

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2013

par

Bertrand QUENET

Né le 2 novembre 1982, à Decize

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUDPrésident

Mme le Docteur Laurence SCHADLER, Pharmacien Juge

M. le Docteur Francis COMBY, Maître de Conférences Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2013

par

Bertrand QUENET

Né le 2 novembre 1982, à Decize

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUDPrésident

Mme le Docteur Laurence SCHADLER, Pharmacien Juge

M. le Docteur Francis COMBY, Maître de Conférences Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE:

LILANI Younes	PHARMACOTECHNIE
----------------------	-----------------

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Remerciements

- A Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur de Chimie Thérapeutique, pour son travail de relecture et pour avoir accepté de présider ce jury.
- A Madame Laurence SCHADLER, Pharmacien Hospitalier, pour l'aide qu'elle m'a apportée dans la réalisation de la troisième partie de ce travail et pour avoir accepté de participer à ce jury
- A Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences de Chimie Organique et membre de ce jury

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide d'une manière ou d'une autre :

- Mes parents qui m'ont permis de faire ces études malgré toutes les difficultés rencontrées
- Nina qui m'a toujours soutenu, notamment dans la réalisation de cette thèse.
- Toute ma famille et en particulier Colette et Jean pour leur soutien au cours de l'écriture de cette thèse.
- Mes amis, pour leur patience dans l'attente de la fin de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
A. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES LEURS CIBLES ET LES PATHOLOGIES TRAITES	9
A.1. Généralités sur les antipsychotiques	10
A.2. Neurotransmetteurs et structures cérébrales impliquées dans les psychoses et leurs traitements	35
A.3. Tolérance des antipsychotiques	41
A.4. Pathologies où interviennent les antipsychotiques	47
B. DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON ENTRE LES DEUX GENERATIONS DE MEDICAMENTS : MECANISMES D’ACTION, INDICATIONS, TOLERANCE	56
B.1. Etudes comparant les antipsychotiques de première et de seconde générations	57
B.2. Comparaison des mécanismes d’action – origine de l’atypicité	66
B.3. Comparaison des antipsychotiques dans leurs indications	72
B.4. Tolérance comparées des deux générations.	75
C. TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUE	80
C.1. Eléments biographiques généraux	81
C.2. Pathologie	81
C.3. Arrivée sur Limoges	81
C.4. Hospitalisation à Limoges	81
C.5. Première prescription à l’hôpital	82
C.6. Evolution du traitement et de l’hospitalisation	82
C.7. Instauration du Zypadhera	83
C.8. Situation début juillet 2013	84
CONCLUSION	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86
TABLE DES ILLUSTRATIONS	90

Introduction

Les antipsychotiques sont une classe de médicaments relativement ancienne puisque les premières découvertes remontent au milieu des années cinquante. Cependant, ils ont connu un développement constant tout au long de la seconde moitié du vingtième siècle et au cours des années 2000. Leur découverte changea considérablement la façon de traiter les psychoses, leur indication première et ce malgré leurs effets secondaires, notamment neurologiques, importants. En effet, la thérapeutique était jusqu'alors dépourvue de moyens efficaces et les malades les plus atteints étaient voués à l'hospitalisation c'est-à-dire à l'enfermement.

La découverte progressive d'une seconde génération de molécules au cours des années 70 et surtout à la fin du vingtième siècle marqua une étape importante dans l'histoire de ces thérapeutiques. En effet, elle s'accompagna d'espairs importants quant à l'efficacité des traitements et la réduction de leurs effets latéraux. Ces nouveaux composés se sont également accompagnés d'une extension importante des domaines d'indications de la classe.

Cependant, ces nouveaux traitements ont rapidement montré qu'ils étaient eux aussi à l'origine d'une gamme d'effets secondaires relativement large. Ceux-ci recourent pour partie ce qu'on observait avec les antipsychotiques de première génération.

La propension des atypiques à réduire les effets classiques des molécules anciennes et la mise en balance de ces supposés avantages avec les nouveaux effets secondaires apparus avec cette seconde génération est l'objet de nombreuses études depuis une quinzaine d'années. Celles-ci s'attachent également à comparer l'efficacité propre de ces deux sous-classes. L'importance de ses investigations s'explique par le fait que les atypiques ont rapidement supplanté les neuroleptiques classiques comme traitement de première intention dans de nombreuses situations pathologiques.

La première partie est consacrée à la revue des généralités sur la classe des antipsychotiques ainsi que les structures et pathologies concernées. La deuxième partie s'attache à comparer les deux générations de molécules dans leur pharmacologie et leur utilisation. Enfin, le cas d'un patient traité par les deux générations de traitements vient illustrer le propos en troisième partie.

**A. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR
LES ANTIPSYCHOTIQUES LEURS CIBLES
ET LES PATHOLOGIES TRAITES**

A.1. Généralités sur les antipsychotiques

A.1.1. Historique [1] [2]

Avant les années 1950, le traitement des pathologies psychiatriques et notamment celui des psychoses reposait sur une gamme de traitement limitée et à l'efficacité toute relative, citons notamment les barbituriques ou le coma insulinique.

L'histoire des neuroleptiques commence dans les années 50 avec la découverte des propriétés psychotropes d'une phénothiazine : la chlorpromazine. Celle-ci a été synthétisée pour la première fois en 1950 par les laboratoires Rhône-Poulenc dans le cadre de travaux sur les dérivés de la phénothiazine, composés intéressants pour leurs propriétés antihistaminiques. Les propriétés antihistaminiques de certaines phénothiazines avaient d'ailleurs dans la première moitié du XXe siècle donné lieu à des expérimentations dans le traitement des psychoses, mais sans résultats probants. C'est Laborit qui a levé le voile sur le potentiel de la chlorpromazine en psychiatrie dans le cadre de ses travaux en anesthésiologie. Il avait déjà travaillé sur une phénothiazine essentiellement antihistaminique, la prométhazine et noté l'état de détachement provoqué par l'administration de ce composé, qualifié d'ataraxie. C'est cette observation (ainsi que les effets observés lors d'études chez l'animal) qui l'incite à tester la chlorpromazine en 1951, substance proche de la prométhazine mais avec peu ou pas de propriétés antihistaminiques. Il l'expérimente au sein de cocktails qui induisent : tendance au sommeil, indifférence à l'environnement et désintéressement. Le composé est également administré à une consœur volontaire de Laborit, Cornelia Quarti, en 1951. Elle rapporte une sensation de détachement.

La première tentative de traitement (un cas de manie) par Hamon, Paraire et Velluz avec de la chlorpromazine associée à du pentothal, de la péthidine et des séances d'électrochocs est un échec. En 1952, Delay et Deniker sont les premiers à rapporter une action effective de la chlorpromazine dans le traitement de psychoses aiguës et sont élogieux sur les résultats obtenus.

Les effets remarquables de la chlorpromazine conduisent à la commercialisation du Largactil® (large action) très rapidement alors que ses indications psychiatriques sont encore à l'étude. C'est au départ un médicament avec de nombreuses indications, dépassant largement le cadre de la psychiatrie.

Au cours des années suivantes, de nombreux composés présentant les mêmes propriétés sont synthétisés et mis sur le marché. Le terme de neuroleptique (« qui prend le nerf ») est proposé en 1955. Les importants effets secondaires de la classe, notamment

neurovégétatifs, apparaissent rapidement comme un corollaire systématique de leur efficacité thérapeutique. Dans les années 60, la découverte des propriétés antidopaminergiques des neuroleptiques permet de donner une définition pharmacologique à la classe. Cette propriété est également à la base de l'hypothèse dopaminergique, première tentative d'explication des bases physiologiques de la schizophrénie.

La réserpine est également proposée au début des années 1950. Ses nombreux effets secondaires l'ont depuis faite abandonnée.

Les découvertes de nouvelles molécules et classes sont nombreuses pendant les deux décennies suivant la découverte de la chlorpromazine :

- à la fin des années 50 est découvert l'halopéridol, molécule devenue une référence au sein de la première génération d'antipsychotiques ;
- les années 60 voient l'apparition des thioxanthènes et des premiers neuroleptiques d'action prolongée ;
- en 1966, les premiers essais des diazépines et en particulier la clozapine remettent en cause la certitude qui voulait que l'action des antipsychotiques s'accompagne obligatoirement de symptômes extrapyramidaux ;
- la fin des années 60 est marquée par la découverte des benzamides avec en particulier le sulpiride, initialement considéré comme un antidépresseur.

Dans le même temps la recherche sur ces molécules s'attache à déterminer le noyau commun responsable de l'action de cette classe médicamenteuse sur les récepteurs dopaminergiques.

La seconde génération de médicaments antipsychotiques remonte donc aux années 1960 avec la découverte des propriétés particulières de la clozapine. Elle fut un temps commercialisée au début des années 1970 avant d'être retirée du marché en raison de son importante toxicité hématologique. Elle fut réintroduite au début des années 1990, la démonstration de son intérêt dans certaines schizophrénies résistantes justifiant malgré tout son utilisation.

D'autres composés aux propriétés atypiques sont apparus au cours des années 1990 et 2000, dérivant de la clozapine ou parfois de molécules de première génération ou présentant des structures relativement originales.

Officiellement le terme antipsychotique (d'origine américaine) est désormais préférable aux appellations neuroleptiques classiques ou atypiques qui ont autrefois put être utilisées.

A.1.2. Définition [2] [1]

Le terme d'antipsychotique est donc à préférer à celui de neuroleptiques pour désigner les deux générations de médicaments impliquées dans le traitement des maladies se traduisant par des troubles psychotiques.

Au moment de l'apparition des premières molécules antipsychotiques dans les années 50, Delay et Deniker ont proposé une première définition de ces médicaments, les présentant comme des composés réunissant les propriétés suivantes :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- efficacité vis-à-vis de l'excitation et de l'agitation ;
- réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- effets secondaires neurovégétatifs et extrapyramidaux ;
- action sous corticale dominante.

Au niveau pharmacologique, ils présentent une action complexe sous-tendue par des interactions avec de nombreuses structures et neurotransmetteurs cérébraux mais la quasi-totalité (seul l'aripiprazole n'est pas à proprement parler un antagoniste) des antipsychotiques a en commun la propriété d'antagoniser la dopamine et plus particulièrement, les récepteurs D2 post-synaptiques.

Cette propriété est à l'origine d'une partie de leur action thérapeutique ainsi que de leurs effets secondaires neurologiques particuliers. Ce profil correspond particulièrement aux neuroleptiques en tant que tels, c'est-à-dire les antipsychotiques de première génération, également qualifiés de typiques ou conventionnels. Ces caractéristiques générales sont à tempérer quand on considère les molécules de seconde génération. En effet, elles présentent une action plus complexe au niveau de la transmission dopaminergique et des interactions importantes au niveau des structures sérotoninergiques. Ces différences pharmacologiques se traduisent notamment par un profil d'effets secondaires radicalement différent de celui de la génération précédente avec des effets neurovégétatifs *a priori* nettement en retrait. Ces propriétés particulières leur valent d'être qualifiés d'atypiques.

A.1.3. Classification chimique [3] [4]

La classification chimique ne permet pas forcément de distinguer les neuroleptiques de première génération des atypiques. La formule de certains atypiques permet de les classer au sein de groupes dont la structure de base est commune ou apparentée à celles des

neuroleptiques typiques. Au contraire, certains antipsychotiques de seconde génération possèdent des structures originales différant assez radicalement de celles des neuroleptiques anciens.

A.1.3.1.1. Phénothiazines

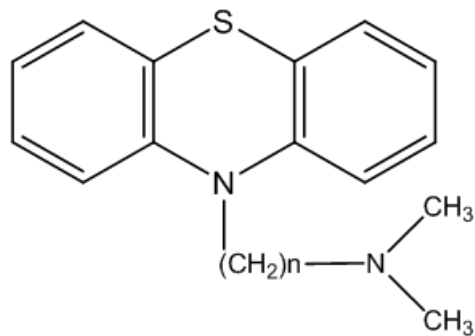


Figure 1 : structure générale des phénothiazines

Cette classe regroupe des molécules tricycliques de type phénothiazine, c'est-à-dire résultant de la fusion d'un cycle thiazine-1,4 avec deux cycles benzéniques. Les différents composés de ce groupe diffèrent par les radicaux R_1 et R_2 greffés sur le noyau de base.

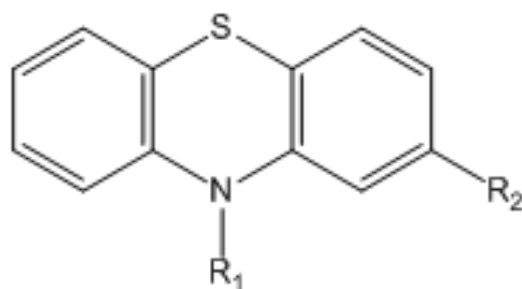


Figure 2 : substitutions du noyau phénothiazine

On ne trouve dans ce groupe que des antipsychotiques classiques.

Le radical R1 fixé sur l'azote hétérocyclique est toujours composé d'une structure de base linéaire, de trois carbones portant une amine tertiaire (structure aminopropyle). Cet enchaînement est indispensable à l'activité neuroleptique de la molécule. Les chaînes plus courtes correspondent à des phénothiazines antihistaminiques ou antiparkinsoniennes (activité anticholinergique ou antihistaminique).

Le radical R2 fixé sur le carbone 2 est indispensable à l'activité neuroleptique.

Les variations sur le radical R1 permettent de définir 3 groupes de composés à l'intérieur de la famille des phénothiazines neuroleptiques.

A.1.3.1.2. Phénothiazines à chaîne R1 linéaire ou aliphatique

a. Chaîne R1 diméthyl-amino-propyl non ramifiée

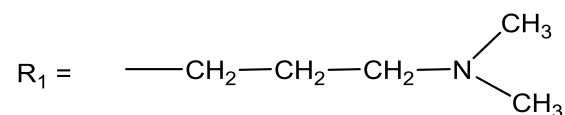


Figure 3 : chaîne diméthyl-amino-propyl non ramifiée

Il existe 2 molécules utilisées en thérapeutique qui diffèrent par la structure de R2 :

- R2 = Cl : la chlorpromazine, le premier neuroleptique utilisé en thérapeutique dans les années 50 LARGACTIL®

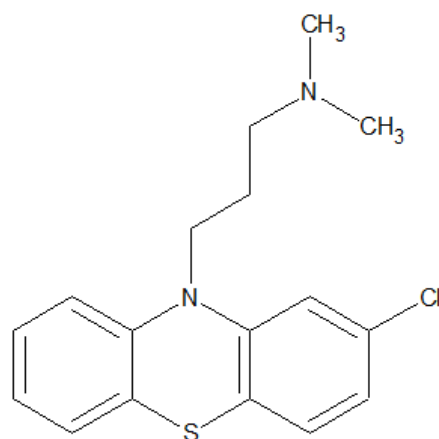


Figure 4 : chlorpromazine

- R2 = CO-CH3 : acépromazine, employé uniquement dans un mélange à visée hypnotique, NOCTRAN®. Médicament maintenant retiré du marché.

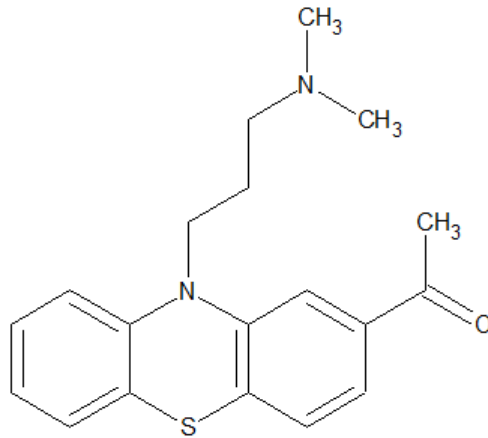


Figure 5 : acépromazine

b. chaîne R1 diméthyl-amino-propyl ramifiée

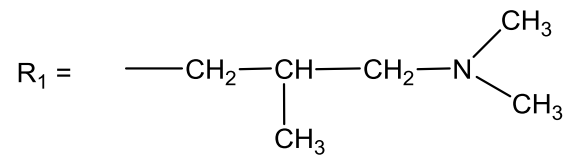


Figure 6 : chaîne R1 diméthyl-amino-propyl ramifiée

Les différences entre les différents composés sont dues au radical R2

- R2 = OCH3 : lévomépromazine, NOZINAN®

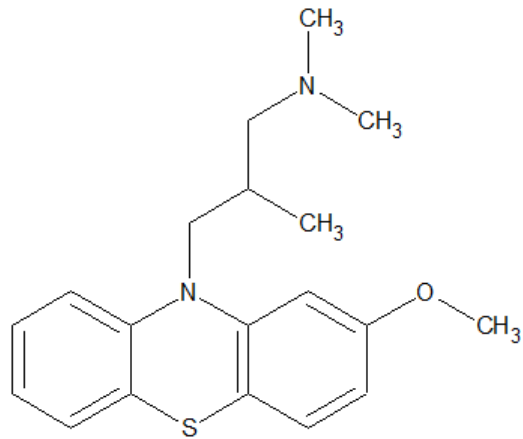


Figure 7 : lévomépromazine

- R2 = CN : cyamémazine, TERCIAN®

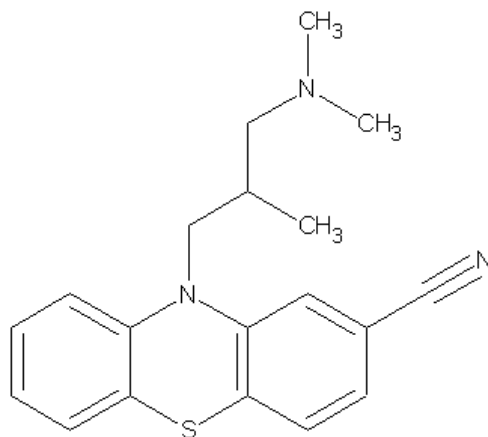


Figure 8 : cyamémazine

En l'absence de substitution R2, on obtient l'alimémazine (THERALENE®) qui est un antihistaminique et non un neuroleptique.

A.1.3.1.3. Phénothiazines à chaîne R1 pipéridinées

On retrouve la chaîne carbonée à trois carbones des phénothiazines aliphatiques mais l'azote terminal est engagé dans un cycle pipéridine. Il existe deux molécules qui diffèrent à la fois par le radical R1 et le radical R2.

- Propériciazine, NEULEPTIL®

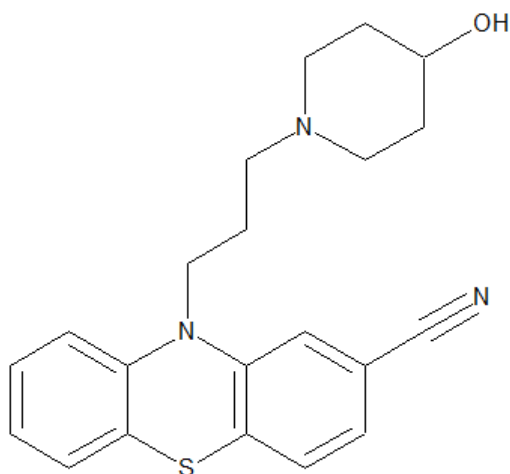


Figure 9 : propériciazine

- Pipotiazine, PIPORTIL®

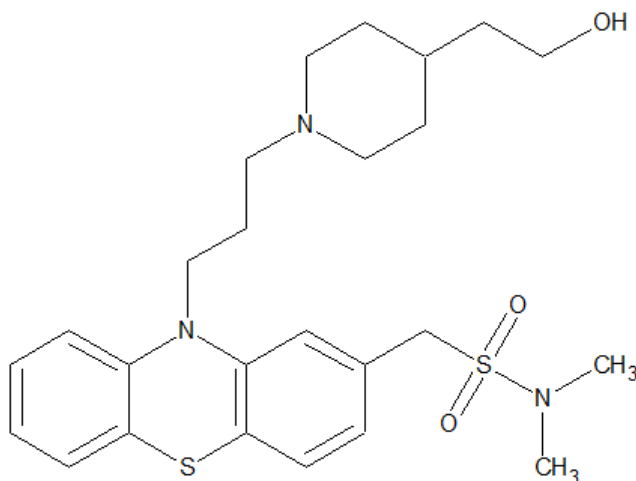


Figure 10 : pipotiazine

A.1.3.1.4. Phénothiazines à chaîne R1 pipérazinée

De la même façon que dans le groupe précédent, la structure de base de R1 est reprise mais l'azote est cette fois inclus dans un cycle pipérazine.

Il n'existe qu'un composé en thérapeutique : fluphénazine dans MODECATE® et MODITEN®

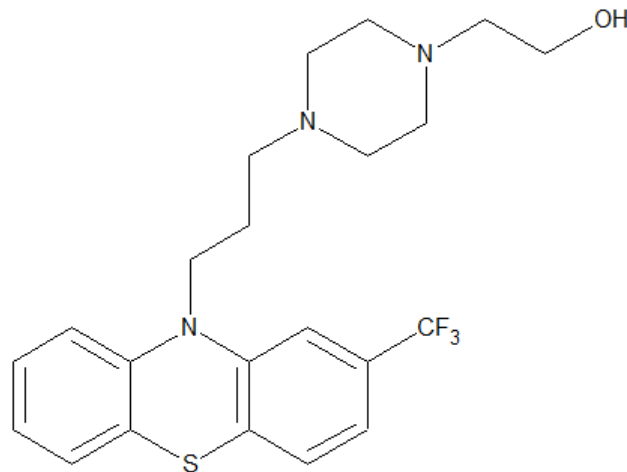


Figure 11 : fluphénazine

A.1.3.2. Composés tricycliques dérivés ou apparentés aux phénothiazines

Il existe un grand nombre de composés antipsychotiques dont la structure tricyclique dérive directement de la phénothiazine ou présente une analogie avec elle. Par exemple, on retrouve dans tous les cas un hétérocycle central entouré de deux structures aromatiques. En outre, ces apparentés peuvent être des neuroleptiques classiques ou bien des antipsychotiques atypiques.

A.1.3.2.1. Composés tricyclique typiques

a. Dérivés du thioxanthène

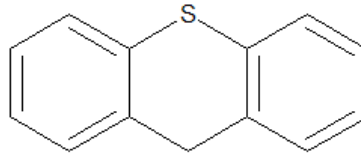


Figure 12 : thioxanthène

Le thioxanthène dérive directement de la phénothiazine. L'azote du cycle central thiazine et simplement remplacé par un carbone. Le radical R1 garde le même emplacement que dans le groupe des phénothiazines mais est alors relié par une double liaison à ce carbone.

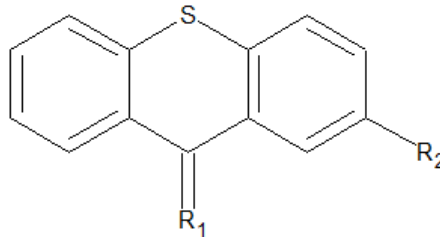


Figure 13 : thioxanthène substitué

On utilise deux composés en thérapeutique possédant le même radical R1 et ne différant que par R2. Ce sont des neuroleptiques typiques.

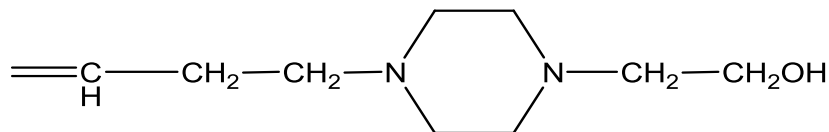


Figure 14 : radical R1 des thioxanthènes

- R2 = Cl : Zuclopentixol, CLOPIXOL®

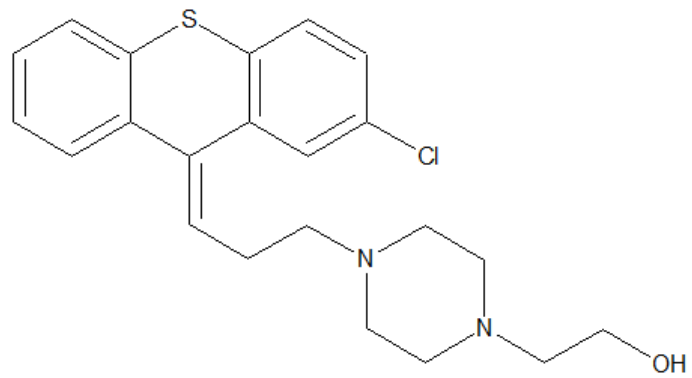


Figure 15 : Zuclopentixol

- R2 =CF3 : Flupentixol, FLUANXOL®

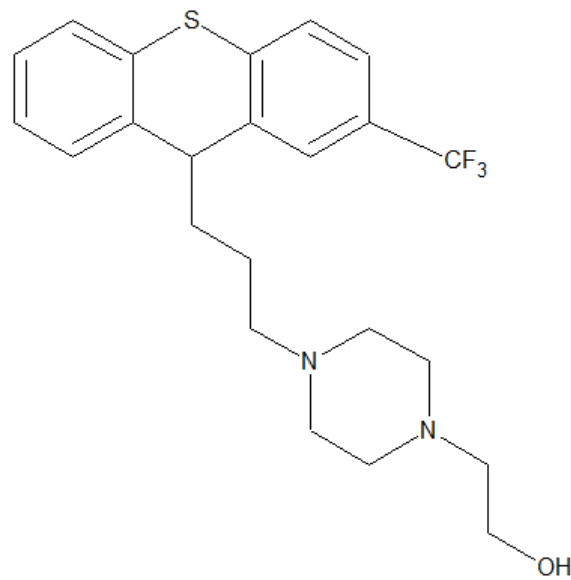


Figure 16 : flupentixol

b. Dérivé de la dibenzoazépine

Carpipramine, PRAZINAL®

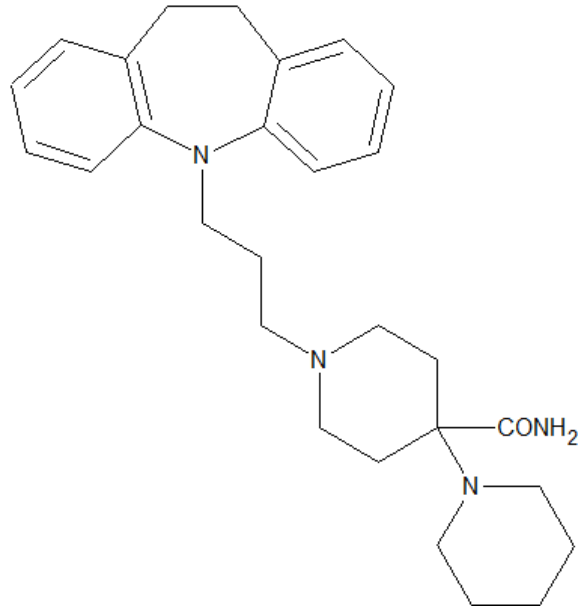


Figure 17 : carpipramine

c. Dérivé de la dibenzoxazépine

Loxapine, LOXAPAC®

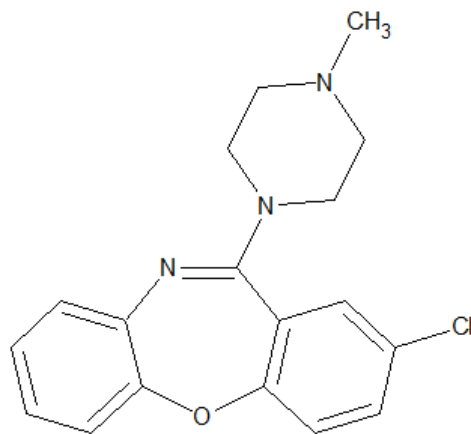


Figure 18 : loxapine

A.1.3.2.2. Composés tricycliques atypiques

- Dérivé de la dibenzodiazépine

Il s'agit de la clozapine. Elle est très proche chimiquement de la loxapine. Les différences avec celle-ci concernent la substitution de l'atome d'oxygène du cycle central oxazépine par un atome d'azote pour former une structure de type diazépine et la position de l'atome de chlore. Elle est commercialisée dans LEPONEX®

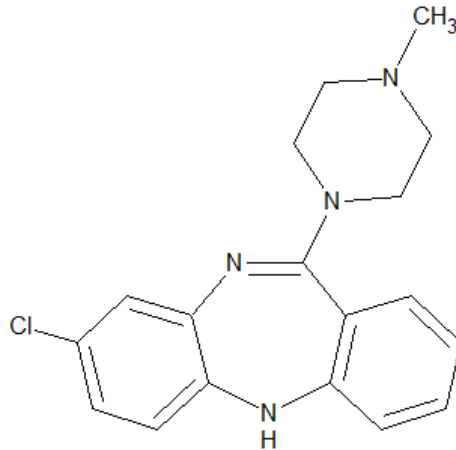


Figure 19 :clozapine

- Dérivé de la thiénobenzodiazépine

Il s'agit d'une structure très proche de la clozapine et la loxapine. La variation apparaît ici au niveau d'un cycle aromatique latéral qui devient de structure hétérogène.

Le seul représentant est l'olanzapine commercialisé en France sous le nom de ZYPREXA®

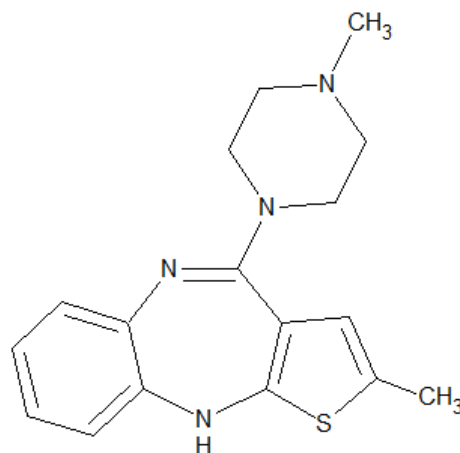


Figure 20 : olanzapine

- Dérivé de la dibenzothiazépine

L'hétérocycle est ici une 1,4-thiazépine. Un seul composé ayant pour base ce noyau est utilisé en thérapeutique en France : la quétiapine dans XEROQUEL®

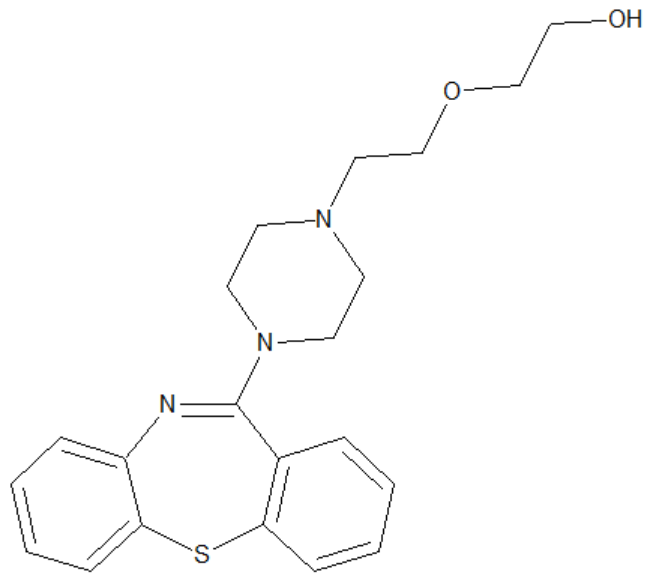


Figure 21 : quétiapine

- Dérivé de la dibenzoxépine

Il s'agit de l'asénapine récemment commercialisée (en 2012) sous le nom de SYCREST®

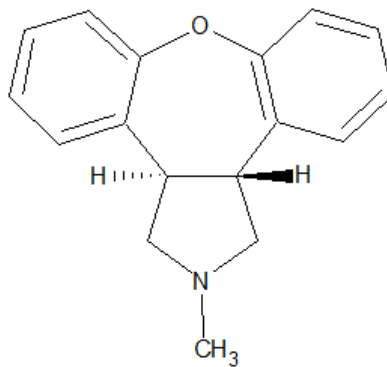


Figure 22 : asénapine

A.1.3.3. Dérivés ou apparentés de la butyrophénone

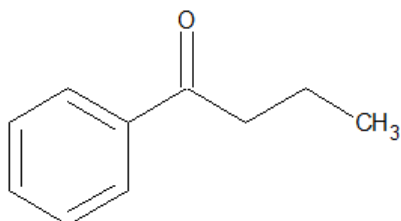


Figure 23 : butyrophénone

A.1.3.3.1. Composés typiques

a. Butyrophénones « vraies »

On retrouve toujours une structure commune basée sur la butyrophénone à laquelle est adjointe un atome de fluor sur le cycle aromatique ainsi qu'un azote inclus dans une structure pipéridinique disubstituée en 4 :

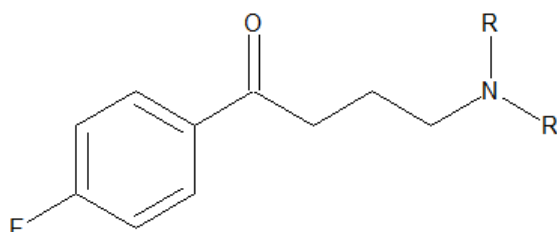


Figure 24 : butyrophénone substituée

- La première molécule et chef de file de ce groupe est l'halopéridol, commercialisé dans HALDOL®

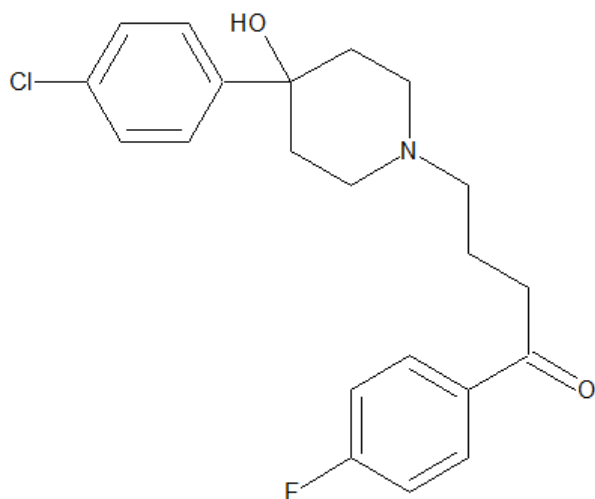


Figure 25 : halopéridol

Il existe deux autres composés au sein de cette classe :

- la pipampérone, dans DIPIPERON®

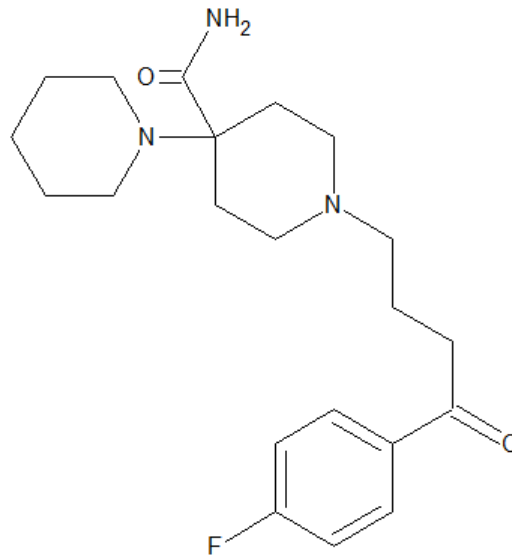


Figure 26 : pipampérone

- le dropéridol, dans DROLEPTAN®

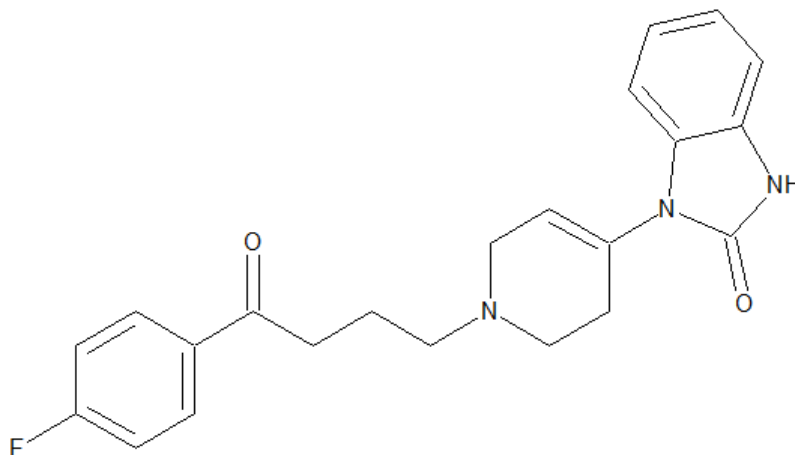


Figure 27 : dropéridol

b. Apparentés aux butyrophénones : diphénylbenzylpipéridines

Ces composés reprennent la structure aromatique porteuse d'un atome de fluor ainsi que le radical à 4 atomes de carbone lié à un cycle pipéridinique. Par contre, la fonction cétone disparaît, remplacée par une seconde fonction phényle.

Ce groupe comporte deux composés différenciés par le ou les groupements substituant la position 4 du cycle pipéridine.

- Pimozide, dans ORAP®

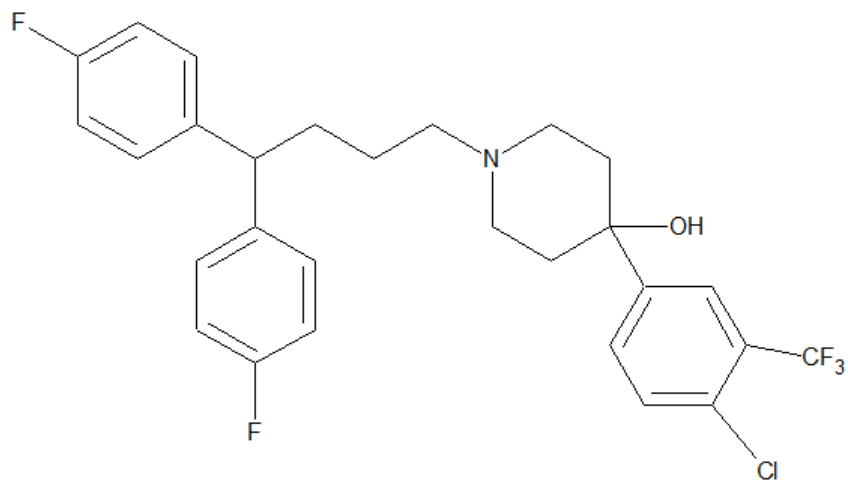


Figure 28 : pimozide

- Penfluridol, dans SEMAP®

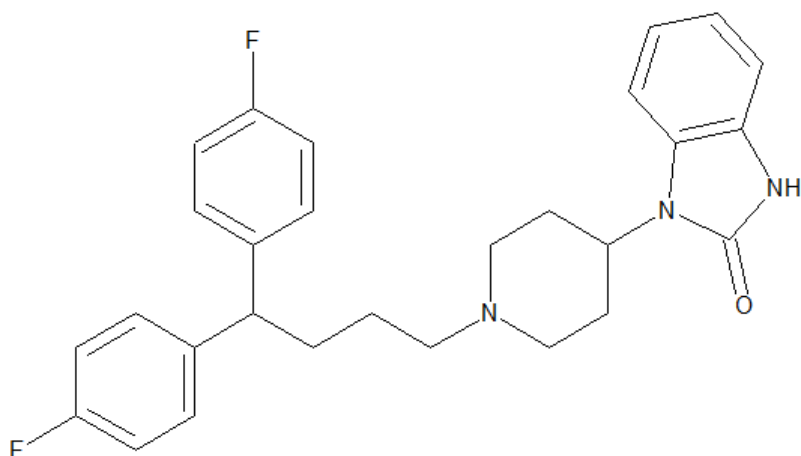


Figure 29 : penfluridol

A.1.3.3.2. Antipsychotiques atypiques apparentés aux butyrophénones

Les composés atypiques du groupe des benzisoxazoles peuvent être considérés comme apparentés aux butyrophénones. Par rapport au noyau de base on retrouve l'enchaînement d'un groupement phényle substitué par un fluor avec un radical à quatre atomes de carbone porteur d'un azote. L'oxygène de la fonction cétone est remplacé par un atome d'azote inclus dans une structure isoxazole accolée au cycle benzénique. Cette structure particulière est à l'origine du nom de cette sous-classe. Il en existe deux représentants très proches chimiquement. En effet, la palipéridone est également un métabolite actif de la rispéridone.

- Rispéridone, dans RISPERDAL®

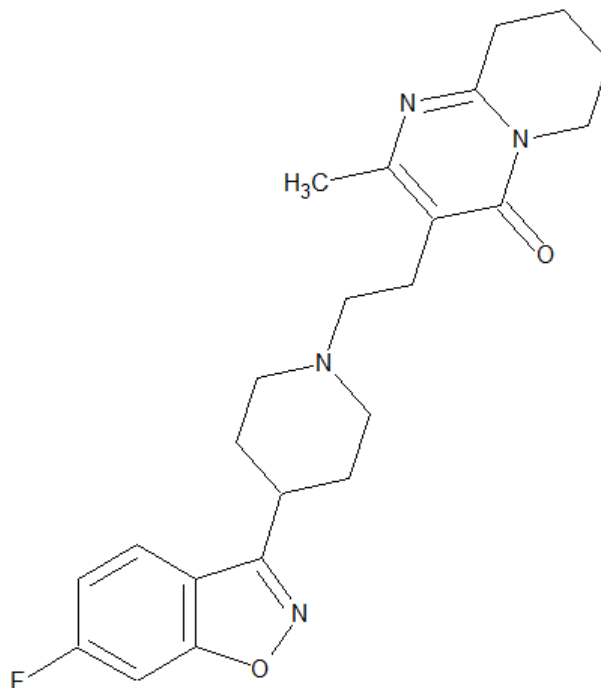


Figure 30 : rispéridone

- Palipéridone, dans XEPLION®

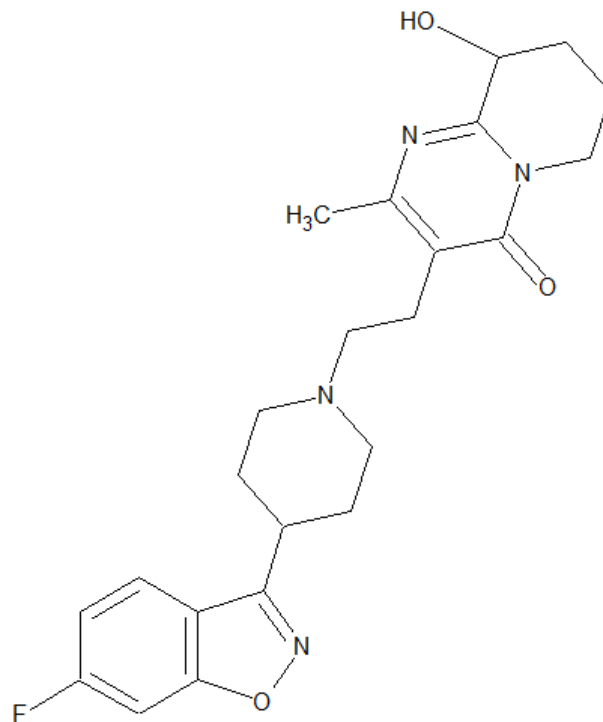


Figure 31 : palipéridone

A.1.3.4. Benzamides

Les composés de cette classe reprennent systématiquement la structure de base suivante :

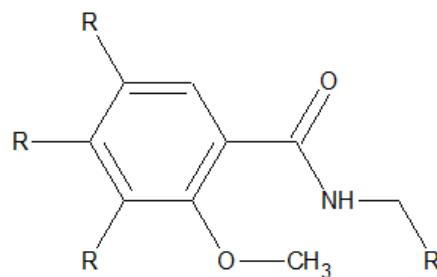


Figure 32 : noyau benzamide substitué

Historiquement, le premier médicament du groupe est le métoclopramide qui ne présente essentiellement qu'une action périphérique le limitant principalement à un usage d'antiémétique.

Seuls deux composés de la classe sont vraiment utilisés comme antipsychotiques.

- Sulpiride, DOGMATIL®

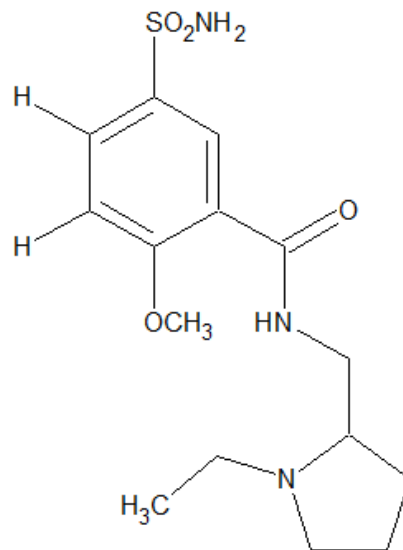


Figure 33 : sulpiride

- Amisulpride, SOLIAN®

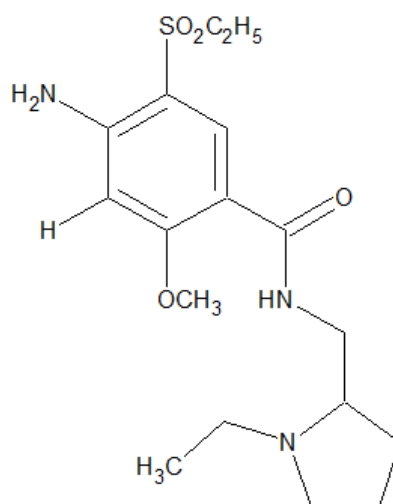


Figure 34 : amisulpride

Malgré leur structure relativement différente des autres neuroleptiques, seul l'amisulpride est actuellement considéré comme présentant vraiment un profil pharmacologique atypique.

En outre, deux autres molécules de la classe intéressent la sphère psychiatrique : le sultopride qui n'est plus commercialisé en France et le tiapride (TIAPRIDAL®) qui est surtout utilisé pour ses propriétés sédatives.

A.1.3.5. Autres antipsychotiques

Ces composés, tous au profil pharmacologique atypique, ne présentent pas ou peu de parenté avec les autres antipsychotiques décrits précédemment.

Deux composés sont actuellement disponibles en France. Une quinolinone, l'aripiprazole, commercialisé sous le nom d'ABILIFY® et une benzothiazolylpipérazine, la ziprasidone.

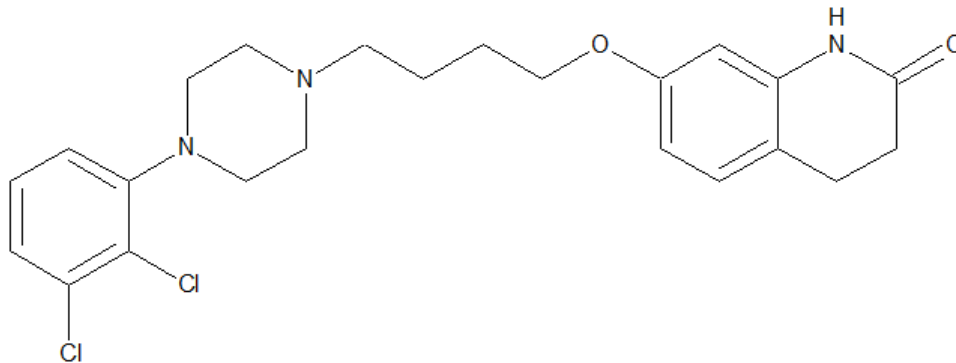


Figure 35 : aripiprazole

A.1.4. Classification thérapeutique [2] [5]

Il n'existe pas de classification thérapeutique unique des antipsychotiques. Les différentes classifications successivement proposées se basent sur l'évaluation des différents effets thérapeutiques de chaque composé. Le but de ces classifications est de faire correspondre les effets thérapeutiques de telle ou telle molécule avec les différentes formes de psychoses. Ces classifications doivent à chaque fois être remises dans le contexte de leur époque d'apparition et des molécules disponibles à ce moment-là.

A.1.4.1. Classification de Lambert et Revol (1960)

C'est une classification linéaire qui distingue à sa gauche un pôle dit « sédatif » et à droite un pôle « incisif » qui regroupe à la fois le caractère antipsychotique des composés et leur propension à provoquer des troubles extrapyramidaux. S'ajoute une composante verticale à échelle logarithmique qui indique la gamme de dosages utilisée pour chaque molécule. Les différents composés sont ensuite répartis horizontalement suivant l'importance de l'un ou l'autre des pôles dans leur activité. Cette classification présente un certain nombre

de limitations à commencer par l'impossibilité de séparer la puissance de l'action antipsychotique de la propension à causer des troubles extrapyramidaux. Le placement d'un antipsychotique majeur comme l'halopéridol à l'extrême droite de par son fort caractère incisif est également problématique car son activité sédatrice est loin d'être négligeable dans certaines pathologies.

A.1.4.2. Classification de Delay et Deniker (1961)

Dans cette classification, des histogrammes tentent d'opposer de manière quantitative pour chaque molécule les effets thérapeutiques et les effets secondaires correspondants :

- les effets sur l'excitation (action sédatrice) sont en regard des somnolences et des effets indésirables végétatifs ;
- l'action antipsychotique (sur le délire et les hallucinations) est opposée à l'akinésie ;
- l'action sur l'inertie est opposée aux hyperkinésies indésirables.

Cette méthode n'est pas à proprement parler une classification mais une plutôt une synthèse des effets de chaque molécule. Elle ne permet pas vraiment de dégager des ensembles de molécules aux propriétés comparables mais renseigne bien sur le profil particulier de chaque composé.

A.1.4.3. Classification de Bobon et coll.

Comme dans la méthode proposée par Delay et Deniker, les caractéristiques de chaque composé sont présentées indépendamment. Les différentes propriétés thérapeutiques sont ici représentées grâce aux six branches d'une étoile dont les importances relatives traduisent la puissance de l'effet.

A.1.4.4. Classification systématique de Deniker et Ginestet

Cette classification datant du milieu des années 70 reprend un axe avec où s'opposent cette fois les actions sédatrices et désinhibitrices. Aux deux groupes extrêmes s'ajoutent deux ensembles intermédiaires : les neuroleptiques moyens (plus proche du pôle sédatif) et les neuroleptiques polyvalents (plus proches du pôle désinhibiteur). La caractérisation des

effets secondaire se limite à la tendance à donner plutôt des effets végétatifs (anticholinergiques) ou bien des effets hyperkinétiques (extrapyramidaux). Ici, l'halopéridol devient un neuroleptique polyvalent, terme plus adapté à ses propriétés thérapeutiques. Cette classification n'est cependant pas parfaite puisque des classes apparues plus récemment dans l'histoire des neuroleptiques se retrouvent partagées entre deux groupes.

A.1.4.5. Classification de Bobon

Au sein d'une étoile à six branches, cette classification présente quatre propriétés thérapeutiques et deux effets indésirables. On retrouve l'effet sédatif, qualifié d'ataraxique, et l'effet sédatif, ici antimaniaque ; l'effet incisif se partage lui en composantes anti-autistique et adrénolytique. La position sur chaque branche traduit l'intensité de l'effet : faible quand elle est proche du centre, puissante aux extrémités.

A.1.4.6. Classification de Petit et Colonna

Cette méthode de classification est la première à se préoccuper des rapports entre les doses administrés de neuroleptiques et les effets obtenus. Elle permet de dégager deux catégories de composés :

- les neuroleptiques monopolaires, qui sont toujours sédatifs et ceci proportionnellement à la dose administrée.
- les neuroleptiques bipolaires.

A.1.4.7. Classification en fonction de la puissance - Notion d'équivalent chlorpromazine

Cette façon d'appréhender les antipsychotiques est vivement contestée. Elle propose de déterminer la dose nécessaire pour chaque antipsychotique afin de réaliser le même effet que 100 mg de chlorpromazine. Elle met de côté les notions de bipolarité pour ne retenir qu'un hypothétique pouvoir antipsychotique comparable entre toutes les molécules.

Par exemple, selon cette méthode, 100 mg de chlorpromazine sont équivalents à :

- 2 mg d'halopéridol ou de rispéridone,
- 5 mg d'olanzapine,
- 7,5 mg d'aripiprazole.

A.1.4.8. Classification de Simon, Lecrubier, Puech

Dans cette classification, les neuroleptiques sont divisés en trois catégories : sédative, antipsychotique et désinhibitrice, tout en tenant compte de la posologie. De part et d'autre d'un groupe médian comportant le LARGACTIL® et l'HALDOL®, ils distinguent :

- les neuroleptiques sédatifs à faibles doses et antiproductifs à fortes doses ;
- les neuroleptiques anti-déficitaires à faibles doses, antiproductifs à fortes doses et sédatifs à très hautes doses.

A.1.4.9. Limites des méthodes de classification

Ces méthodes de classification sont essentiellement apparues pendant la première partie de l'histoire des neuroleptiques. Elles concernent donc surtout le matériel thérapeutique qui était connu à cette époque, c'est-à-dire les antipsychotiques de première génération. Nous verrons dans la deuxième partie qu'en ce qui concerne les traitements de seconde génération, l'atypicité se traduit souvent par des propriétés propres à chaque sous-classe de molécule voire à chaque composé en particulier.

A.2. Neurotransmetteurs et structures cérébrales impliquées dans les psychoses et leurs traitements [6] [7] [8] [9]

A.2.1. Voies dopaminergiques

L'étude des interactions des antipsychotiques avec les structures cérébrales trouve son origine dans ce que l'on peut appeler l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. La découverte de l'efficacité de la chlorpromazine sur les manifestations psychotiques dans les années 50 ayant été fortuite, les auteurs ont ensuite essayé de découvrir l'origine de cette activité thérapeutique au niveau cérébral

A.2.1.1. Généralités

Même si on ignore les causes profondes de la schizophrénie, on sait qu'un neurotransmetteur, la dopamine joue un rôle fondamental dans les mécanismes de la maladie.

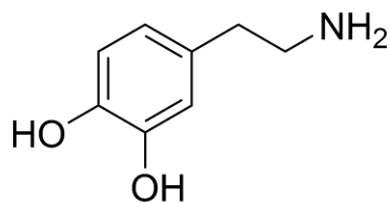


Figure 36 : structure chimique de la dopamine

La dopamine est synthétisée au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine présente dans la cellule grâce à un transporteur spécifique. Elle est transformée en dopamine par l'action successive de deux enzymes puis stockée dans des vésicules synaptiques.

La régulation de la transmission dopaminergique est assurée par différents mécanismes. Il existe un transporteur présynaptique qui joue le rôle de pompe de recapture, permettant le retour de la dopamine dans des vésicules pré-synaptiques et donc l'arrêt de la neurotransmission. L'inactivation de la dopamine peut également être provoquée par sa destruction à l'intérieur du neurone par les monoamines oxydases ou bien à l'extérieur par l'action de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

A.2.1.2. Récepteurs dopaminergiques

Il existe cinq types de neurones dopaminergiques regroupés en deux groupes :

- les récepteurs de type D1 (D1 et D5),
- les récepteurs de type D2 (D2, D3 et D4).

Ce sont des récepteurs de type RCPG (récepteurs couplés à une protéine G). Les récepteurs de type D1 sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase par la protéine Gs et induisent la production d'AMP cyclique alors que les récepteurs de type D2 sont eux couplés négativement, leur stimulation entraîne une diminution du taux d'AMPc. Les récepteurs de type D1 induisent donc une potentialisation du potentiel d'action *via* une dépolarisation alors que les D2 provoque une hyperpolarisation de la cellule, diminuant donc la fréquence des potentiels d'action et donc la sécrétion de neuromédiateurs par la cellule.

Au niveau central, la répartition des récepteurs dopaminergiques est la suivante :

- récepteurs D1 : ce sont essentiellement des récepteurs somato-dendritiques que l'on retrouve au niveau du striatum, du noyau *accumbens*, des tubercules olfactifs, du cortex cérébral, de l'hypothalamus et de la *pars reticulata* de la substance noire ;
- récepteurs D5 : ils sont présents sur l'hippocampe et l'hypothalamus ;
- récepteurs D2 : ils sont retrouvés sur le cortex cérébral, les tubercules olfactifs, le *striatum* et la *pars compacta* de la substance noire ;
- récepteurs D3 : ils sont surtout localisés sur les tubercules olfactifs, le noyau *accumbens* et l'hypothalamus
- récepteurs D4 : ils sont retrouvés essentiellement au niveau du cortex frontal, du diencephale, de l'amygdale et de l'hippocampe.

Les récepteurs les mieux connus dans le cadre de l'étude des psychoses et de leurs traitements sont les récepteurs D2. La totalité des antipsychotiques de première génération et une grande partie des atypiques possèdent une activité antagoniste D2. Cependant, les antipsychotiques interagissent à des degrés divers avec tous les récepteurs des deux groupes.

A.2.1.3. Voies dopaminergiques

Au niveau central, les neurones dopaminergiques et leurs projections forment quatre voies qui sont impliquées dans la physiologie des psychoses et/ou dans les effets de leurs traitements.

A.2.1.3.1. Voie nigro-striatale (ou nigrostriée)

Elle est formée par des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* inclus dans la substance noire située dans le mésencéphale se projetant dans le *striatum* et les ganglions de la base. Elle appartient au système extrapyramidal. Elle regroupe approximativement 80 % des neurones dopaminergiques présents au niveau central.

Cette voie intervient dans le contrôle des fonctions motrices. La diminution de la sécrétion de dopamine à l'extrémité de ce faisceau entraîne des troubles de la motricité (tremblements, rigidité, akinésie). La diminution de la concentration en dopamine au niveau des ganglions de la base entraîne plus spécifiquement une akathisie et une dystonie. Ces troubles peuvent être induits par des substances antagonisant les récepteurs D2 de cette voie. Ceci explique son implication dans les effets secondaires de certains neuroleptiques.

Au niveau du *striatum*, ces structures dopaminergiques se projettent sur les dendrites de neurones cholinergiques. L'activité dopaminergique inhibe la sécrétion d'acétylcholine par le second neurone. Le tonus dopaminergique normal se traduit donc par une inactivation de la sécrétion d'acétylcholine par le neurone cholinergique situé à l'extrémité de la voie nigrostriatale.

Cette voie n'est pas impliquée dans le développement des psychoses. Son interaction avec les antagonistes dopaminergiques que sont les antipsychotiques est à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables.

A.2.1.3.2. Voie mésolimbique

Elle est formée par les projections des noyaux cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale sur différentes régions du système limbique : le noyau *accumbens*, les noyaux du septum latéral, le cortex piriforme et l'amygdale.

Elle intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle joue un rôle dans l'association des actions avec leurs conséquences ainsi que dans les activités hédoniques. L'hyperactivation de cette voie est à l'origine de la symptomatologie positive des psychoses.

A.2.1.3.3. Voie mésocorticale

Cette voie est formée par les projections des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale sur les cortex frontaux et ventraux et tout particulièrement le gyrus cingulaire antérieur, l'aire entorhinale et le cortex préfrontal.

Cette voie est impliquée dans la concentration et la mémoire de travail. Selon les hypothèses actuelles, l'hypoactivité de cette voie serait à l'origine de la symptomatologie cognitive et négative des schizophrénies. L'action antagoniste des récepteurs D2 n'a donc ici théoriquement aucun intérêt thérapeutique, au contraire. Cependant la faible expression des récepteurs D2 au niveau cortical fait que ses antagonistes ne sont pas à même d'aggraver de manière nette un déficit en dopamine préexistant.

A.2.1.3.4. Voie tubéro-infundibulaire

Cette voie est constituée par des fibres nerveuses provenant de l'hypothalamus et se projetant sur l'éminence médiane et la *pars intermedia* de l'hypophyse. La dopamine est dans ce cas une neuro-hormone puisque sa sécrétion dans la veine porte antéhypophysaire entraîne l'inhibition de la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure. Cette voie n'est pas impliquée dans le développement des psychoses mais les interactions des antipsychotiques avec elle sont à l'origine d'effets indésirables.

A.2.1.4. Sérotonine

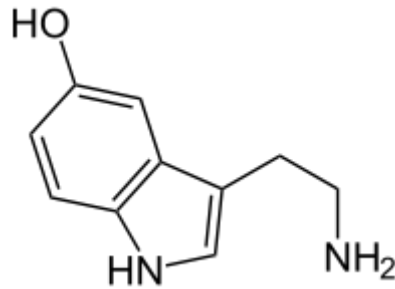


Figure 37 : structure chimique de la sérotonine

A.2.1.4.1. Généralités

La sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane grâce à deux enzymes successives (tryptophane hydroxylase et décarboxylase des acides aminés aromatiques). Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques qui servent à stocker la 5-HT avant son utilisation comme neurotransmetteur.

La sérotonine peut être inactivée par des monoamines oxydases aussi bien dans l'espace intracellulaire qu'à l'intérieur du neurone. Elle peut également être recaptée au niveau présynaptique par une pompe spécifique, le transporteur de la sérotonine, ce qui permet son retour dans des vésicules de stockage.

La sérotonine présente une très grande variété de récepteurs, situés aux niveaux pré- et postsynaptique. Leurs interactions nombreuses avec les structures dopaminergiques leur donnent un rôle important dans les psychoses et leurs traitements.

Les récepteurs 5-HT_{1A} se situent au niveau dendritique sur les neurones sérotoninergiques qui peuvent eux-mêmes innover des neurones dopaminergiques. Ce sont donc des autorécepteurs, c'est-à-dire qu'ils captent le neurotransmetteur émis par leur propre neurone. Leur activation entraîne l'inhibition du tonus sérotoninergique et conséquemment la désinhibition du neurone dopaminergique efférent.

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont présents sur les neurones dopaminergiques présentant une afférence sérotoninergique. La fixation de la sérotonine sur ces récepteurs provoque l'inhibition de la libération de dopamine par le neurone.

A.2.1.5. Autres neurotransmetteurs : acétylcholine, adrénaline, histamine.

Même si ces neurotransmetteurs et leurs structures associées ne sont pas directement impliqués dans les mécanismes à l'origine des psychoses, l'action des antipsychotiques et leurs effets indésirables s'expliquent en partie par leurs interactions avec eux.

A.2.1.5.1. Acétylcholine

On a vu précédemment que la voie nigrostriatale se projette sur des neurones cholinergiques. Les antipsychotiques possèdent des propriétés anticholinergiques à des degrés variables. Cette propriété va avoir pour effet de moduler les effets antidopaminergiques appliqués sur la voie nigrostriatale.

De plus cet antagonisme a également des conséquences au niveau périphérique sur les récepteurs muscariniques produisant des effets indésirables de type atropinique à des degrés divers.

A.2.1.5.2. Adrénaline

Les antipsychotiques peuvent présenter un antagonisme des récepteurs alpha1 adrénergiques. Ce blocage peut être à l'origine d'une diminution de la tension artérielle et d'une sédation.

A.2.1.5.3. Histamine

Les antipsychotiques peuvent également être à l'origine d'un blocage des récepteurs histaminergiques de type 1. Ce blocage peut induire une prise de poids ainsi que des somnolences.

A.3. Tolérance des antipsychotiques [10] [11] [3]

Les antipsychotiques sont à l'origine d'une large gamme d'effets latéraux indésirables.

A.3.1. Effets neurologiques centraux

Ils sont le corollaire quasiment systématique de la prise d'antipsychotiques depuis l'introduction de la première génération de traitements. Ils sont la conséquence du blocage des récepteurs D2 de la voie nigrostriatale. Cette action entraîne la levée de l'inhibition des neurones cholinergiques par la dopamine sécrétée au niveau striatal. L'augmentation de la sécrétion d'acétylcholine entraîne un renforcement du tonus musculaire constituant le syndrome extrapyramidal. Une très forte proportion de récepteurs dopaminergiques striataux bloqués est nécessaire à la manifestation de ces symptômes.

On peut différencier les effets indésirables neurologiques précoces et ceux d'apparition plus tardive

A.3.1.1. Effets indésirables neurologiques précoces

Les conséquences extrapyramidales précoces peuvent être divisées en trois catégories : le syndrome parkinsonien, les dystonies aiguës et le syndrome hyperkinéto-hypertonique.

A.3.1.1.1. Syndrome parkinsonien

Il apparaît généralement au cours des premières semaines de traitement. D'une manière générale il peut être induit par des doses modérées. Les individus de plus de 45 ans sont plus susceptibles d'être touchés. Son expression peut être continue ou passer par des phases paroxystiques.

On va essentiellement retrouver les symptômes suivants :

- une hypertonie musculaire qui s'observe au repos et cède par à-coups (phénomène dit de la roue dentée ;

- un tremblement de repos assez lent (4 à 8 cycles par seconde) qui disparaît lors des efforts physiques ;
- une akinésie qui se traduit par une raréfaction des mouvements et des mimiques ;
- la perte des mouvements automatique, comme le balancement des bras lors de la marche.

Ce syndrome peut également avoir des conséquences émotionnelles avec un appauvrissement émotionnel et des troubles dépressifs.

A.3.1.1.2. Dystonies aiguës

Ce terme traduit l'apparition de spasmes et de contractures brutaux et prolongés essentiellement localisés sur la face. Au niveau de la bouche on peut observer un trismus ou bien au contraire une ouverture irréductible. On peut également observer une protrusion de la langue, des troubles oculaires. Sur le reste du corps ces dystonies peuvent se traduire par un torticolis, un opisthotonos...

Elles surviennent généralement peu de temps après l'instauration d'un nouveau traitement ou lors de la modification de celui-ci (par exemple un changement de posologie). Les sujets qui reçoivent un traitement neuroleptique pour la première fois sont tout particulièrement susceptibles de développer ce type de symptomatologie.

A.3.1.1.3. Syndrome hyperkinéto-hypertonique

Le principal symptôme observé est l'akathisie. Ce terme traduit l'impossibilité pour le sujet de rester immobile même pour une courte durée dans une position debout, immobile ou allongée. On peut observer des formes relativement mineures qui se traduisent surtout par des impatiences et un inconfort certain. Cependant, la gêne peut aller jusqu'à la tasinésie qui peut être définie comme un besoin de déambuler irrépressible. Comme dans le cas des dystonies aiguës, ce symptôme peut survenir rapidement après l'instauration du traitement. Ces manifestations peuvent également apparaître de manière plus tardive. Dans ce cas elles peuvent être le signe avant-coureur de la survenue de dyskinésies tardives.

L'akathisie est l'effet indésirable neurologique qui a la fréquence d'apparition la plus importante avec les neuroleptiques.

A.3.1.2. Effets indésirables neurologiques tardifs

Il s'agit de la complication neurologique la plus sérieuse observable avec les traitements antipsychotiques. Cette gravité est due à leur caractère possiblement invalidant et irréversible. Il se traduit surtout par des manifestations hyperkinétiques.

La symptomatologie classique siège au niveau de la face et plus particulièrement dans la région buccale. On peut retrouver dans ce syndrome oro-facial :

- des mâchonnements,
- des mouvements involontaires et une protrusion de la langue,
- des mouvements latéraux de la mâchoire,
- des claquements des lèvres et de la langue.

A cette symptomatologie, peuvent parfois être associés un syndrome axial et périphérique avec un dandinement, des torsions du corps et un balancement. A l'extrême, ces attitudes peuvent donner au syndrome un aspect choréiforme.

Le sujet atteint reste en général assez indifférent à toutes ces manifestations. Il faut noter que les actions volontaires et le repos ont tendance à diminuer l'expression du syndrome.

Les neuroleptiques à forte composante sédatrice paraissent moins incriminés que les autres.

A.3.2. Effets indésirables neuro-végétatifs

Ils sont la conséquence directe de l'activité anticholinergique et adrénolytique de certains antipsychotiques.

A.3.2.1. Activité anticholinergique : blocage des récepteurs muscariniques

Il est à l'origine de toute une panoplie d'effets indésirables caractéristiques, mimant les effets de l'atropine.

- Sécheresse buccale : l'hyposialorrhée est problématique pour deux raisons, elle est tout d'abord vectrice d'un inconfort évident, et peut, à plus long terme, favoriser l'apparition de caries dentaires.
- Troubles du transit intestinal : la constipation observée peut dépasser le stade de l'inconfort et aller jusqu'à l'occlusion, tout particulièrement chez la personne âgée.
- Troubles oculaires : ils sont de deux types. On observe des troubles de l'accommodation et surtout une possible élévation de la pression intra-oculaire pouvant conduire à un glaucome à angle fermé chez des sujets ayant un angle irido-cornéen étroit.
- Troubles urologiques : la rétention d'urine peut aller de la dysurie jusqu'à l'anurie, surtout en présence d'autres facteurs de risques ou d'un terrain préexistant.

A.3.2.2. Activité adrénolytique : blocage des récepteurs alpha-adrénergiques.

L'activité anti alpha-1-adrénergique peut conduire à des problèmes d'hypotension orthostatique.

Il faut noter que l'antagonisme des récepteurs alpha-2 peut entrer en opposition avec le climat atropinique en provoquant au contraire dans certains cas une hypersialorrhée.

A.3.3. Effets indésirables cardiaques

Comme de nombreux médicaments, certains antipsychotiques peuvent induire un allongement de l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme. Les effets indésirables cardiaques sont suspectés d'être à l'origine de quelques cas de mort subite.

Leur influence sur la sphère cardiaque passe aussi par leurs nombreuses interactions avec les systèmes sympathiques et parasympathiques.

Il existe également un risque thromboembolique associé à certaines molécules.

A.3.4. Effets indésirables endocriniens

Ils peuvent être dus aux conséquences du blocage de la voie tubéro-infundibulaire. L'hyperprolactinémie induite est à l'origine de troubles variables selon le sexe du patient :

- chez les deux sexes, peuvent apparaître une galactorrhée ainsi qu'une baisse de la libido ;
- spécifiquement chez la femme, on peut observer une dysménorrhée pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée ainsi que des troubles de l'ovulation ; au niveau sexuel, une frigidité peut apparaître ;
- spécifiquement chez l'homme, peut apparaître une gynécomastie et de l'impuissance.

A.3.5. Effets indésirables métaboliques

Les antipsychotiques interagissent de manière variable avec l'évolution de la masse corporelle, ainsi que le métabolisme des lipides et des glucides. Les mécanismes en cause sont détaillés dans la seconde partie.

A.3.6. Syndrome malin des neuroleptiques

Son caractère rare (0,5 à 1 %) ne doit pas faire négliger cet effet secondaire des antipsychotiques. C'est en effet un des très rares cas d'effet latéral dans cette classe à pouvoir mettre en jeu le pronostic vital du patient. La mortalité spontanée est en effet de 20 %.

Sa dangerosité est également renforcée par le fait qu'il existe peu de corrélations entre sa fréquence de survenue et la durée de traitement ou la posologie. Le syndrome malin peut même toucher des patients ayant arrêté leur traitement

Il se présente avant tout comme un syndrome hyperthermique accompagné d'une pâleur, de sueurs, d'une rigidité extrapyramidale et d'un état confusionnel. Les perturbations biologiques sont nombreuses avec notamment une augmentation des CPK (créatine phosphokinase), de la LDH (lactate déshydrogénase) et des transaminases. On note également une hyperleucocytose. Si le traitement n'est pas arrêté, des troubles

neurologiques et respiratoires peuvent apparaître. D'une manière générale, toute hyperthermie non expliquée doit amener à interrompre la prise d'antipsychotique.

En cas de guérison, la reprise d'un traitement antipsychotique est problématique car le risque de récurrence est supérieur à 50 %.

Les causes du syndrome malin des neuroleptiques sont relativement mal connues et sont certainement multiples.

A.3.7. Autres effets indésirables

Les antipsychotiques sont susceptibles de provoquer l'apparition d'autres effets indésirables, plus rares et moins caractéristiques de la classe.

A.3.7.1. Atteintes hématologiques

Le risque hématologique concerne surtout quelques molécules comme la chlorpromazine, la thioridazine et tout particulièrement la clozapine.

A.3.7.2. Atteintes cutanées

On peut retrouver des phénomènes de photosensibilisation, de formations de dépôts cutanés et de réactions allergiques cutanées.

A.4. Pathologies où interviennent les antipsychotiques [12] [10] [13]

Même si des indications particulières existent, comme leur nom l'indique le champ d'application préférentiel des antipsychotiques reste le traitement des diverses formes de psychoses.

A.4.1. Définition des psychoses

L'état psychotique est avant tout caractérisé par une modification profonde de la conscience et de du rapport à la réalité.

A.4.2. Psychoses aiguës

On les connaît également sous les noms de psychoses délirantes aiguës et de bouffées délirantes aiguës. Leur caractéristique principale est une déclaration brutale chez un sujet jusqu'alors exempt de toute symptomatologie. Elles se déclarent en principe chez l'adulte jeune (avant 35 ans). La résolution des symptômes doit en principe intervenir dans un délai de six mois.

Le diagnostic différentiel doit veiller à les différencier des états de confusion mentale en éliminant par exemple toute cause d'origine toxique ou infectieuse. Il faut également éliminer d'autres causes neurologiques comme une épilepsie. Elles doivent également être différenciées de la schizophrénie débutante et des troubles maniaques bien que les psychoses aiguës puissent être également considérées comme la porte d'entrée vers ces pathologies.

Le délire observé est en principe très marqué et peut prendre des formes très variables. On peut observer une thématique de puissance, de grandeur ou bien au contraire de persécution, de possession... Cette psychose peut également être accompagnée d'hallucinations et d'automatisme mental. Tous ces symptômes sont en général particulièrement marqués, ce qui rend l'hospitalisation lors de la survenue d'une psychose aiguë quasiment systématique.

La façon dont cette pathologie va évoluer est extrêmement variable.

- Dans une proportion d'environ un tiers, cet épisode psychotique va se résoudre en quelques jours (voire quelques semaines) sans laisser de séquelles et rester unique dans la vie du patient.
- Dans d'autres cas, après la résolution des symptômes, le patient peut présenter des rechutes entrecoupées de rémissions totales des symptômes. Ces réminiscences pourront prendre la même forme que l'épisode initial ou bien se caractériser surtout par des troubles de l'humeur, ce qui pourra orienter le diagnostic vers une psychose maniaco-dépressive. Cette évolution semble concerner environ un gros tiers des cas.
- Enfin, chez certains patients, on n'observera pas de résorption des symptômes et la maladie pourra évoluer vers la chronicité et la schizophrénie.

La psychose puerpérale est un cas particulier de psychose aiguë qui survient en général dans les premières semaines suivant l'accouchement. Sa symptomatologie ressemble à celle de la bouffée délirante décrite précédemment. L'amélioration du suivi des grossesses tend à faire diminuer sa prévalence qui est extrêmement faible (moins de deux cas pour mille)

A.4.3. Psychoses chroniques

Ce terme regroupe toutes les psychoses dont les symptômes perdurent sur une durée supérieure à six mois. On peut les partager en deux grandes catégories ; les psychoses chroniques dissociatives s'opposant aux psychoses chroniques non dissociatives.

A.4.3.1. Psychoses chroniques dissociatives

A.4.3.1.1. La schizophrénie : généralités

Ce terme regroupe toutes les formes de schizophrénies, nom actuel des pathologies connues par le passé sous le nom de « démences précoces », du fait de leur déclaration chez le jeune adulte par opposition aux démences de la personne âgée. Il n'existe pas une

schizophrénie mais différentes pathologies dont la classification et l'inclusion ou non dans ce groupe de psychoses fait perpétuellement débat entre les différentes écoles.

On ne peut pas isoler un symptôme pathognomonique de la schizophrénie, en effet ses diverses formes recouvrent une grande variété de manifestations. On peut cependant classer ces symptômes en trois grandes catégories de troubles psychiques.

- Les troubles dissociatifs (appelés également syndrome de désorganisation ou de discordance). On peut les définir comme une « dislocation des fonctions psychiques qui ne sont plus intégrées harmonieusement comme chez le sujet normal. » [12] Ils sont à l'origine de la bizarrerie caractéristique des patients atteints de schizophrénie. Le sujet est également ambivalent ce qui peut par exemple se traduire par un décalage entre l'émotion manifestée par le patient et le discours qu'il est en train de tenir.
- Cette pathologie est également caractérisée par la présence d'un syndrome délirant. Il se manifeste essentiellement sous la forme d'hallucinations et d'interprétations. L'apparition de ce délire peut être subite ou bien progressive. Ce syndrome peut également prendre des formes très variées : atteintes du corps, persécutions, thématiques mystiques et religieuses... Toutes ces formes peuvent être regroupées sous le terme de délire paranoïde.
- Enfin, les schizophrénies sont marquées par un syndrome déficitaire. Il se traduit par une pauvreté affective et des difficultés professionnelles et sociales. Cette symptomatologie peut être qualifiée d'autisme. Le patient a un discours pauvre et la voix monotone.

A.4.3.2. Différentes formes de schizophrénie.

En France, et d'une manière plus générale en Europe, la classification des schizophrénies correspond à celle de la classification internationale des maladies CIM-10 alors que la classification américaine correspond plutôt à celle du DSM-IV.

La classification usitée en France est la suivante.

- Schizophrénie simple

Elle est d'installation progressive et apparaît chez des sujets présentant déjà une personnalité schizoïde. L'intensité des symptômes est variable. Elle se caractérise surtout

par des syndromes négatifs : inhibition, difficultés sociales et professionnelles, pauvreté affective. Le délire n'est pas ici très marqué.

- Schizophrénie paranoïde

C'est dans cette forme de la maladie que l'on retrouve le plus nettement tous les troubles caractéristiques de la schizophrénie. Son apparition est généralement plus tardive alors que l'individu peut déjà être inséré socialement et professionnellement. Elle est surtout marquée par les troubles dissociatifs et les idées délirantes. La symptomatologie déficitaire est ici en retrait par rapport aux autres formes de schizophrénie.

- L'hébéphrénie

Elle se caractérise par une installation rapide et touche des individus jeunes (adolescents). Son nom provient de la déesse grecque Hébé, personnification de la jeunesse. Elle est marquée par des troubles dissociatifs très importants. Elle provoque un handicap social net, associé à une symptomatologie déficitaire.

- La schizophrénie hébéphréno-catatonique

Elle est marquée par la catatonie ou discordance psychomotrice. La catatonie est caractérisée par le négativisme, c'est-à-dire le refus du contact avec autrui ou le réel, la passivité et un syndrome moteur pouvant aller jusqu'à la catalepsie, c'est-à-dire une raideur plastique (le corps garde la position qu'on lui impose). Cet état peut être entrecoupé de brusques décharges d'agitation verbale ou physique. Elle est associée à des troubles somatiques (œdèmes, problèmes tensionnels, sueurs...)

- Schizophrénie héboïdophrénique

Elle se caractérise par des troubles psychopathiques, un comportement antisocial pouvant conduire à des conduites délictueuses (toxicomanie, violence...) Elle peut être marquée par des épisodes délirants importants.

- Autres formes

Il existe un certain nombre de pathologie à la limite entre la schizophrénie et d'autres pathologies mentales. On peut citer la schizophrénie pseudo-névrotique ou le sujet névrosé présente quelques traits dissociatifs ainsi que la schizophrénie dysthymique, à la frontière avec la psychose maniaco-dépressive. D'une manière générale, ces formes présentent une gravité moins importante que les schizophrénies au sens propre.

A.4.4. Psychoses chroniques non dissociatives : délires chroniques

Dans les classifications françaises, ce terme regroupe trois pathologies différentes : le délire paranoïaque, la psychose hallucinatoire chronique et la paraphrénie. L'absence de dissociation et de symptomatologie négative les différencient des schizophrénies. Mais comme ces dernières, elles présentent un caractère chronique et leur évolution s'étale sur plusieurs années.

A.4.4.1. Délire paranoïaque

Cette pathologie est en principe de déclaration plus tardive que la schizophrénie. Elle se déclare généralement chez des adultes âgés de plus de trente ans. La manifestation de la maladie est généralement précédée d'angoisses, elle peut être liée à un événement traumatisant ou non. Le sujet atteint ne présente pas forcément une personnalité paranoïaque préexistante.

La personnalité du sujet atteint peut être décrite par les caractéristiques suivantes :

- la surestimation de soi et un orgueil exagéré ;
- la susceptibilité et la méfiance sources de difficultés sociales ;
- les raisonnements ayant l'apparence de la logique mais basés sur des hypothèses erronées ;
- l'agressivité et la rigidité.

La classification usitée en France délimite trois grands types de délires paranoïaques.

A.4.4.1.1. Délire d'interprétation

Le sujet atteint interprète tout le monde extérieur en fonction d'une croyance de base qui prend souvent la forme d'une certitude qu'il est persécuté, victime de malveillances. Tout ce qui l'entoure est matière à raisonnements qui ont toutes les apparences de déductions logiques. Le délire prend progressivement une place de plus en plus importante dans l'existence du malade. Les tentatives de lui faire entendre raison sont systématiquement mises en échec par d'autres raisonnements qui au contraire renforcent ses certitudes. Il peut par exemple affirmer être surveillé par une personne ou une quelconque organisation.

Les conséquences sur la vie sociale et professionnelle sont moins importantes que dans le cas de la schizophrénie. Le handicap social provient plutôt des précautions et des complications que les déductions du malade lui imposent. L'exaltation peut alterner avec des phases de dépression.

A.4.4.1.2. Délire de relation des sensitifs

C'est un cas assez particulier de délire paranoïaque qui touche des sujets à la personnalité dite « sensitive ». Au contraire du délire d'interprétation la personne atteinte apparaît timide, inhibée et soumise. Elle interprète les attitudes de son entourage comme des brimades et des moqueries. Elle vit ces situations de manière difficile et intériorise son ressentiment. Il n'y a pas d'agressivité. Cette pathologie est relativement compatible avec une vie sociale normale.

A.4.4.1.3. Délires passionnels

Ce délire se démarque de la forme interprétative par le fait qu'il présente une base passionnelle. Les interprétations se bornent ici au secteur affecté par l'idée de départ. Les autres compartiments de l'existence du patient ne sont pas affectés contrairement au délire d'interprétation qui se nourrit de tout ce qui environne le malade. Cette pathologie présente une dangerosité importante car la personne atteinte peut devenir agressive envers elle-même ou les autres.

Suivant la certitude de départ qui saisit le sujet on peut dégager trois types de délires passionnels.

a. Délire de jalousie

Le sujet a ici l'intuition de départ que son conjoint le trompe. Par la suite, toutes les indications qui pourront lui servir à étayer cette certitude vont être utilisées. Ce délire est souvent source de violences. Il peut également induire l'alcoolisme

b. Délire de revendication

Le sujet va ici chercher à obtenir la reconnaissance ou la réparation d'un préjudice par tous les moyens à sa disposition (justice, publicité de ses revendications...) L'orgueil et la rigidité cachent ici un profond sentiment d'insuffisance. Le sujet atteint peut se révéler dangereux passant des menaces à la réalisation de celles-ci. Ce délire peut aussi expliquer

les revendications d'inventeurs qui s'estiment non reconnus ou l'attitude d'idéalistes passionnés.

c. Délire érotomaniaque

Le sujet atteint a ici la certitude illusoire d'être aimé par quelqu'un d'autre. Cet autre est souvent une personne célèbre ou bien occupant une position sociale élevée. Comme souvent dans les délires, il s'installe à l'occasion d'une intuition, d'un détail insignifiant comme par exemple un regard. La certitude que cet amour est partagé s'installe progressivement et le sujet reste dans l'espoir. Le fait d'être repoussé sera dans un premier temps interprété comme une preuve de réciprocité. A mesure que les dénégations s'accumulent, l'espoir peut laisser la place à la rancune et mener le sujet à des conduites agressives visant l'individu objet de sa passion ou son entourage.

A.4.4.2. Psychose hallucinatoire chronique

La première description de la maladie est due à Gilbert Ballet au début du vingtième siècle. L'apparition de cette pathologie est en général tardive, c'est-à-dire après trente ans. Les femmes sont davantage touchées que les hommes. Comme dans le délire paranoïaque, il n'y a pas de dissociation. Les symptômes peuvent apparaître brutalement ou bien de manière progressive. Les manifestations principales de la maladie sont des hallucinations qui prennent essentiellement deux formes :

- un automatisme mental : le patient est convaincu qu'une entité a pris possession ou contrôle sa conscience. Le patient a l'impression qu'on commente sa pensée, il présente des automatismes verbaux qui annoncent ses actes et des automatismes psychomoteurs, des gestes obligés par l' « extérieur » ;
- des hallucinations, notamment auditives qui prennent la forme de bruits ou particulièrement d'insultes proférées par les personnes qu'il rencontre. Ces hallucinations peuvent également être olfactives ou gustatives.

D'une manière générale, le patient vit ces hallucinations comme des persécutions ou au contraire est persuadé d'un sentiment de supériorité. Cette maladie peut interférer de manière très importante avec la vie sociale et professionnelle de la personne atteinte.

A.4.4.3. Paraphrénie

C'est un délire d'installation progressive qui débute également chez l'adulte après trente ans et peut apparaître jusqu'à la quarantaine. Il s'agit essentiellement d'une atteinte de l'imaginaire de la personne qui va échafauder des théories incohérentes. L'adaptation à la vie réelle reste bonne surtout dans la forme imaginative et les capacités intellectuelles du sujet ne sont pas touchées. On peut typiquement distinguer deux formes de la maladie :

- la forme imaginative ou paraphrénie confabulante : le délire est nourri par des faits historiques, des lectures ou des personnes rencontrées ; il s'exprime surtout sous la forme d'une thématique de grandeur : le patient se croit le descendant d'une personne célèbre ou porteur de vérités secrètes ;
- la forme fantastique : le délire n'est ici pas basé sur une quelconque réalité ; les idées du sujet paraissent étranges et extraordinaires ; la thématique du délire touche aux domaines du conte, du fantastique et de la science-fiction ; le sujet est souvent joyeux, euphorique.

A.4.5. Autres pathologies où peuvent intervenir les antipsychotiques

A.4.5.1. Trouble bipolaire

Il s'agit de la dénomination actuelle du trouble auparavant dénommé psychose maniaco-dépressive. Il se définit par l'alternance d'accès maniaques ou dépressifs entrecoupés d'épisodes de rémissions. La maladie atteint autant les hommes que les femmes. Les antipsychotiques ne constituent pas le traitement principal ou de première intention de la maladie mais peuvent être indiqués dans le traitement des épisodes maniaques ou de l'agitation qui en découle.

Il existe essentiellement deux formes de la maladie :

- le trouble bipolaire I : il se caractérise par des épisodes maniaques nets ou mixtes qui peuvent être entrecoupés ou non de phases de dépressions plus ou moins importantes ;
- le trouble bipolaire II : ce sont ici les épisodes dépressifs majeurs qui prévalent et qui sont alors entrecoupés de périodes hypomaniaques.

L'accès maniaque peut avoir pour origine des causes psychologiques ou iatrogènes. Il peut être de déclenchement brutal ou progressif.

A.4.5.2. Autres pathologies

Les antipsychotiques peuvent également être utilisés de manière ponctuelle dans les états d'agitation et de confusion aiguë.

**B.DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON ENTRE LES
DEUX GENERATIONS DE MEDICAMANTS :
MECANISMES D'ACTION, INDICATIONS,
TOLERANCE**

B.1. Etudes comparant les antipsychotiques de première et de seconde générations

Au cours des années 2000, de nombreuses études, notamment d'origine anglo-saxonne se sont attachées à comparer l'efficacité des deux générations de traitements antipsychotiques.

B.1.1. Etude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness) [14]

B.1.1.1. Phase 1

B.1.1.1.1. Présentation

Il s'agit d'une importante étude américaine menée entre 2001 et 2004 qui regroupe 57 établissements sous la direction du National Institute of Mental Health.

C'est une étude pragmatique s'intéressant à des patients schizophrènes traités en ambulatoire ou en structure psychiatrique. Dans le cadre de cette expérimentation, ils ont été traités par quatre antipsychotiques différents :

- une molécule de première génération : la perphénazine (une phénothiazine pipérazinée non commercialisée en France),
- trois molécules de seconde génération : la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone.

Les patients ont tous été traités en double-aveugle avec un de ces médicaments et bénéficiaient d'une surveillance mensuelle dans une limite de 18 mois. L'étude ne s'attachait qu'à un seul critère principal : l'arrêt du traitement antipsychotique, toutes causes confondues. Secondairement, elle s'intéressait à la raison d'arrêt du traitement ainsi que les scores obtenus selon les échelles CGI et PANNS.

B.1.1.1.2. Résultats

Globalement, à la fin des 18 mois de traitement, 74 % des patients avaient arrêté leur traitement. Dans le cas des patients traités par antipsychotique atypique, ce sont ceux sous olanzapine qui ont présenté les durées de traitement avant interruption les plus importantes.

Cependant, il apparaît, qu'en moyenne, la durée du traitement dans le groupe olanzapine n'a pas été d'une durée significativement supérieure à celle observée dans l'unique groupe sous antipsychotique typique, c'est-à-dire le groupe perphénazine.

Concernant les effets indésirables neurologiques, la prévalence des troubles extrapyramidaux s'est avérée globalement identique entre les groupes traités par les deux générations de molécules. Cependant, de manière significative, ces troubles ont plus souvent entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par perphénazine.

Les troubles métaboliques ou les phénomènes de prise de poids ont été plus fréquents dans le groupe traité par l'olanzapine que dans les autres. Plus précisément, la prise de poids a été en moyenne de 0,9 kg par mois avec l'olanzapine alors qu'elle était seulement de 0,5 kg dans le cas de la rispéridone et de la quétiapine. Il a même été constaté une diminution de la masse corporelle avec la perphénazine et la ziprasidone. Logiquement, l'augmentation de la masse corporelle a plus souvent conduit à un arrêt de traitement dans le groupe olanzapine que dans les autres. Les marqueurs de troubles métaboliques (cholestérol total, hémoglobine glyquée et triglycérides) ont le plus fortement augmenté avec l'olanzapine suivie par la quétiapine dans une moindre mesure. Comme dans le cas de la masse corporelle on notait une amélioration de ces constantes avec la ziprasidone.

Il faut noter également que la quétiapine s'est distinguée par une prévalence plus importante des troubles cholinergiques. Concernant l'élévation du taux de prolactine, c'est la rispéridone qui a entraîné les augmentations les plus importantes.

B.1.1.2. Phases suivantes [14] [15] [16] [17]

B.1.1.2.1. Phase 1B

Les patients ayant arrêté la perphénazine en phase 1 étaient réassignés dans un groupe particulier où ils recevaient de manière randomisée et en double aveugle une des trois molécules atypiques :

- quétiapine,
- olanzapine,
- rispéridone.

Comme au début de l'étude, l'efficacité relative des molécules était mesurée par la durée moyenne avant les interruptions de traitement. Même si la durée de traitement s'est avérée plus longue avec la quétiapine, les auteurs n'ont pas conclu à des différences

significatives entre les traitements. La rispéridone est le traitement qui a été le plus rapidement arrêté en moyenne.

B.1.1.2.2. Phase 2

Les patients ayant arrêté leur traitement en phase 1 ou 1 B pouvaient rejoindre la phase 2 de CATIE. Celle-ci a été divisée en deux sections différentes : le choix entre les deux options se faisant essentiellement en fonction de la raison principale de l'arrêt en phase 1 :

- la phase 2E (efficacité) était recommandée aux patients ayant arrêté leur traitement pour des problèmes d'efficacité ;
- la phase 2T (tolérance) était recommandée pour ceux dont l'arrêt du traitement était essentiellement dû à des problèmes de tolérance.

Les choix n'étaient pas imposés et se faisaient au cas par cas après discussion entre le patient et le praticien de l'étude le suivant.

B.1.1.2.3. Phase 2E

Le but de l'étude était ici de comparer l'efficacité de clozapine en traitement ouvert à trois autres atypiques administrés en aveugle : rispéridone, olanzapine et quétiapine. Les patients recevant une de ces trois molécules devaient changer de traitement par rapport à la phase 1.

Globalement, il s'est avéré que le changement pour la clozapine dans le cas de ces patients ayant déjà arrêté un autre antipsychotique atypique était plus efficace que le passage aux autres molécules de l'étude. Il faut noter que sur les 49 patients traités par clozapine, deux ont développé des effets secondaires hématologiques dont un cas d'agranulocytose.

B.1.1.2.4. Phase 2T

Les patients de cette partie de l'étude étaient traités en double aveugle par une des molécules suivantes :

- olanzapine,
- quétiapine,
- rispéridone
- ziprasidone

Comme pour 2E, ils recevaient obligatoirement un traitement différent de celui reçu en phase 1.

Le délai d'arrêt avant la fin du traitement a été plus important avec l'olanzapine et la rispéridone. Ces différences étaient surtout significatives pour les patients ayant abandonné la phase 1 pour des problèmes d'efficacité.

B.1.1.2.5. Phase 3

Les patients ayant arrêté leur traitement au cours de la deuxième phase pouvaient participer à la dernière partie de l'étude. Contrairement au reste de l'étude le choix du traitement se faisait de manière ouverte. Le choix assez large était constitué des molécules suivantes :

- aripiprazole,
- clozapine,
- olanzapine,
- perphénazine,
- quétiapine,
- rispéridone,
- dodécanoate de fluphénazine.

On note la réintroduction de deux antipsychotiques de première génération (perphénazine et fluphénazine) ainsi que l'apparition de l'aripiprazole qui commençait à être disponible à ce moment de l'étude. Les patients avaient également la possibilité de combiner deux antipsychotiques différents. Les patients qui n'arrêtaient pas leur traitement étaient suivis jusqu'à dix-huit mois.

Il s'est avéré que très peu de patients ont choisi une monothérapie par un neuroleptique classique, ce qui est en adéquation avec les pratiques actuelles notamment aux Etats-Unis. Les autres médicaments ont par contre été choisis dans des proportions comparables. Certaines molécules ont davantage été retenues pour certains profils :

- les patients avec des problèmes de poids ou de métabolisme ont majoritairement choisi la ziprasidone et l'aripiprazole ;
- la clozapine a plutôt été retenue par les patients malades depuis peu de temps et présentant les symptômes les plus importants, comparativement aux autres traitements ;
- une grande partie des sujets ayant choisi la clozapine ou une combinaison de traitements avaient abandonné dans les phases précédentes pour des problèmes d'efficacité. ;
- peu de patients ayant arrêté les traitements précédents pour des soucis de tolérance ont choisi la clozapine ;
- les problèmes de tolérance dans les phases précédentes ont plutôt conduit les malades concernés à choisir la quétiapine, l'aripiprazole ou la ziprasidone.

Globalement, la durée de traitement avant abandon et la proportion de patients ayant continué le traitement jusqu'au terme de l'étude n'ont pas été significativement différentes entre les différents groupes. Par contre la clozapine, la rispéridone, la quétiapine et la ziprasidone ont plus souvent été arrêtées pour des problèmes d'efficacité que l'aripiprazole, l'olanzapine et les traitements combinés.

Les mesures d'efficacité (PANNS et CGI) ont montré une amélioration des symptômes significative à trois mois et six mois, à l'exception de la quétiapine et de la ziprasidone pour le plus long délai.

Les taux globaux d'effets secondaires modérés à sévères ont été les plus élevés pour la quétiapine, la clozapine et les traitements combinés et les plus faibles pour la rispéridone et l'olanzapine. Plus particulièrement on peut noter les différences suivantes :

- des troubles d'origine anticholinergique ont été plus fréquents avec la quétiapine et absents du groupe rispéridone ;
- les troubles urinaires ont été plus fréquents avec l'olanzapine et la clozapine ;
- la clozapine a davantage été à l'origine d'hyposialorrhées et d'hypotension orthostatique que tous les autres traitements.

- les augmentations de masse corporelle ont été plus significatives avec l'olanzapine et la clozapine alors que toutes les autres molécules atypiques ont été associées à des pertes de poids ;
- assez curieusement l'aripiprazole a été associé à des augmentations de la glycémie ce qui ne correspond pas au profil d'effets secondaire de la molécule alors que la ziprasidone s'est comportée conformément aux attentes en ne perturbant pas la glycémie.

B.1.2. Etude CUtLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) [18] [19]

B.1.2.1. Presentation

Il s'agit d'une étude britannique publiée en 2006 réalisée dans quatorze centres différents. L'étude a été scindée en deux parties :

- CUtLASS 1 qui visait à comparer l'efficacité des antipsychotiques de première et seconde génération en situation réelle ; elle s'attachait également à déterminer si le coût supérieur des ASG était justifié par leur plus grande efficacité ;
- CUtLASS 2 qui visait à comparer la clozapine par rapport aux autres neuroleptiques atypiques.

B.1.2.2. CUtLASS 1

Pour chaque patient, le prescripteur choisissait une molécule de première génération et une molécule atypique. Ils étaient ensuite traités au hasard par l'une ou l'autre en double aveugle. Les antipsychotiques classiques étaient les suivants : chlorpromazine, flupenthixol, halopéridol, loxapine, méthotriméprazine, sulpiride, trifluopérazine et zuclopenthixol. Le choix de l'antipsychotique atypique se limitait à la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la zotépine (non commercialisé en France). Le critère de jugement était le score total sur l'échelle de qualité de vie de Heinrichs.

Cet étude ne montre pas de différence entre les deux générations d'antipsychotiques ni au niveau de l'efficacité ni au niveau de la tolérance.

B.1.2.3. CUtLASS 2

Cette deuxième partie de l'étude visait à comparer l'efficacité de la clozapine par rapport aux autres atypiques chez les patients ayant insuffisamment répondu au traitement pendant CUtLASS1.

La clozapine s'est avérée meilleure que les autres traitements sur la réduction des symptômes. Il n'y a par contre pas eu de différences notables au niveau de la fréquence de survenue des effets secondaires.

B.1.3. Etude EUFEST (European First Episode Schizophrenia) [20]

B.1.3.1. Présentation

Il s'agit d'une étude au niveau européen qui visait à comparer l'efficacité d'antipsychotiques atypiques à une molécule référence de première génération : l'halopéridol. Elle concernait uniquement des patients présentant un épisode schizophrénique pour la première fois.

L'étude a été menée sur des patients âgés de 18 à 40 ans. Il s'agit d'une étude randomisée ouverte. Les patients étaient répartis en cinq groupes suivant la molécule utilisée :

- halopéridol,
- amisulpride,
- olanzapine,
- ziprasidone
- quétiapine.

Les patients étaient suivis douze mois et le critère principal d'étude était l'arrêt du traitement pour n'importe quelle raison, y compris une modification de posologie ou un changement de molécule.

B.1.3.2. Résultats

Le taux d'arrêt de traitement a été significativement plus faible pour tous les groupes traités par un antipsychotique atypique comparativement à celui traité par halopéridol. Il n'a pas été constaté de différence notable dans l'amélioration des symptômes entre les groupes.

Les effets secondaires neurologiques ont été globalement moins fréquents dans les groupes traités par antipsychotiques atypiques.

Le groupe de l'olanzapine est celui qui a présenté l'augmentation de poids moyenne la plus importante alors que la ziprasidone est la molécule ayant le moins induit d'augmentation de la masse corporelle.

Les altérations du métabolisme (cholestérol, triglycérides et glycémies) ont été les plus importantes avec l'olanzapine. Toutefois, ces différences n'ont pas été considérées comme significatives.

Enfin, l'amisulpride s'est démarqué des autres molécules en présentant des élévations de la prolactinémie nettement plus importantes.

B.1.4. Méta-analyses comparant les deux générations d'antipsychotiques [19]

B.1.4.1. Méta-analyse de Leucht et al. (2009)

B.1.4.1.1. Présentation

Elle visait à comparer les deux générations d'antipsychotiques en se basant sur 150 études regroupant en tout plus de 20 000 patients. Les critères de comparaison étaient l'efficacité et la tolérance. Ces études s'attachaient à l'étude de patients atteints de schizophrénies ou de troubles associés.

Sur l'efficacité, les critères de jugement étaient les scores PANNS et BPRS, l'effet sur les symptômes positifs et négatifs ainsi que la qualité de vie et la prévalence des rechutes. Concernant la tolérance, trois effets indésirables étaient pris en compte : la symptomatologie extrapyramidale, la sédation et l'augmentation de la masse corporelle.

B.1.4.1.2. Résultats

Sur l'amélioration des symptômes, la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone se sont révélées supérieures aux antipsychotiques de première génération alors que la quétiapine et l'aripiprazole n'ont pas montré une efficacité supérieure.

Les études sur une longue durée permettant d'apprécier les taux de rechute ont montré une amélioration par rapport à la première génération uniquement pour l'olanzapine et la rispéridone.

Concernant la tolérance extrapyramidale, toutes les molécules de seconde génération se sont révélées meilleures, cela se traduisant par une prescription moins importante de correcteurs antiparkinsoniens.

La prise de poids apparaît plus importante pour l'amisulpride, la clozapine, la rispéridone, la quétiapine et l'olanzapine si on les compare à l'halopéridol, mais pas pour l'aripiprazole. Ces différences n'apparaissent plus si on compare les atypiques aux molécules classiques de faible puissance.

B.1.4.2. Méta-analyse du NICE (2009)

Cette étude avait pour but de mettre à jour les recommandations du National Institute for Clinical Excellence dans le traitement de la schizophrénie. Elle s'attachait à comparer l'efficacité des deux générations d'antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie dans quatre situations différentes :

- traitement initial,
- traitement des épisodes aigus,
- traitement d'entretien,
- traitement des formes résistantes.

Dans tous les cas, l'étude n'a pas vraiment montré de différence d'efficacité entre les deux types d'antipsychotiques. Seul l'intérêt de la clozapine dans les formes résistantes a été montré.

B.2. Comparaison des mécanismes d'action – origine de l'atypicité

B.2.1. Profil pharmacologique des antipsychotiques classiques

La caractéristique principale des antipsychotiques de première génération est le blocage des récepteurs D2 au niveau central. Cette caractéristique est à l'origine de leurs propriétés neuroleptiques qui réunissent leur activité sur la symptomatologie productive des psychoses et leurs effets secondaires caractéristiques. Cependant, ils interagissent également avec d'autres structures cérébrales par le biais de différentes neurotransmissions.

Tous les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs cholinergiques muscariniques à des intensités diverses.

Les neuroleptiques interagissent également avec les récepteurs histaminergiques de type 1

B.2.2. Mécanismes à l'origine de l'atypicité [6] [1] [21]

B.2.2.1. Modulation de l'activité antidopaminergique

B.2.2.1.1. Vitesse de dissociation variable

Une des hypothèses expliquant l'origine de l'atypicité de certains antipsychotiques se base sur la vitesse de dissociation plus ou moins élevée entre une molécule antagoniste et le récepteur D2. En effet les principes actifs de première génération présentent des liaisons fortes et permanentes avec le récepteur D2 alors que la liaison entre celui-ci et les atypiques semble moins forte, moins durable. Cette théorie voudrait que l'antipsychotique se fixe suffisamment longtemps pour produire son action thérapeutique mais finit par se séparer du récepteur pour permettre un regain de l'activité dopaminergique dans les voies responsables des effets indésirables jusqu'à la prise suivante.

B.2.2.1.2. Agonisme partiel des récepteurs D2

Cette propriété très particulière est d'apparition récente dans la classe des antipsychotiques. Dans une approche théorique, elle semble correspondre à

l'antipsychotique parfait qui stimulerait suffisamment les récepteurs dopaminergiques pour maintenir une action contre les symptômes déficitaires et éviter l'apparition de syndromes extrapyramidaux tout en présentant des propriétés antagonistes à même de corriger la symptomatologie positive des psychoses. Il n'existe pour le moment qu'une molécule développée dans ce but sur le marché : l'aripiprazole. Cependant ces propriétés d'agonistes partiels pourraient également exister chez l'amisulpride et le sulpiride.

B.2.2.2. Action sur les récepteurs sérotoninergiques

Les propriétés de certains antipsychotiques atypiques peuvent s'expliquer par un antagonisme de la sérotonine interagissant avec celui des récepteurs D2. Dans le cadre de cette hypothèse, l'antagonisme interviendrait au niveau des récepteurs 5-HT2A situés sur les extrémités dendritiques et axonales des neurones dopaminergiques. L'activation de ce récepteur par la sérotonine entraîne en temps normal une diminution de la sécrétion de dopamine par le neurone cible. Un antagoniste du récepteur 5-HT2A va donc être à l'origine d'une stimulation de l'activité du neurone dopaminergique.

De la même manière, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT2B (récepteur qui agit de manière inverse sur le neurone dopaminergique) pourra rendre un antipsychotique atypique.

B.2.2.2.1. Conséquence sur l'activité thérapeutique

Les effets de certaines molécules sur la symptomatologie cognitive et négative semblent dus à l'antagonisme des récepteurs 5-HT2A situés sur les neurones dopaminergiques de la voie mésocorticale. L'activité de ces antipsychotiques sur la symptomatologie négative serait donc la conséquence directe de l'augmentation du tonus dopaminergique au niveau cortical induit par le blocage des récepteurs sérotoninergiques.

L'antagonisme 5-HT2A pourrait également conduire à une activité sur la symptomatologie positive. Il existe en effet des récepteurs sérotoninergiques sur les neurones corticaux glutamatergiques se projetant sur les corps cellulaires de la voie mésolimbique. On comprend alors qu'une déplétion en glutamate induite par l'antagonisme 5-HT2A entraînerait une diminution de l'activité dopaminergique au niveau limbique, profitable aux symptômes positifs des psychoses.

B.2.2.2.2. Conséquences sur les effets indésirables

L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau des neurones de la substance noire permet d'augmenter la libération de dopamine au niveau striatal. L'élévation de la concentration en dopamine au niveau postsynaptique permettrait de compenser l'antagonisme D₂ concomitant de l'antipsychotique en le déplaçant de ses récepteurs. Au-delà d'un certain seuil d'occupation des récepteurs dopaminergiques striataux par son ligand normal, la symptomatologie extrapyramidale disparaît. L'antagonisme sérotoninergique expliquerait donc la meilleure tolérance des atypiques au niveau neurologique.

La production de prolactine par l'hypophyse est également directement sous contrôle sérotoninergique par le biais de récepteurs 5-HT_{2A}. Cette action pourrait donc venir contrebalancer la baisse du tonus inhibiteur normalement imprimé par la dopamine sur les structures sécrétrices de prolactine. Ce mécanisme ne semble pas se vérifier en pratique.

B.2.3. Profils pharmacologiques des antipsychotiques atypiques [22] [6] [20]

B.2.3.1. Clozapine

Le premier antipsychotique atypique connu est certainement celui qui présente le profil pharmacologique le plus complexe. Son atypicité est due au fait qu'elle antagonise à la fois les récepteurs D₂ et les récepteurs 5HT_{2A}.

Les phénomènes de prise de poids seraient dus à l'antagonisme des récepteurs H₁ et 5-HT_{2c}. Ses propriétés sédatives seraient classiquement dues à l'antagonisme des récepteurs M₁, H₁ et alpha-1.

Les propriétés à l'origine de l'efficacité particulière dans les schizophrénies résistantes restent à élucider, l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} ne pouvant pas expliquer à lui seul pourquoi elle se démarque de tous les autres antipsychotiques sur ce point.

B.2.3.2. Olanzapine

Le profil pharmacologique de l'olanzapine ressemble à celui de la clozapine ce qui est logique au vu de leur parenté structurale. Son atypicité semble également s'expliquer principalement par le blocage concomitant des récepteurs D₂ et 5-HT_{2A}.

La prise de poids semble également induite par le blocage des récepteurs 5-HT_{2C}

B.2.3.3. Quétiapine

Son atypicité semble provenir à la fois du double antagonisme 5-HT_{2A}/D₂ et d'une dissociation rapide des récepteurs D₂, ce qui la différencie de l'olanzapine et de la clozapine qui sont chimiquement proche d'elle.

Le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} et H₁ paraît impliqué dans les problèmes de prise de poids. Ses propriétés sédatives sont attribuables à l'antagonisme des récepteurs M₁, H₁ et alpha-1.

Elle semble également posséder des propriétés d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine (comme un antidépresseur) susceptibles de la rendre intéressante dans le traitement des troubles de l'humeur.

B.2.3.4. Asénapine

Le profil atypique de l'asénapine est dû à son double antagonisme des récepteurs 5HT_{2A} et D₂.

B.2.3.5. Rispéridone et palipéridone

La rispéridone et son catabolite actif présentent des interactions beaucoup moins nombreuses que les deux molécules précédentes. Là aussi, leur profil atypique est attribué au double antagonisme D₂/5-HT_{2A}.

Le fait qu'elles ne bloquent pas les récepteurs H₁ est à mettre en relation avec leur plus faible propension à provoquer des problèmes de poids. La palipéridone se distingue par la perte de l'antagonisme alpha-1 qui peut être à l'origine de problème d'hypertension orthostatique avec la rispéridone.

B.2.3.6. Aripiprazole

Ce composé possède des propriétés bien particulières. C'est un agoniste partiel des récepteurs D2. Cette propriété semble avoir des conséquences variables selon les individus et pourrait tendre vers un antagonisme plus classique chez certains patients.

Il possède également des propriétés anti-5-HT2A.

Le fait qu'il ne soit pas associé à un effet sédatif est corroboré par son absence d'interaction avec les récepteurs habituellement impliqué dans ces phénomènes (alpha-1, H1 et M1).

L'absence d'interaction avec les récepteurs 5-HT2C est à mettre en relation avec l'absence de prise de poids sous aripiprazole.

B.2.3.7. Ziprasidone

Cette molécule originale par sa structure présente un antagonisme des récepteurs 5-HT2A et D2. L'absence de propriétés antihistaminiques explique peut-être le fait qu'elle ne soit pas associée à des problèmes de prise de poids et ce malgré la présence d'un antagonisme 5-HT2C.

B.2.3.8. Amisulpride

Ce composé assez ancien n'est pas considéré à la base comme un atypique. Cependant, il s'est avéré qu'il possédait des propriétés d'agoniste dopaminergique partiel comme l'aripiprazole. Il ne présente pas d'interactions avec les récepteurs sérotoninergiques. Son profil atypique tend à disparaître avec les doses élevées où il se comporterait davantage comme un simple antagoniste des récepteurs D2.

B.2.4. Deux molécules au profil limite : la loxapine et le sulpiride

Le sulpiride possède une activité pharmacologique comparable à l'amisulpride mais il est surtout reconnu pour son activité à forte dose qui le classe comme antipsychotique classique.

Le cas de la loxapine par rapport à la clozapine est comparable. Les doses auxquelles elle a été historiquement utilisée l'a font classer parmi les antipsychotiques classiques alors que l'utilisation de posologies plus faibles pourraient révéler son versant atypique explicable par ses propriétés d'antagoniste de la sérotonine et de la dopamine.

B.3. Comparaison des antipsychotiques dans leurs indications [23] [22]

B.3.1. Schizophrénie

Dans le cas d'une schizophrénie débutante, le traitement de première intention désormais généralement adopté est un antipsychotique de seconde génération. Cette recommandation découle de leurs effets extrapyramidaux et anticholinergiques beaucoup moins importants que ce que l'on constate avec les molécules de première génération.

L'évaluation de l'efficacité du traitement doit être menée au bout de six semaines. La rémission de la maladie ou l'amélioration des symptômes doit conduire à une poursuite du traitement. Si au contraire la thérapeutique mise en place se traduit par un échec, plusieurs solutions peuvent-être envisagées :

- augmentation de la dose l'antipsychotique atypique, mais cela n'est pas toujours possible ;
- instauration d'un autre antipsychotique de seconde génération ;
- traitement par un neuroleptique classique.

Il faut donc noter que dans les référentiels actuels, l'instauration d'un traitement par une molécule de première génération n'est généralement envisagée qu'en seconde intention.

Le traitement par un antipsychotique d'action prolongée administré par voie intramusculaire n'est à envisager qu'en cas de mauvaise observance et uniquement pour des molécules dont la tolérance par le patient a été vérifiée par administration *per os*.

Les antipsychotiques atypiques recommandés en première intention dans le traitement de la schizophrénie sont :

- l'amisulpride, SOLIAN® ;
- l'aripiprazole, ABILIFY® ;
- l'olanzapine, ZYPREXA® ;
- la rispéridone, RISPERDAL® et sa forme d'action prolongée RISPERDALCONSTA®.

La clozapine fait exception parmi les composés atypiques. En effet, son utilisation ne doit être envisagée que dans les formes de la maladie résistante à deux traitements convenablement menés avec deux antipsychotiques différents. Cette approche est dictée par son profil d'effets indésirables particulier.

Les molécules de première génération particulièrement indiquées dans le traitement de la schizophrénie sont les suivantes :

- la chlorpromazine, LARGACTIL® ;
- le flupenthixol, FLUANXOL® et FLUANXOL LP ;
- l'halopéridol, HALDOL® et HALDOL DECANOAS® dans sa forme à action prolongée ;
- la pipotiazine, PIPORTIL® et PIPORTIL L4® dans sa forme d'action prolongée ;
- le zuclopenthixol, CLOPIXOL® et CLOPIXOL ACTION PROLONGEE.

D'autres molécules de première génération, non recommandées officiellement dans le traitement de la schizophrénie peuvent être utilisées de manière ponctuelle dans le traitement de cette pathologie : cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, loxapine, penfluridol, pimozide, propériciazine et sulpiride.

B.3.2. Agitation

Un traitement à base d'antipsychotique est ici indiqué quand l'étiologie de l'agitation est inconnue ou psychiatrique. Quand l'agitation est d'origine somatique, le traitement doit s'attaquer à cette cause.

Le traitement de première intention est ici à base de molécules atypiques. Celles qui sont alors indiquées sont les suivantes :

- l'aripiprazole,
- l'olanzapine,
- la rispéridone.

Les neuroleptiques classiques suivant peuvent être utilisés en seconde intention :

- la chlorpromazine,
- la cyamémazine,
- l'halopéridol,
- la lévomépromazine,
- la loxapine
- le tiapride

B.3.3. Confusion aiguë

Les antipsychotiques ne sont ici indiqués qu'en cas d'agitation associée. Le traitement doit être ici de courte durée, sachant qu'il peut aggraver la confusion d'origine.

Le traitement de référence est ici un neuroleptique classique, l'halopéridol. Deux atypiques peuvent également être utilisés selon les référentiels : la rispéridone et l'olanzapine.

B.3.4. Trouble bipolaire

Actuellement, seuls les traitements de seconde génération interviennent dans cette pathologie.

Deux molécules atypiques sont régulièrement autorisées pour traiter les épisodes maniaques et prévenir la récurrence chez les patients qui ont bien répondu à ces mêmes traitements lors d'un épisode précédent. Il s'agit de l'aripiprazole et de l'olanzapine.

L'asénapine et la rispéridone ne sont indiquées que dans le traitement à court terme de la phase maniaque.

La quétiapine est également autorisée pour le traitement des épisodes maniaques. Elle dispose de plus d'une indication dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs des troubles bipolaires. Son utilité dans la prévention des rechutes d'épisodes maniaques est par contre remise en cause par la HAS depuis 2011.

B.3.5. Utilisation chez l'enfant et l'adolescent [24]

L'utilisation des antipsychotiques dans le domaine de la pédiatrie est relativement courante. Elle se pratique de manière assez importante en dehors des différentes AMM notamment en ce qui concerne les âges limites de prescription. Les domaines d'utilisation sont les schizophrénies, le trouble bipolaire et les troubles du comportement.

Les différentes études ne permettent pas vraiment de déterminer quelle génération de traitement est susceptible d'être la plus efficace chez cette population particulière. Le schéma utilisé chez l'adulte qui consiste à proposer préférentiellement les traitements atypiques en première intention n'est peut-être pas transposable chez les plus jeunes.

B.4. Tolérance comparées des deux générations.

Dès le début de l'utilisation en psychiatrie des neuroleptiques, la constatation de leurs notables effets thérapeutiques s'est accompagnée de la description d'effets secondaires caractéristiques de toute la classe, rapidement considérés comme indissociables de leurs effets thérapeutiques. Les antipsychotiques atypiques possèdent des effets indésirables en commun avec la première génération avec des fréquences différentes. Ils présentent également des problèmes de tolérance spécifiques.

B.4.1. Effets indésirables d'origine neurologique

B.4.1.1. Syndrome extra pyramidal [25]

De par leurs propriétés anticholinergiques variables, on observe déjà une modulation des effets extrapyramidaux au sein même du groupe des antipsychotiques de première génération. En effet, les plus anticholinergiques n'induisent que peu ou pas ces effets indésirables. La contrepartie est alors un fort climat atropinique au niveau périphérique. *A contrario*, les neuroleptiques peu anticholinergiques entraînent beaucoup d'effets extrapyramidaux mais ménagent les récepteurs muscariniques périphériques.

La première caractéristique des antipsychotiques de seconde génération constatée lors de leur introduction fut leur capacité à produire une action thérapeutique sans apparemment entraîner d'effets extrapyramidaux que l'on considérait alors comme le corolaire inévitable des propriétés des neuroleptiques.

Cependant certains atypiques peuvent parfois être à l'origine d'effets indésirables neurologiques. Si la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine n'entraînent quasiment jamais de syndromes extrapyramidaux, ce n'est pas le cas de la rispéridone et de la palipéridone : elles peuvent en effet en provoquer à dose forte. L'utilisation de formes à libération prolongée dans le cas de la palipéridone limite un peu la survenue de ces effets à haute dose.

Des cas de SEP ont été également reportés avec l'aripiprazole, cédant avec une diminution de la dose. Une explication possible serait la présence d'un métabolisme lent du cytochrome P450 2D6 impliqué dans le métabolisme de l'aripiprazole.

B.4.1.2. Syndrome malin des neuroleptiques [26]

Nous avons vu que la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques est un des risques majeurs liés à l'utilisation des antipsychotiques de première génération.

La survenue de cet effet indésirable est beaucoup plus rare avec les atypiques mais pas inexistant. Des cas ont en effet été observés avec la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la ziprasidone et la quétiapine. L'amisulpride ne semble par contre jamais impliqué.

La survenue de ces syndromes avec des molécules présentant une action modérée sur les récepteurs striataux pourrait remettre en cause l'hypothèse purement dopaminergique du mécanisme d'apparition du SMN, qui pourrait alors impliquer la noradrénaline et la sérotonine.

B.4.1.3. Interactions avec la prolactinémie

Les antipsychotiques atypiques entraînent nettement moins d'élévation de la prolactinémie que les neuroleptiques classiques. La rispéridone et la palipéridone peuvent parfois occasionner cet effet secondaire à forte dose. L'amisulpride est également susceptible de provoquer des hyperprolactinémies.

B.4.1.4. Dyskinésies tardives [27]

L'induction de dyskinésies tardives par les neuroleptiques classiques est un phénomène bien connu et étudié. D'une manière générale leur prévalence est de 20 % avec la première génération d'antipsychotiques. Cependant, on sait que le risque augmente fortement avec l'âge et la durée de traitement. Par exemple, au bout de 10 ans, le nombre de patients atteints représente 50 % de la population traitée. Si les dyskinésies tardives touchent en moyenne 7 % des patients traités par an, ce pourcentage monte à 25 % chez les personnes âgées.

Les premières études sur les atypiques semblaient montrer une incidence moindre dans les premières années de traitement. Seulement, ce bénéfice semble disparaître avec l'augmentation de la durée de traitement et de l'âge des patients pour arriver à un taux global de 7 % par an.

De par le caractère tardif de cet effet secondaire, il est difficile de faire la part entre les dyskinésies provoquées par telle ou telle génération d'antipsychotiques car les patients reçoivent généralement les deux types de médicament au cours de leur traitement. Un patient essentiellement traité par antipsychotique atypique reçoit souvent un neuroleptique classique (de manière ponctuelle ou pas) dans un but sédatif.

Enfin, malgré l'instauration des atypiques dans les années 90, la prévalence générale des dyskinésies tardives ne diminue pas.

Il faut isoler la clozapine et la quétiapine de ces considérations, car elles ont montré un intérêt pour juguler les dyskinésies tardives chez des patients psychotiques où elles étaient déjà installées. Il est possible que l'aripiprazole présente les mêmes avantages mais son introduction récente ne permet pas de le déterminer avec certitude.

B.4.2. Effets indésirables métaboliques. [28] [29] [30]

Avant même l'instauration des traitements antipsychotiques, les liens entre psychoses et troubles des métabolismes lipidiques et glucidiques étaient déjà discutés. Cependant ces relations ne sont pas clairement établies. Par exemple chez les patients psychotiques, les troubles du comportement alimentaire recouvrent à la fois des excès de prises de nourriture ou bien au contraire un refus total de l'alimentation.

Il est rapidement apparu que la chlorpromazine et les neuroleptiques de première génération provoquaient des troubles du métabolisme glucidique en aggravant un diabète préexistant ou bien en induisant directement l'apparition d'un diabète de type II.

Les antipsychotiques classiques les moins puissants comme la chlorpromazine sont reconnus pour induire fréquemment des prises de poids plus importantes que les autres.

A contrario, les antipsychotiques classiques ne paraissent pas interférer avec le métabolisme des lipides.

Dans l'ensemble, les neuroleptiques atypiques paraissent interférer davantage avec le métabolisme glucidique mais cette constatation générale cache des disparités entre les différentes molécules utilisées. Les diabètes induits s'apparentent fortement à des diabètes de type II. L'aripiprazole, l'amisulpride et la rispéridone ne paraissent pas provoquer plus d'interférences avec le métabolisme glucidique que les neuroleptiques classiques. Les dibenzo-azépines paraissent plus fréquemment associées à des troubles glucidiques. L'olanzapine et plus encore la clozapine semblent induire ces troubles plus souvent que les neuroleptiques classiques. Les dibenzo-azépines paraissent influencer directement sur la

sécrétion d'insuline et l'insulinorésistance indépendamment de leur action sur la masse adipeuse. Le ou les récepteurs induits dans ce mécanisme restent encore à découvrir

Contrairement aux molécules de première génération, il est établi que les antipsychotiques atypiques interfèrent de façon certaine avec le métabolisme lipidique.

La rispéridone est associée à des augmentations des taux de triglycérides dans des proportions relativement faibles et ne semble pas influencer sur la cholestérolémie de manière plus notable que les neuroleptiques classiques. Il est par contre démontré que l'olanzapine et la clozapine induisent des troubles lipidiques assez importants touchant principalement les triglycérides et dans une moindre mesure la cholestérolémie. Comme pour le métabolisme glucidique, l'amisulpride ne paraît pas interférer avec les constantes lipidiques. Le cas de l'aripiprazole est particulier car en plus de ne pas avoir d'effet néfaste sur ce métabolisme, il semble avoir la propriété de normaliser le bilan lipidique de patients précédemment traités par d'autres antipsychotiques.

Ces disparités se retrouvent globalement dans les études s'attachant à évaluer la prise de poids sous antipsychotiques : l'olanzapine et la clozapine induisent des augmentations de poids significativement plus importantes que les autres atypiques ainsi que les neuroleptiques classiques.

B.4.3. Effets indésirables cardiovasculaires [31]

Les effets des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QTc sont connus depuis longtemps. Une molécule de première génération, la thioridazine (MELLERIL®) a même été retirée du marché à cause de cet effet indésirable.

Une importante étude a conclu que la mortalité d'origine cardiaque est doublée chez les patients prenant un antipsychotique par rapport à la population générale. Elle conclut également à l'existence d'un risque au moins aussi important avec les composés atypiques.

Cette augmentation du risque de mort subite semble être corrélée avec les doses utilisées.

B.4.4. Effets indésirables hématologiques

Des problèmes hématologiques sont possibles avec tous les antipsychotiques et avec une prévalence assez rare. Seule la clozapine est responsable de manière assez fréquente

de neutropénies voire d'agranulocytose, ces troubles pouvant concerner jusqu'à 10 % des patients traités.

Ces agranulocytoses ont d'ailleurs provoqué l'abandon de la clozapine au cours des années 70 avant que son efficacité ne détermine son retour en grâce.

Cette intolérance est un des rares cas où un traitement antipsychotique peut mettre en jeu le pronostic vital et impose un suivi hématologique très strict et un contrôle des antécédents pour tout traitement par la clozapine.

B.4.5. Tolérance comparée chez les enfants et les adolescents [32] [24] [33]

La comparaison des effets latéraux entre les deux générations d'antipsychotiques doit être amendée quand on considère le cas de l'administration de ces molécules à des enfants ou des adolescents. En effet, ils présentent un métabolisme différent et les antipsychotiques peuvent interagir avec les processus liés à la croissance.

L'administration d'antipsychotiques chez un enfant ou un adolescent requiert évidemment au minimum les mêmes précautions que chez un adulte.

Les troubles métaboliques occasionnés par les APA semblent plus importants dans les populations jeunes. Ces molécules semblent occasionner davantage de prises de poids et de perturbations du métabolisme que chez l'adulte. Par exemple, le risque d'obésité est 4,3 fois plus important pour les enfants et 3,2 fois plus important chez les adolescents dans le cas de l'olanzapine.

L'induction d'une sédation et la survenue de dyskinésies tardives sont également plus fréquentes avec l'olanzapine.

La tolérance métabolique de l'aripiprazole semble bonne chez les enfants et les adolescents, reproduisant ainsi les résultats observés chez l'adulte.

La survenue d'hyperprolactinémies est plus problématique chez l'enfant et l'adolescent car elle peut être associée à des problèmes de développement osseux. Comme chez l'adulte, ces augmentations sont essentiellement retrouvées avec les antipsychotiques classiques et la rispéridone

C. TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUE

C.1. Eléments biographiques généraux

Monsieur T est âgé de 37 ans, de nationalité française, célibataire et sans enfant. Il est fils unique et ses parents ont divorcé. Sa mère s'est remariée. Il a obtenu son bac puis a entrepris successivement des études d'anglais, de cinéma et de théâtre. Il ne travaille pas, touche l'AHH et n'est pas soumis à des mesures de protection.

C.2. Pathologie

La première décompensation délirante de Monsieur T est intervenue à l'âge de 19 ans quand il était étudiant à Paris. Ceci a rapidement conduit au diagnostic de schizophrénie paranoïde qui est toujours d'actualité.

Il a depuis subi plus d'une vingtaine d'hospitalisations, ne parvenant pas à traiter sa pathologie de manière durable. Il a été suivi par des hôpitaux parisiens puis lyonnais.

C.3. Arrivée sur Limoges

Monsieur T s'est installé à Limoges à l'automne 2012 pour se rapprocher de sa mère et de son beau-père qui est très investi. Il était alors suivi en consultation simple par un psychiatre qu'il n'a vu qu'à trois reprises.

Son traitement consistait alors essentiellement à la prise de deux antipsychotiques :

- Clopixol® injectable
- Abilify®

C.4. Hospitalisation à Limoges

Il a été adressé au CHS Esquirol par les urgences à la fin du mois d'avril 2013. C'est sa mère qui l'a conduit aux urgences, car elle le trouvait « bizarre » depuis quelques jours. Il est alors hospitalisé en SPDT (soins psychiatriques sans consentement à la demande d'un tiers).

Le premier entretien avec un médecin révèle un homme au contact difficile, agité, présentant un net syndrome dissociatif mais sans hallucinations apparentes. Il témoigne d'un sentiment de persécution. Il est d'une manière générale très angoissé.

Il apparaît qu'il avait alors arrêté de prendre son traitement et qu'il avait consommé du cannabis, usage révélé par une analyse urinaire. Le médecin conclut donc à « une décompensation psychotique chez un patient schizophrène en rupture de traitement ».

C.5. Première prescription à l'hôpital

L'échec du traitement ambulatoire précédent et le témoignage du patient sur des problèmes de tolérance avec le clopixol conduisent à l'instauration d'un nouveau traitement le 30 avril :

- Zyprexa® orodispersible (olanzapine), 20 mg le soir ;
- Tercian® comprimés (cyamémazine), environ 300 gouttes par jour ;
- Valium® gouttes (diazepam), 50 à 100 mg par jour.

La prescription reprend donc le principe de l'association de deux neuroleptiques qui est un schéma très classique dans le traitement des psychoses graves. L'olanzapine constitue le traitement de fond. La cyamémazine vise plutôt à corriger les symptômes aigus et plus particulièrement l'angoisse. Ce traitement est potentialisé par une benzodiazépine, le diazépam. On remarque qu'aucun traitement correcteur n'est proposé en première intention malgré la prescription de deux antipsychotiques. Du Tercian® injectable est également prescrit pour traiter le patient en cas d'accès aigu.

C.6. Evolution du traitement et de l'hospitalisation

Monsieur T est placé à l'isolement en raison de son agitation, les sorties étant réintroduites au bout de deux jours. Il alterne les moments de calme et de tension, parfois au cours de la même journée. Certains traits du discours soulignent bien le délire :

- il parle de manipulation,
- il fait référence à des extraterrestres et délire sur la culture hindoue,
- il boit de l'argile,
- il refuse le scanner car il estime que cet examen est dangereux.

Au bout de quelques jours, un traitement par Lepticur® est ajouté à la prescription initiale car Monsieur T se plaint d'impatiences.

Il est rapidement envisagé de lui proposer un stage, d'abord en mai puis repoussé au mois de juillet en raison de son comportement pas assez satisfaisant.

Fin mai, il effectue une première sortie, à son domicile, pendant une journée entière avec sa mère.

L'amélioration générale de son état conduit à une diminution progressive du Valium® et du Tercian®.

Le médecin du Centre d'Evaluation et de Réhabilitation juge cependant que son état n'est pas encore compatible avec une prise en charge par le CER.

C.7. Instauration du Zypadhera

Au cours du mois de mai, il est également envisagé un traitement antipsychotique injectable dans l'optique d'une sortie et pour pallier aux problèmes d'observance que Monsieur T a pu rencontrer par le passé.

Le traitement proposé est le Zypadhera®, forme retard de l'olanzapine, réservée au secteur hospitalier. Cette limitation est imposée par le risque de syndrome post-injection (sédation, confusion, agitation syndrome extra-pyramidal, convulsions...) pouvant survenir dans les minutes ou les heures suivant l'administration. Ces manifestations peuvent conduire à une hospitalisation.

Le coût très élevé du traitement et ses effets secondaires font que le traitement n'est proposé qu'à un nombre limité de patients. Ils doivent satisfaire les critères suivants :

- non-observant au traitement oral ;
- schizophrénie sévère en échec des autres AP retards ;
- patient amélioré par olanzapine orale ;
- patient ayant accepté le contrat de soins défini par le psychiatre.

La demande de traitement par Zypadhera® doit être validée individuellement par un groupe de médecins de l'hôpital ainsi que par un pharmacien. Enfin le patient sous Zypadhera® fait l'objet d'un suivi particulier au niveau de l'efficacité et de la tolérance.

C.8. Situation début juillet 2013

La demande de traitement par Zypadhera® a été acceptée et Monsieur T a reçu une première injection de 210 mg le 27 juin sans effet secondaire notable. Le relais avec le Zyprexa® s'effectue en 2 ou 3 jours au terme desquels l'olanzapine par voie orale est supprimée.

Son stage va commencer et il ne sera plus hospitalisé que la nuit. L'objectif est une sortie au cours de l'été. Il ne reviendrait alors à l'hôpital que pour les injections.

Conclusion

La mise à disposition d'une nouvelle génération d'antipsychotiques au sein d'une classe ancienne à l'échelle de l'histoire de la thérapeutique moderne a rapidement bouleversé le traitement des psychoses. La réintroduction de la clozapine puis ses dérivés et un certain nombre de molécules originales promettaient une amélioration sensible dans l'efficacité des traitements antipsychotiques et leur tolérance.

Même si les progrès observés dans la prise en charge médicamenteuse des psychoses sont indéniables, les performances des nouveaux traitements sont toutefois à relativiser. Il apparaît que les neuroleptiques classiques sont toujours utilisés de manière importante, ne serait-ce qu'en complément d'un traitement atypique. De plus, la meilleure tolérance à long terme des nouveaux traitements est également à relativiser. En effet, les études montrent que, même si elle est améliorée, la tolérance notamment extrapyramidale des nouveaux antipsychotiques n'est pas aussi parfaite que ce qui était attendu.

De plus, les atypiques ont introduit une nouvelle gamme d'effets indésirables touchant surtout la sphère métabolique.

Il apparaît également que ces nouveaux médicaments ne constituent pas une classe homogène avec par exemple la clozapine et ses propriétés particulières et l'aripiprazole qui présente un profil tout à fait original.

La classe est encore en évolution avec de nombreuses molécules en développement avec notamment l'objectif de cibler plus finement les systèmes sérotoninergiques. Cette recherche est tributaire des avancées concernant la connaissance des mécanismes cérébraux à l'origine des psychoses et plus particulièrement de la schizophrénie.

Références bibliographiques

- [1] FRANCK N., THIBAUT F. « Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques ». *EMC - Psychiatr.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 2, n°4, p. 282-299. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcps.2005.01.001> > (consulté le 12 mars 2013)
- [2] COLONNA L. *Dictionnaire des neuroleptiques*. Paris : J.B. Baillière, 1989. ISBN : 2700801857 9782700801859.
- [3] ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE, ÉD. *Traité de chimie thérapeutique*. Cachan [Paris] : Éd. Médicales Internationales Lavoisier, 2011. ISBN : 978-2-7430-1373-8.
- [4] LANDRY Y., RIVAL Y. *Dictionnaire pharmaceutique: pharmacologie et chimie des médicaments*. Paris Cachan : Éd. Tec & Doc Éd. médicales internationales, 2006. ISBN : 978-2-7430-0926-7.
- [5] FRANCK N. *Les neuroleptiques* [En ligne]. 2005. Disponible sur : < <http://www.isc.cnrs.fr/jea/Neuroleptiques.ppt> >
- [6] STAHL S. M. *Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris : Médecine sciences publications, 2010. ISBN : 9782257000873 2257000870.
- [7] LANDRY Y., GIES J.-P. *Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique: cours et exercices corrigés*. Paris : Dunod, 2009. ISBN : 9782100528882 2100528882.
- [8] MOULIN M., COQUEREL A. *Pharmacologie*. Paris : Masson, 2002. ISBN : 2294003861 9782294003868.
- [9] BORDET R. « Les récepteurs dopaminergiques centraux: Aspects généraux (Partie I) ». *Rev. Neurol. (Paris)* [En ligne]. septembre 2004. Vol. 160, n°8-9, p. 862-870. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)71067-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-3787(04)71067-X) > (consulté le 16 mars 2013)
- [10] KAPSAMBELIS V. *Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologie de l'adulte*. Paris : Puf, 2012. ISBN : 9782130572107 2130572103.
- [11] FRANCK N., THIBAUT F. « Modalités d'utilisation des neuroleptiques ». *EMC - Psychiatr.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 2, n°4, p. 300-339. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcps.2005.08.001> > (consulté le 16 mai 2013)
- [12] DEBRAY Q. *Psychopathologie de l'adulte*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2005. ISBN : 2294019490 9782294019494.
- [13] BESANÇON G. *Manuel de psychopathologie*. Paris : Dunod, 2005. ISBN : 2100490338 9782100490332.

- [14] MCEVOY M. D., LIEBERMAN M. D., STROUP M. D., DAVIS D. P. H., MELTZER M. D., ROSENHECK M. D., SWARTZ M. D., PERKINS M. D., KEEFE P. D., DAVIS P. D., SEVERE M. S., HSIAO M. D., FOR THE CATIE INVESTIGATORS. « Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment ». *Am. J. Psychiatry*. 1 avril 2006. Vol. 163, n°4, p. 600-610.
- [15] STROUP T. S., LIEBERMAN J. A., MCEVOY J. P., DAVIS S. M., SWARTZ M. S., KEEFE R. S. E., MILLER A. L., ROSENHECK R. A., HSIAO J. K. « Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial ». *Schizophr. Res.* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 107, n°1, p. 1-12. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.10.011> > (consulté le 13 juin 2013)
- [16] STROUP M. D., LIEBERMAN M. D., MCEVOY M. D., SWARTZ M. D., DAVIS D. P. H., ROSENHECK M. D., PERKINS M. D., KEEFE P. D., DAVIS P. D., SEVERE M. S., HSIAO M. D., FOR THE CATIE INVESTIGATORS. « Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic ». *Am. J. Psychiatry*. 1 avril 2006. Vol. 163, n°4, p. 611-622.
- [17] STROUP M. D., LIEBERMAN M. D., MCEVOY M. D., SWARTZ M. D., DAVIS D. P. H., CAPUANO P. D., ROSENHECK M. D., KEEFE P. D., MILLER M. D., BELZ M. D., HSIAO, FOR THE CATIE INVESTIGATORS. « Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia After Discontinuing Perphenazine: A CATIE Study ». *Am. J. Psychiatry*. 1 mars 2007. Vol. 164, n°3, p. 415-427.
- [18] PELUSO M. J., LEWIS S. W., BARNES T. R. E., JONES P. B. « Non-neurological and metabolic side effects in the Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Randomised Controlled Trial (CUtLASS-1) ». *Schizophr. Res.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 144, n°1-3, p. 80-86. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.008> > (consulté le 11 septembre 2013)
- [19] HAS. *Rapport de la commission de transparence sur les antipsychotiques de seconde génération*. [En ligne]. 30 novembre 2011. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf >
- [20] RYBAKOWSKI J. K., VANSTEELANDT K., SZAFRANSKI T., THYS E., JAREMA M., WOLFGANG FLEISCHHACKER W., KAHN R. S., PEUSKENS J. « Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST ». *Eur. Neuropsychopharmacol.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 22, n°12, p. 875-882. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.001> > (consulté le 11 septembre 2013)

- [21] PLAZE M. « Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques ». *L'Encéphale* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 34, Supplément 6, p. S237-S241. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006\(08\)75521-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006(08)75521-0) > (consulté le 16 mai 2013)
- [22] STAHL S. M., GRADY M. M., MUNTNER N., CROCQ M.-A., FAIVRE T., TRAN E., LEMOINE P. *Psychopharmacologie essentielle: le guide du prescripteur*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007. ISBN : 978-2-2571-5660-0.
- [23] « Vidal Recos ». In : *eVidal.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.html> > (consulté le 24 août 2013)
- [24] BONNOT O., HOLZER L. « Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent ». *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 60, n°1, p. 12-19. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2011.07.003> > (consulté le 28 mai 2013)
- [25] PASQUIER DE FRANCLIEU S., GERMAIN C., PETITJEAN F. « Syndrome parkinsonien sous aripiprazole : à propos d'un cas ». *L'Encéphale* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 35, n°5, p. 496-498. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2008.06.019> > (consulté le 16 mars 2013)
- [26] KHALDI S., KORNREICH C., CHOUBANI Z., GOUREVITCH R. « Antipsychotiques atypiques et syndrome malin des neuroleptiques : brève revue de la littérature ». *L'Encéphale* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 34, n°6, p. 618-624. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2007.11.007> > (consulté le 16 mai 2013)
- [27] AUXÉMÉRY Y. « Dyskinésies tardives secondaires aux neuroleptiques et antipsychotiques : quelles perspectives thérapeutiques ? » *Ann. Médico-Psychol. Rev. Psychiatr.* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 169, n°8, p. 528-535. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2011.06.012> > (consulté le 10 mai 2013)
- [28] BIOTTEAU M., RECEVEUR-DOUCET C., SUZANNE I., GAILLARD P., CAMUS V. « Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature ». *Ann. Médico-Psychol. Rev. Psychiatr.* [En ligne]. mars 2008. Vol. 166, n°2, p. 93-101. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2005.10.019> > (consulté le 8 avril 2013)
- [29] DENAYER A., DEHERT M., SCHEEN A., VANGAAL L., PEUSKENS J. « Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir ». *L'Encéphale* [En ligne]. avril 2007. Vol. 33, n°2, p. 197-202. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)91550-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006(07)91550-X) > (consulté le 22 avril 2013)
- [30] BOU KHALIL R. « Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques ». *Presse Médicale* [En ligne]. mai 2012. Vol. 41, n°5, p. e238-e243. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.10.013> > (consulté le 14 mars 2013)

- [31] RAY W. A., CHUNG C. P., MURRAY K. T., HALL K., STEIN C. M. « Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2009. Vol. 360, n°3, p. 225-235. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806994> > (consulté le 16 juin 2013)
- [32] BONNOT O., INAOUI R., LLORET LINARES C., COHEN D. « Principes de surveillance des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent ». *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 58, n°6-7, p. 431-438. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2009.09.004> > (consulté le 16 mai 2013)
- [33] MENARD M. L., ASKENAZY F. « Évaluation de l'incidence des événements indésirables sous antipsychotique en population pédiatrique naïve (Étude ETAPE : étude de la tolérance des antipsychotiques chez l'enfant) ». *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 61, n°2, p. 131-132. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2013.01.004> > (consulté le 28 mai 2013)

Table des illustrations

Figure 1 : structure générale des phénothiazines	13
Figure 2 : substitutions du noyau phénothiazine	13
Figure 3 : Chaîne diméthyl-amino-propyl non ramifiée.....	14
Figure 4 : chlorpromazine	14
Figure 5 : acépromazine	15
Figure 6 : chaîne R1 diméthyl-amino-propyl ramifiée.....	15
Figure 7 : lévomépromazine	16
Figure 8 : cyamémazine	16
Figure 9 : propériciazine	17
Figure 10 : pipotiazine	17
Figure 11: pluphénazine	18
Figure 12 : thioxanthène.....	19
Figure 13 : thioxanthène substitué.....	19
Figure 14 : radical R1 des thioxanthènes.....	19
Figure 15 : Zuclopentixol	20
Figure 16 : flupentixol	20
Figure 17 : carpipramine.....	21
Figure 18 : loxapine	21
Figure 19 : clozapine	22
Figure 20 : olanzapine	22
Figure 21 : quétiapine.....	23
Figure 22 : asénapine.....	23
Figure 23 : butyrophénone	24
Figure 24 : butyrophénone substituée	24
Figure 25 : halopéridol.....	25
Figure 26 : pipampérone	26
Figure 27 : dropéridol	26
Figure 28 : pimozide	27
Figure 29 : plenfluridol.....	27
Figure 30 : rispéridone.....	28
Figure 31 : palipéridone.....	29
Figure 32 : noyau benzamide substitué	29
Figure 33 : sulpiride.....	30
Figure 34 : amisulpride.....	30
Figure 35 : aripiprazole.....	31
Figure 36 : dopamine.....	35
Figure 37 : sérotonine.....	39

Table des matières

INTRODUCTION.....	8
A. PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES LEURS CIBLES ET LES PATHOLOGIES TRAITES	9
A.1. Généralités sur les antipsychotiques	10
A.1.1. Historique.....	10
A.1.2. Définition	12
A.1.3. Classification chimique.....	12
A.1.3.2. Composés tricycliques dérivés ou apparentés aux phénothiazines	18
A.1.3.3. Dérivés ou apparentés de la butyrophénone	24
A.1.3.4. Benzamides.....	29
A.1.3.5. Autres antipsychotiques	31
A.1.4. Classification thérapeutique	31
A.1.4.1. Classification de Lambert et Revol (1960)	31
A.1.4.2. Classification de Delay et Deniker (1961)	32
A.1.4.3. Classification de Bobon et coll.	32
A.1.4.4. Classification systématique de Deniker et Ginestet	32
A.1.4.5. Classification de Bobon.....	33
A.1.4.6. Classification de Petit et Colonna	33
A.1.4.7. Classification en fonction de la puissance - Notion d'équivalent chlorpromazine	34
A.1.4.8. Classification de Simon, Lecrubier, Puech	34
A.1.4.9. Limites des méthodes de classification	34
A.2. Neurotransmetteurs et structures cérébrales impliquées dans les psychoses et leurs traitements	35
A.2.1. Voies dopaminergiques.....	35
A.2.1.1. Généralités.....	35
A.2.1.2. Récepteurs dopaminergiques	36
A.2.1.3. Voies dopaminergiques	37
A.2.1.4. Sérotonine	39
A.2.1.5. Autres neurotransmetteurs : acétylcholine, adrénaline, histamine.....	40
A.3. Tolérance des antipsychotiques	41
A.3.1. Effets neurologiques centraux	41
A.3.1.1. Effets indésirables neurologiques précoces	41
A.3.1.2. Effets indésirables neurologiques tardifs	43
A.3.2. Effets indésirables neuro-végétatifs	43
A.3.2.1. Activité anticholinergique : blocage des récepteurs muscariniques	44
A.3.2.2. Activité adrénolytique : blocage des récepteurs alpha-adrénergiques.....	44
A.3.3. Effets indésirables cardiaques.....	44
A.3.4. Effets indésirables endocriniens	45
A.3.5. Effets indésirables métaboliques	45
A.3.6. Syndrome malin des neuroleptiques	45
A.3.7. Autres effets indésirables	46
A.3.7.1. Atteintes hématologiques	46
A.3.7.2. Atteintes cutanées.....	46
A.4. Pathologies où interviennent les antipsychotiques	47
A.4.1. Définition des psychoses.....	47
A.4.2. Psychoses aiguës.....	47
A.4.3. Psychoses chroniques	48

A.4.3.1. Psychoses chroniques dissociatives.....	48
A.4.3.2. Différentes formes de schizophrénie.....	49
A.4.4. Psychoses chroniques non dissociatives : délires chroniques	51
A.4.4.1. Délire paranoïaque	51
A.4.4.2. Psychose hallucinatoire chronique	53
A.4.4.3. Paraphrénie	54
A.4.5. Autres pathologies où peuvent intervenir les antipsychotiques	54
A.4.5.1. Trouble bipolaire	54
A.4.5.2. Autres pathologies.....	55

B. DEUXIEME PARTIE : COMPARAISON ENTRE LES DEUX GENERATIONS DE MEDICAMENTS : MECANISMES D’ACTION, INDICATIONS, TOLERANCE..... 56

B.1. Etudes comparant les antipsychotiques de première et de seconde générations	57
B.1.1. Etude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness)	57
B.1.1.1. Phase 1.....	57
B.1.1.2. Phases suivantes	58
B.1.2. Etude CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)	62
B.1.2.1. Présentation.....	62
B.1.2.2. CUTLASS 1.....	62
B.1.2.3. CUTLASS 2.....	63
B.1.3. Etude EUFEST (European First Episode Schizophrenia).....	63
B.1.3.1. Présentation.....	63
B.1.3.2. Résultats	64
B.1.4. Méta-analyses comparant les deux générations d’antipsychotique.....	64
B.1.4.1. Méta-analyse de Leucht et al. (2009)	64
B.1.4.2. Méta-analyse du NICE (2009)	65
B.2. Comparaison des mécanismes d’action – origine de l’atypicité	66
B.2.1. Profil pharmacologique des antipsychotiques classiques	66
B.2.2. Mécanismes à l’origine de l’atypicité.....	66
B.2.2.1. Modulation de l’activité antidopaminergique	66
B.2.2.2. Action sur les récepteurs sérotoninergiques	67
B.2.3. Profils pharmacologiques des antipsychotiques atypiques	68
B.2.3.1. Clozapine.....	68
B.2.3.2. Olanzapine	68
B.2.3.3. Quétiapine	69
B.2.3.4. Asénapine	69
B.2.3.5. Risperidone et palipéridone.....	69
B.2.3.6. Aripiprazole.....	70
B.2.3.7. Ziprasidone	70
B.2.3.8. Amisulpride.....	70
B.2.4. Deux molécules au profil limite : la loxapine et le sulpiride.....	71
B.3. Comparaison des antipsychotiques dans leurs indications	72
B.3.1. Schizophrénie	72
B.3.2. Agitation.....	73
B.3.3. Confusion aiguë.....	74
B.3.4. Trouble bipolaire	74
B.3.5. Utilisation chez l’enfant et l’adolescent	74
B.4. Tolérance comparées des deux générations.	75
B.4.1. Effets indésirables d’origine neurologique	75
B.4.1.1. Syndrome extra pyramidal.....	75
B.4.1.2. Syndrome malin des neuroleptiques	76
B.4.1.3. Interactions avec la prolactinémie.....	76
B.4.1.4. Dyskinésies tardives.....	76

B.4.2. Effets indésirables métaboliques.	77
B.4.3. Effets indésirables cardiovasculaires.....	78
B.4.4. Effets indésirables hématologiques	78
B.4.5. Tolérance comparée chez les enfants et les adolescents	79
C. TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUE	80
C.1. Eléments biographiques généraux	81
C.2. Pathologie	81
C.3. Arrivée sur Limoges	81
C.4. Hospitalisation à Limoges	81
C.5. Première prescription à l'hôpital	82
C.6. Evolution du traitement et de l'hospitalisation.....	82
C.7. Instauration du Zypadhera	83
C.8. Situation début juillet 2013	84
CONCLUSION	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86

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.

Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements.

Résumé :

Le traitement médicamenteux des psychoses et tout particulièrement de la schizophrénie repose sur la classe des antipsychotiques, médicaments interagissant tous avec les récepteurs D2 de la dopamine.

La classe se compose de médicaments anciens et de molécules plus récentes au profil particulier, qualifié d'atypique par opposition à la première génération qui formait la famille des neuroleptiques. Ces nouveaux médicaments se sont rapidement imposés et ont bouleversé le traitement des psychoses

L'importante efficacité des antipsychotiques s'accompagne d'effets indésirables variés. Ces problèmes de tolérance ont évolué avec l'apparition des atypiques.

Des différences au niveau des interactions avec la dopamine et la sérotonine ont été mises en évidence, expliquant en partie le caractère atypique des traitements les plus récents.

Les intérêts respectifs des deux générations sont actuellement très débattus en ce qui concerne leur tolérance et leur efficacité.

Mots-clés : antipsychotiques, neuroleptiques, atypique, efficacité, tolérance.