit reposer sur une évaluation médicale approfondie, prenant en compte le diagnostic, la nature et la sévérité de la symptomatologie, les traitements antérieurs, l'appréciation des risques et bénéfices et les préférences du patient. Concernant les schizophrénies, elle est recommandée dans :

- les phases aiguës,
- les formes sévères rebelles aux chimiothérapies,
- la catatonie,
- les épisodes de dépression sévère avec risque suicidaire.

Il existe également des indications non schizophréniques :

- mélancolie sévère,
- troubles bipolaires,
- syndrome malin des neuroleptiques (thérapeutique ultime).

### **3. Application**

La sismothérapie ne jouit généralement pas d'une bonne réputation, et ceci même auprès de certains praticiens. Pourtant aujourd'hui les conditions de sécurité et de surveillance la rendent particulièrement sûre et bien tolérée. Ce traitement est réalisé au sein d'un établissement psychiatrique.

Afin de détecter une éventuelle contre-indication, le prescripteur procède auparavant à un examen clinique du patient (incluant un entretien avec celui-ci et sa famille, ainsi qu'un bilan physique, biologique et imagerie) qui constitue l'étape dite présismothérapique.

L'anesthésie générale est systématique pour prévenir tout risque de fracture. Les cures comportent en général 10 à 30 séances, réparties à raison de 2 à 3 par semaine.

### **4. Effets indésirables**

Il s'agit essentiellement de troubles de la mémoire, parfois spectaculaires mais toujours réversibles.

### **5. Contre-indications**

Ce sont celles de l'anesthésie et des crises convulsives. Par ailleurs, l'hypertension intracrânienne constitue une contre-indication absolue.

## **VI. Traitements psychosociaux**

### **1. Introduction (39)**

Les traitements psychosociaux utilisés dans la schizophrénie prennent des formes très variées en fonction du patient, de l'équipe médicale et du but recherché, qui va de l'instauration de l'alliance thérapeutique au suivi du parcours professionnel.

Des études ont montré que le choix de la thérapie importait moins que la qualité du contact avec le thérapeute. Il est donc primordial de tenir compte des motivations et des préférences du patient comme par exemple celle de consulter un homme plutôt qu'une femme (ou le contraire).

### **2. Thérapie comportementale et cognitive (TCC) (5, 39)**

Cette pratique des plus courantes se base sur le principe que les croyances erronées du schizophrène et les comportements inadaptés qui en découlent sont sensibles à un raisonnement structuré. De nouveaux apprentissages permettent ensuite de rétablir des schémas de pensée et des attitudes plus appropriés. La TCC intègre également aujourd'hui l'opinion que le patient se fait de lui-même et de son environnement. Son efficacité a été démontrée sur les symptômes positifs à brève échéance et sur les symptômes négatifs à plus long terme ; elle diminue ainsi le risque de rechute et favorise la réadaptation sociale.

### **3. Psychothérapie (19, 39)**

La psychothérapie regroupe un ensemble de techniques qui consistent à explorer et analyser le vécu du patient ainsi que les émotions et sentiments qu'il a fait naître. Elle va permettre :

- de restaurer un imaginaire non délirant ;
- d'atténuer les conflits internes et de favoriser le retour sur soi afin de mieux comprendre ses difficultés psychiques ;
- de mieux gérer certains symptômes spécifiques : anxiété, angoisse, phobies, insomnie, stress, dépression ;
- de gagner une plus grande autonomie, prendre des décisions rationnelles et réfléchir à propos de sa vie.

La psychothérapie est dispensée par un professionnel formé à l'écoute : le psychothérapeute.

### **4. Psychoéducation (5, 11)**

Elle apporte au patient et à sa famille une information claire et précise sur les schizophrénies et leurs traitements, dans le but de consolider l'alliance thérapeutique, améliorer la compréhension et la gestion des troubles et aider à prévenir les rechutes. Les stratégies psychoéducatives peuvent être cognitives et comportementales, ou psychologiques. Leur efficacité globale a été démontrée et se traduit par :

- une meilleure adhésion au traitement ;
- une diminution du taux de rechute et de réhospitalisation ;
- un fonctionnement social et une qualité de vie améliorés.

L'intérêt de la psychoéducation est renforcé par son faible coût et sa facilité d'utilisation.

## **5. Réhabilitation cognitive (5)**

Elle est constituée par la thérapie d'adaptation cognitive et la thérapie de remédiation cognitive.

La première consiste à modifier l'environnement du patient afin de lui faire contourner ses déficits.

Dans la seconde des exercices répétés visent directement à traiter les troubles. L'amélioration de la mémoire de travail, de l'attention et des fonctions exécutives a été confirmée par la mise en évidence de modifications de l'activité cérébrale.

## **6. Sociothérapie (11, 19, 39)**

Elle apporte un soutien important au patient pour retrouver une place dans la société. Elle comprend notamment :

- des activités occupationnelles et thérapeutiques ;
- des entraînements aux aptitudes sociales ;
- des programmes de réadaptation et de réinsertion.

Le contenu des ces différentes méthodes va de l'enseignement de tâches quotidiennes simples (emprunter les transports en commun, conserver une bonne hygiène, aborder une personne inconnue) à l'apprentissage d'une profession. La sociothérapie permet au patient de mener une vie active et de s'intégrer dans un réseau de relations personnelles et professionnelles.

## **7. Rôle de la famille (4, 5, 11, 15, 23)**

La famille et les amis peuvent jouer un rôle fondamental dans la prise en charge du patient schizophrène. Ils s'y prêtent généralement, bien que cela représente un investissement considérable de leur part, avec le risque d'éclatement du groupe.

Sans soutien extérieur, ils se retrouvent souvent désemparés face à leur proche en souffrance. Les manifestations de la maladie entraînent parmi eux des niveaux élevés d'émotion exprimée, ce qui aggrave encore davantage les comportements du patient.

Il ne faut porter aucun regard stigmatisant sur la famille mais au contraire s'efforcer de réduire sa culpabilité et son isolement afin d'établir une collaboration de qualité entre elle et les équipes médicales et sociales.

Les interventions familiales se conçoivent de manière multimodale, en intégrant l'environnement global du patient et en impliquant le plus de membres possible. Elles doivent permettre de réduire les tensions émotionnelles, d'améliorer les communications et de former à la prise en charge et aux compétences sociales. La famille peut notamment devenir un rempart privilégié contre les rechutes. Pour cela il faut lui apprendre à en repérer les signes précoces, les circonstances de survenue et à réagir au plus vite.

Parmi les nombreuses thérapies destinées aux familles, la psychoéducation fait figure de référence.

## **8. Abord corporel thérapeutique (19)**

Il s'agit d'un ensemble de méthodes destinées à réduire l'angoisse survenant dans certaines situations et à améliorer la relation du patient avec son environnement spatial.

Les techniques sensorielles stimulent les cinq sens de manière indifférenciée ou de façon spécifique. Les techniques gestuelles et sensorimotrices se basent sur des exercices de posture et de respiration. Les techniques expressives font appel au mime, au théâtre, à la danse pour développer l'expression, le ressenti et l'adaptation des émotions.

Les modalités de cette thérapie sont définies par les résultats de l'examen psychomoteur standardisé.

## **VII. Structures de soins**

### **1. Secteur psychiatrique (40, 41)**

Il correspond à une zone géographique d'environ 70000 habitants, découpée administrativement. Il comprend un service hospitalier ainsi que différentes institutions extra-hospitalières. Un patient peut fréquenter plusieurs structures en parallèle. Les équipes soignantes doivent travailler de façon coordonnée afin de proposer des thérapeutiques et des activités complémentaires.

Cette organisation de la psychiatrie française permet la continuité du soin entre les structures hospitalières et ambulatoires. Elle demeure un atout majeur de notre système de santé, bien qu'on lui reproche quelquefois de surprotéger le malade.

### **2. L'hôpital (4, 5, 19, 40)**

L'évolution des traitements et le développement de la politique de secteur a permis de diminuer le recours aux hospitalisations et la durée des séjours (qui varie aujourd'hui de quelques jours à quelques mois). La prise en charge ambulatoire doit être préférée chaque fois qu'elle est envisageable. Cependant l'hôpital reste le plus souvent indispensable en phase aiguë ou pour les formes chroniques. Il faut considérer l'hospitalisation comme une rupture provisoire avec le monde extérieur, un moyen de prendre sur la maladie le recul nécessaire pour pouvoir de nouveau se tourner vers les autres et vers soi-même.

Il existe différentes modalités de placement en centre hospitalier :

- avec le consentement éclairé du patient : il s'agit de l'hospitalisation libre, qui regroupe la majorité des cas ;
- en dépit du refus du patient : l'hospitalisation se déroule alors sous contrainte, à la demande d'un tiers ou d'office.

### **3. Dispositif extra-hospitalier et suivi ambulatoire**

Ce dispositif assure le suivi psychologique du patient et le soutien dans sa réinsertion socio-professionnelle. Il comprend des structures de soin et d'hébergement.

Au coeur du secteur, le centre médico-psychologique (CMP), ouvert à tous, regroupe médecins, infirmiers, psychologues et assistants sociaux. L'équipe soignante peut également effectuer des visites à domicile.

L'hôpital de jour se situe soit au sein du centre hospitalier, soit en dehors (par exemple dans un CMP). Les patients peuvent y passer toute la journée ou s'y rendre uniquement pour une consultation.

Les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP) proposent diverses activités intérieures et extérieures (sorties culturelles, sportives,...) dans le but de développer l'autonomie du patient et de l'aider à gérer sa vie quotidienne.

Les centres d'aide par le travail (CAT) accueillent les travailleurs handicapés reconnus par la COTOREP (commission technique de reclassement et d'orientation professionnelle). Ils offrent des emplois diversifiés dans un environnement protégé.

Les structures d'hébergement assurent une prise en charge temporaire permettant une transition entre l'hôpital et le retour à domicile. Elles comprennent notamment :

- les appartements thérapeutiques : loués par les centres hospitaliers, ils peuvent être individuels ou collectifs ;
- les appartements associatifs : gérés par une association ;
- les placements familiaux : les familles d'accueil doivent être agréées et encadrées par l'établissement hospitalier ;
- les foyers de post-cure : ils intègrent une équipe médicale multidisciplinaire.

Il faut enfin évoquer les internats thérapeutiques, qui permettent la poursuite des études à de jeunes patients en voie de désocialisation, et dans lesquels interviennent à la fois des équipes médico-sociales et psycho-pédagogiques.

Troisième partie :  
Conseil officinal

## ***I. Particularités du patient schizophrène***

Les patients souffrant de troubles psychotiques éprouvent de nombreuses difficultés dans leur vie quotidienne. Leur rythme nyctéméral, souvent instable, peut différer considérablement des standards établis. Ils peuvent ainsi prendre leur petit-déjeuner à 15 heures et leur déjeuner une heure plus tard.

Le schizophrène perçoit souvent le médicament à sa façon ; et l'idée qu'il en a l'influence beaucoup. Il peut s'agir du nom d'une spécialité, associé phonétiquement à un effet particulier, d'une ritualisation, ou encore d'une représentation du mode d'action tel que le « drainage de l'organisme ».

On note de plus une sensibilité importante au changement des habitudes, chaque détail pouvant devenir pour lui source d'anxiété.

Pour autant, il convient de se comporter aussi naturellement que possible avec un patient schizophrène, sensible au regard d'autrui dans cet espace ouvert qu'est l'officine. Il faut cependant veiller à s'exprimer clairement, avec un débit modéré, afin de faciliter sa compréhension.

## ***II. Participer à l'alliance thérapeutique***

Cette participation consiste, pour le pharmacien d'officine, à favoriser l'observance, dont on connaît l'irrégularité parmi la population schizophrène. Pour cela, il faut expliquer avec simplicité, mais logique, l'ensemble du traitement. Il faut insister sur les horaires, et au besoin élaborer un plan de prise avec le patient. Ce dernier doit apprendre à reconnaître ses médicaments et à les préparer. L'usage d'un pilulier est recommandé. Le modèle journalier diminue le risque de mélange que présente le modèle hebdomadaire.

Il ne faut sous aucun prétexte interrompre ou diminuer son traitement de son propre chef. En cas de doute sur la nécessité de sa poursuite, il faut en premier lieu en faire part à son médecin traitant. Il en va de même lors de la survenue d'effets secondaires gênants. Le pharmacien peut suivre, grâce à l'ordonnancier, la continuité de traitement de ses patients réguliers. La création du dossier pharmaceutique permet d'étendre ce suivi à tous.

### ***III. Lecture de l'ordonnance***

L'ordonnance doit être analysée de manière classique, avec vérification des posologies, recherche des contre-indications et des interactions médicamenteuses, prise en compte des effets indésirables,...

On portera une attention particulière sur les horaires de prise. Les médicaments psychostimulants comme l'aripiprazole ou les correcteurs anticholinergiques doivent être administrés de préférence le matin ou le midi. En raison du risque d'hyperphagie, la prise de mirtazapine (NORSET\*) s'effectue volontiers au coucher. On rappelle aussi qu'il faut éviter les hypnotiques et les anxiolytiques dans la journée.

### ***IV. Substitution générique***

D'une manière générale, toute modification du traitement peut perturber le patient schizophrène. Il faut donc se montrer vigilant et s'assurer de sa bonne compréhension. La substitution ne doit pas constituer un facteur supplémentaire de non observance. Il est préférable de s'en abstenir lorsqu'on la juge risquée, particulièrement auprès des personnes âgées.

## **V. Effets indésirables et conseil**

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la gestion de ces effets qui compromettent la bonne observance du traitement. Pour cela il doit les connaître et apprendre à les repérer.

On recommande au patient de faire part de ses troubles sans hésitation, et on lui indique qu'ils ne sauraient justifier un arrêt ou une diminution des prises sans avis médical. Seul le médecin traitant pourra en effet adapter la prise en charge.

### **Conseils à prodiguer au patient :**

**En cas de fièvre :** toute hyperthermie importante et inexplicquée sous neuroleptique doit faire craindre un éventuel syndrome malin : il faut alors consulter sans attendre.

**En cas de sécheresse buccale :** on recommande de boire régulièrement, de mâcher des chewing-gums sans sucre, de surveiller l'état des dents (risque de caries). Lors de la délivrance de l'anétholtrithione (SULFARLEM\*), on précise que l'effet bénéfique nécessite plusieurs jours et on prévient du changement de coloration de l'urine, qui devient plus foncée.

**En cas de vertiges et d'étourdissements :** on recommande de se lever doucement, par étapes, et de faire vérifier sa pression artérielle.

**Délivrance d'une phénothiazine :** on prévient du risque de photosensibilisation : éviter les expositions solaires prolongées, appliquer un écran d'indice élevé.

**Troubles visuels et altération de la vigilance :** on recommande la prudence lors de la conduite de véhicules ou de machines. Le médecin doit juger si celle-ci est compatible avec l'état du patient.

**Benzodiazépines :** on respecte les restrictions de cette classe thérapeutique (prescription limitée à 12 semaines) et on prend garde à une éventuelle dépendance.

**Hygiène de vie :** Des recommandations simples méritent d'être dispensées en la matière, en ayant toutefois conscience qu'elles auront peu d'impacts sur de nombreux schizophrènes, qui nécessiteront une prise en charge globale de leur mode de vie.

Le point essentiel est certainement l'observance d'un rythme de vie sain avec respect des horaires de lever et de coucher (associés à une durée suffisante de sommeil) et de prises des repas.

Les conseils diététiques comprennent les règles classiques d'une alimentation équilibrée. On insistera, dans l'optique de prévenir la survenue d'une constipation, sur la consommation de fruits crus et de légumes verts, ainsi que sur le respect d'une ration hydrique suffisante.

On sensibilise aux dangers de la consommation d'éthanol, multiples (aggravation de la symptomatologie positive, interaction médicamenteuse avec les psychotropes, altération de la vigilance,...) et à celle des autres drogues.

On incite également à la pratique d'une activité physique régulière, même modérée.

## ***VI. Conclusion***

Le pharmacien d'officine constitue un maillon essentiel entre la prescription et l'administration des médicaments. Il participe ainsi pleinement à la prise en charge du patient schizophrène.

# Bibliographie

1. COTTEREAU M. J. Soins infirmiers aux personnes atteintes de troubles psychiatriques. Paris : Masson, 2003, 152 p. (Nouveaux cahiers de l'infirmière, 14)
2. POROT A., SUTTER J. Psychoses. In : POROT A. Manuel alphabétique de psychiatrie clinique et thérapeutique. 7<sup>ème</sup> éd. Paris : Presses universitaires de France, 1996, p. 568
3. CARBONNEL P.-A., ROBERT Ph., PRINGUEY D. Syndromes schizophréniques. La revue du praticien, 2000, 50, p. 223-227
4. GOURION D., GUT-FAYAND A. Les troubles schizophréniques. Paris : Ellipses, 2004, 160 p. (Vivre et comprendre)
5. SAOUD M., D'AMATO T. La schizophrénie de l'adulte, Des causes aux traitements. Paris : Masson, 2006, 223 p. (Les âges de la vie)
6. BOUGEROL T., HUBER J.-P., LIAUZU J.-P. et al. Schizophrénie. Manuel alphabétique de psychiatrie clinique et thérapeutique. 7<sup>ème</sup> éd. Paris : Presses universitaires de France, 1996, p. 619-630
7. ARA F., BAZIN F., BOLDUC J. Types de schizophrénie. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.geocities.com/bazaraduc/Types\\_de\\_schizo.html](http://www.geocities.com/bazaraduc/Types_de_schizo.html). (page consultée le 08/09/06)

8. GWENOLE L. X<sup>ème</sup> congrès international de psychogériatrie. [en ligne]. Disponible sur <http://www.caducee.net/Congres/psy-limoges/psychogeriatrie-apathie.asp>. (page consultée le 08/06/07).
9. EY H., BERNARD P., BRISSET CH. Manuel de psychiatrie. 6<sup>ème</sup> éd. Paris : Masson, 1989, 1166 p.
10. JOYAL C. C. Schizophrénie et violence : mise à jour des connaissances et spécification des motifs et circonstances associés. Forensic numéro spécial, 2005, p. 5-9
11. FERRERI M. M., LIMOSIN F. Mise au point sur la sexualité des schizophrènes. Synapse, 2005, 214, p. 27-35
12. AMETEPE L. Lien entre usage de cannabis et schizophrénie. Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale, 2003, tome VII, 70, p. 25-33
13. American Psychiatric Association. Mini DSM IV. Critères diagnostiques (Washington DC, 1994). Traduction française par J.-D Guelfi et al. Paris : Masson, 1996, 384 p.
14. LANCON C. Schizophrénie et maladie maniaco-dépressive : données actuelles sur l'hypothèse unitaire. L'encéphale, 2006, 32, 4, p. 894-897
15. Conférence de consensus. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. L'information psychiatrique, 2003, 79, p. 605-610

16. VIDAILHET P. Pertinence des outils cognitifs pour le diagnostic précoce de schizophrénie. *L'encéphale*, 2006, 32, 4, p. 889-892
17. BAYLE F.J., CHAUCHOT F., MAUREL M. , et al. Enquête sur l'annonce de schizophrénie en France. *L'encéphale*, 1999, XXV, p. 603-611
18. VANELLE J.-M. Traitement chimiothérapique des schizophrénies. *Encycl. Méd. Chir., Psychiatrie*. 37-295-A-10, 2000, 11 p.
19. MACHER J.-P., DUVAL F., HODE Y. et al. Prise en charge des schizophrènes en hospitalisation. *Synapse*, 2005, 214, p. 41-53
20. THOMAS P. La prise en charge de l'agitation dans les épisodes psychotiques aigus de la schizophrénie. *L'encéphale*, 2006, 32, 2, p. 12-13
21. DELAUNAY V. Les schizophrénies résistantes : définitions et conduites à tenir. *L'encéphale*, 2006, 32, 4, p. 925-926
22. GOUREVITCH R. Comment améliorer l'observance chez le patient souffrant de schizophrénie ? *L'encéphale*, 2006, 32, 4, p. 929-930
23. GELDER M., MAYOU R., COWEN P. *Traité de psychiatrie*. Paris : Flammarion, 2005, 998 p. (Médecines-Sciences)
24. AZORIN J.-M. Evolution de la notion de rémission dans la schizophrénie. *L'encéphale*, 2005, 32, 2, p. 7-10
25. GORWOOD P. Les critères de rémission dans la schizophrénie. *L'encéphale*, 2005, 31, 2, p. 18-20

26. LEGUAY D. La vie quotidienne du patient schizophrène en « rémission ». L'encéphale, 2005, 31, 2, p. 24-28
27. FRANCK N., THIBAUT B. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. Encycl. Méd. Chirur., Psychiatrie. 2005, 37-860-B-10, 12 p.
28. BORAUD J.-M. Histoire de la psychiatrie. [en ligne]. In : Centre hospitalier Charcot. Disponible sur : <http://www.ch-charcot56.fr/histoire/histpsy/8tendances.htm>. (page consultée le 05/07/2007)
29. BOURIN M. Pharmacologie des antipsychotiques. L'encéphale, 2006, 32, 2, p. 8-9
30. FRANCK N., THIBAUT B. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. Encycl. Méd. Chir. 2, 2005, 37-860-B-15, 27 p.
31. Dictionnaire Vidal. Paris, 2007
32. CANCEIL O. Efficacité et tolérance des antipsychotiques : quelles problématiques actuelles ? L'encéphale, 2006, 32, 4, p. 927-928
33. RICHARD D., AZARIAS P. Quelle est la prise en charge ? Le moniteur des pharmacies, 2005, 133, p. 11-13
34. LLORCA P.-M. Mieux connaître la schizophrénie. Paris : John Libbey Eurotext, 2006, 60 p. (Dialogue Médecin-Malade)
35. VERDOUX S. La prescription au quotidien : entre références et réalité. L'encéphale, 2006, 32, 2, p. 10-11

36. SEGONDS M., ABOUT L., FABRE C. Neuroleptiques: mieux connaître leurs effets indésirables. *Actualités pharmaceutiques*, 2001, 393, p. 16-20
37. LANCON C. Traitements des troubles de l'humeur dans les schizophrénies. *Neuro-psy*, 2000, 15, 1, p. 47-52
38. ASRI F., EL MESSAOUDI M., BATTAS O. Electroconvulsivothérapie : étude rétrospective de 1984-1998. *Nervure*, 2002, 15, 9, p. 36-40
39. ELGIE R., VAN AMERONGEN A.-P., BYRNE P. et al. Un nouveau regard sur l'avenir. Paris : Ciel et terre, 2005, 126 p.
40. GERARD A., BAUMANN F. *Le Vidal de la santé psy*. Paris, 2004, 556 p.
41. LEGUAY D. Les pratiques françaises de réadaptation psychosociale. *L'information psychiatrique*, 2001, 77, 3, p. 285-292

# Tables des matières

<b>Première partie : les schizophrénies.....</b>	<b>9</b>
<b>I. Les maladies mentales (1, 2) .....</b>	<b>10</b>
<b>II. Les schizophrénies .....</b>	<b>11</b>
1. Définition (3, 4) .....	11
2. Épidémiologie (4, 5) .....	12
<b>III. Historique (4, 6) .....</b>	<b>13</b>
<b>IV. Une maladie de la pensée .....</b>	<b>15</b>
1. Les troubles cognitifs (4) .....	15
2. Conséquences de ces troubles (4) .....	16
<b>V. Séméiologie et classification.....</b>	<b>18</b>
1. Symptômes positifs et négatifs (4) .....	18
a) Symptomatologie positive (4, 7).....	18
b) Symptomatologie négative (4, 8).....	21
2. Classifications cliniques .....	23
a) Approche clinique catégorielle (5).....	23
b) Approche clinique dimensionnelle (5).....	26
3. Manifestations annexes.....	27
a) Violence et suicide (4, 10).....	27
b) Image de soi et sexualité (4, 11).....	28
c) Conduites toxicomaniaques (4, 12).....	29
<b>VI. Etiologies (4, 5).....</b>	<b>30</b>
1. Héritéité (4, 5).....	30
2. Neuropathologie (4, 5).....	31
a) Origine neuro-développementale .....	31
b) Mécanisme biochimique .....	32
3. Les facteurs environnementaux (4, 5) .....	33
a) Les facteurs biologiques.....	33
b) Les facteurs psychosociaux.....	33
<b>VII. Entrée dans la maladie (4).....</b>	<b>34</b>

## Deuxième partie : Prise en charge du patient schizophrène.....35

<b>I. Diagnostic .....</b>	<b>36</b>
1. Un diagnostic difficile (4).....	36
2. Critères diagnostiques (5).....	37
3. Diagnostic différentiel (4, 5).....	39
a) Le spectre de la schizophrénie (4, 5, 14, 15).....	39
b) Autres pathologies à différencier (3).....	40
4. Diagnostic précoce (4, 16).....	41
5. Annonce du diagnostic (17).....	42
<b>II. Modalités de la prise en charge .....</b>	<b>43</b>
1. Introduction (4, 5, 18, 19).....	43
2. L'alliance thérapeutique (4).....	44
3. Une prise en charge au long cours (4).....	45
4. Objectifs thérapeutiques (4).....	45
5. La situation d'urgence (4, 19, 20).....	46
6. Le premier épisode (5).....	47
a) Bilan préthérapeutique (5).....	47
b) Chimiothérapie (4, 5, 18).....	48
c) Traitement psychosocial (5).....	48
7. Le traitement d'entretien (4, 5).....	49
8. La schizophrénie résistante (5, 21).....	49
9. Observance (22).....	50
<b>III. Evolution et pronostic.....</b>	<b>51</b>
1. Introduction (4, 23, 24).....	51
2. La rechute (4).....	52
3. Les formes chroniques (3, 4, 23).....	52
4. Les formes épisodiques (4).....	52
5. La rémission (4, 25, 26).....	53
<b>IV. Chimiothérapie.....</b>	<b>54</b>
A Les psychotropes.....	54
B Les neuroleptiques.....	55
1. Introduction (27).....	55
2. Historique (4, 9, 18, 27).....	56
a) Traitements antérieurs.....	56
b) L'ère des neuroleptiques.....	56
c) Antipsychotiques (5, 27, 28).....	57
d) Influence sur la maladie (18).....	58

3.	Mécanismes d'action (27, 29).....	59
a)	Système dopaminergique.....	59
b)	Système sérotoninergique.....	59
c)	Système cholinergique.....	60
d)	Système histaminergique.....	60
e)	Système noradrénergique.....	60
f)	Conclusion.....	60
4.	Effets thérapeutiques (18, 27, 30).....	61
5.	Classification des neuroleptiques.....	62
a)	Classification chimique (27, 31).....	62
b)	Classifications cliniques (27).....	68
c)	Neuroleptiques ayant des indications psychiatriques disponibles en France (31).....	72
6.	Stratégie thérapeutique.....	76
a)	Généralités (30, 32, 33, 34).....	76
b)	La situation d'urgence (33).....	76
c)	Le premier épisode (5, 30, 32, 33, 35).....	77
d)	La phase d'entretien (5, 30, 33).....	78
e)	Surveillance du traitement (30).....	79
f)	Schizophrénie résistante (5, 21, 33).....	79
7.	Effets indésirables (30, 36).....	80
a)	Effets indésirables neurologiques.....	80
b)	Effets indésirables neurovégétatifs.....	83
c)	Effets indésirables neuropsychiques.....	84
d)	Effets indésirables neuro-endocriniens.....	85
e)	Effets indésirables métaboliques.....	86
f)	Effets indésirables cardiaques.....	87
g)	Syndrome malin.....	88
h)	Autres effets indésirables.....	88
i)	Conclusion.....	90
8.	Contre-indications et mises en garde (31).....	91
a)	Hypersensibilité.....	91
b)	Risques de glaucome aigu par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire par troubles uréthro-prostatiques.....	91
c)	Antécédents d'agranulocytose.....	91
d)	Dépression du système nerveux central.....	91
e)	Phéochromocytome.....	92
f)	Tumeur prolactino-dépendante.....	92
g)	Troubles cardiaques.....	92
h)	Maladie de parkinson.....	93
i)	Grossesse et allaitement.....	93
9.	Interactions médicamenteuses (4, 31).....	94
a)	Lévodopa et agonistes dopaminergiques.....	94
b)	Médicaments torsadogènes.....	94
c)	Ethanol.....	94
d)	Lithium.....	94
e)	Dépresseurs de la moelle osseuse.....	95
C	Autres psychotropes indiqués dans la schizophrénie.....	96
1.	Antidépresseurs et thymorégulateurs (18, 37).....	96
2.	Anxiolytiques (18, 30).....	96

<b>V. Sismothérapie (4, 5, 38) .....</b>	<b>97</b>
1. Définition .....	97
2. Indications.....	97
3. Application.....	98
4. Effets indésirables.....	98
5. Contre-indications.....	98
<b>VI. Traitements psychosociaux .....</b>	<b>99</b>
1. Introduction (39).....	99
2. Thérapie comportementale et cognitive (TCC) (5, 39) .....	99
3. Psychothérapie (19, 39) .....	100
4. Psychoéducation (5, 11).....	100
5. Réhabilitation cognitive (5) .....	101
6. Sociothérapie (11, 19, 39).....	101
7. Rôle de la famille (4, 5, 11, 15, 23) .....	102
8. Abord corporel thérapeutique (19) .....	102
<b>VII. Structures de soins.....</b>	<b>103</b>
1. Secteur psychiatrique (40, 41) .....	103
2. L'hôpital (4, 5, 19, 40).....	103
3. Dispositif extra-hospitalier et suivi ambulatoire.....	104

## **Troisième partie : Conseil officinal.....105**

<b>I. Particularités du patient schizophrène.....</b>	<b>106</b>
<b>II. Participer à l'alliance thérapeutique .....</b>	<b>106</b>
<b>III. Lecture de l'ordonnance .....</b>	<b>107</b>
<b>IV. Substitution générique .....</b>	<b>107</b>
<b>V. Effets indésirables et conseil .....</b>	<b>108</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NON A IMPRIMER N° 3362

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu,** le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Les schizophrénies constituent une pathologie psychiatrique complexe, aux visages multiples. Universelles dans l'espèce humaine, elles atteignent des adultes jeunes, dont elles perturbent profondément la personnalité et l'aptitude à vivre en société. Leur fréquence, relativement importante, leur sévérité et l'ampleur des moyens mis en œuvre pour les traiter en font un problème majeur de santé publique.

La prise en charge, multidisciplinaire, s'envisage à long terme et aborde chaque patient dans son intégralité. Elle est entravée par la difficulté du diagnostic, qui intervient souvent plusieurs années après le début des troubles. Toutefois les progrès thérapeutiques accomplis depuis plus d'un demi-siècle ont progressivement amélioré le pronostic, et permettent de plus en plus la rémission partielle voire complète de la maladie.

Une chimiothérapie de qualité demeure indispensable. L'utilisation optimale des neuroleptiques, principaux psychotropes employés, nécessite un suivi rigoureux avec notamment une gestion correcte des effets indésirables. Des mesures psycho-sociales doivent impérativement être associées et éventuellement des séances de sismothérapie.

Le pharmacien d'officine participe, par ses conseils et sa vigilance, à la prise en charge du patient schizophrène.

---

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie**

---

MOTS-CLES : schizophrénie / psychose / antipsychotiques / neuroleptiques / sismothérapie / traitements psychosociaux

---

Faculté de Pharmacie  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX