

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université abou bekr belkaid

faculté de médecine Dr. B.

Benzerdjeb – Tlemcen

département de pharmacie



جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

دكتور ب. بن زرجب

قسم الصيدلة

## Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé du projet :

Évaluation de l'hyperprolactinémie liée à la prise des antipsychotiques typiques versus atypiques chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie-CHU Tlemcen

Présenté le 13/10/2021 par :

**SETAOUTI Soumia**

**BENMANSOUR Aya**

**Président :** Pr. A. RAHOUI -Maître de conférences « A » en psychiatrie au CHU Tlemcen-

**Membres :**

- ❖ Dr. A. HELLALI- Maître assistante en pharmacognosie
- ❖ Dr. A. HADJILA -Maître assistante en Hydro-Bromatologie

**Encadrant :** Pr. H. BOUCIF- Professeur en psychiatrie au CHU Tlemcen

**Co-encadrante :** Dr. I. LARABI - Assistante en psychiatrie au CHU Tlemcen

# Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** le tout puissant, qui nous a aidé et nous a donné la patience et la force d'accomplir ce modeste travail et le courage durant ces longues années d'étude.*

*À notre encadrant de la thèse, Professeur **BOUCIF** :*

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail, et vous nous avez permis grâce à vos compétences de le mener à terme. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.*

*À notre présidente de jury Professeur **RAHOU** ;*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous avons toujours admiré l'ampleur de vos connaissances, votre modestie et vos qualités humaines.*

*Aux membres de notre jury :*

*Docteur **HADJILA***

*Docteur **HELALI***

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail, nous vous en remercions et vous témoignons notre profond respect.*

*Nos remerciements les plus profonds s'adressent à notre co-encadrante Docteur **LARABI**, assistante en psychiatrie pour son soutien, sa gentillesse, sa disponibilité et ses conseils tout au long de ce travail.*

*Nous tenons également à témoigner notre reconnaissance au Docteur **BOUABDALLAH**, pour toute l'aide qu'elle nous a apportée durant ce travail.*

*Nous remercions plus particulièrement Docteur **ABOUREDJEL** pour tous les efforts déployés en vue d'améliorer la qualité de la formation en pharmacie.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les enseignants du département de la pharmacie qui nous ont formés durant toute notre carrière.*

*Nous remercions sincèrement l'équipe médicale **Dr Benhabib** ; **Dr Meghili** auprès de laquelle nous avons travaillé, Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.*

*Au personnel du service de psychiatrie:*

*Les infirmiers : Samia , Saliha, Imene, Nihed.*

*La pharmacienne : Kheira.*

*Aux secrétaires : Fatiha, Hafsa.*

*Au agent de sécurité : Bachir.*

*Merci pour votre aide*

# Dédicaces

## A mes chers parents :

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient elles me sauraient exprimer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous .*

*Vous ma comblé avec votre encouragement ,soutien, patience,compréhension et affection tout au long de mon parcours.Que Dieu le plus puissant vous accorde santé, bonheur et longue vie à fin que je puisse vous combler à mon tour.*

## A ma mère,

*Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir .Tout ce que je peux t'offrir ne pourra pas exprimer l'amour et la reconnaissance que je porte.*

## A mon père,

*L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect.je te remercie énormément pour tous tes sacrifices pour moi durant mon cursus.*

## A mes adorables Sœurs Zakia , Sarra :

*Mes plus sincères sentiments vont à vous pour toutes les moments qu'on a passé, pour votre aide , encouragement, tendresse et soutien dans les moments pénibles ; je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

## A mon beau frère, Yassine :

*Merci pour votre encouragement continu, votre compréhension ; je te souhaite un avenir plein de joie et de réussite.*

*A ma **grande mère**, que Dieu vous préserve et vous procure une santé et une longue vie. Ainsi, j'adresse mes profonds remerciements à toute ma famille ;à mes oncles ; à mes tantes .*

*Un grand merci aussi à mes amis qui m'ont apporté leur soutien moral et leur amitié pendant le temps que nous avons passé ensemble. En particulier : **Yasmine ; Samia ;***

***Lina ;Amina ; Leila...***

*A ma binôme **Aya** je te remercie pour ton soutien et ton aide.*

*A tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce modeste travail.*

*A toute ma promotion avec laquelle j'ai partagé des moments inoubliables.*

*A tous ceux qui me sont chers , je présente mes sincères remerciements et ma profonde*

*gratitude. ...**Soumia***

*A l'Éternel, mon Dieu, le Tout puissant de m'avoir aidé à arriver au bout de mes études de pharmacie, lui qui m'a accompagné dès le début jusqu'à la fin, il est mon ombre à ma main droite.*

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.*

*À la mémoire de cher père ce travail est dédié à mon père et mon premier maître décédé trop tôt qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études j'espère que du monde qui est sien maintenant ils apprécient cette humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.*

*À la mémoire de ma grand-mère qui nous a quitté pour un monde meilleur, c'est vrai qu'elle n'est pas avec nous pour récolter le fruit de ces sacrifices mais elle reste toujours la plus présente.*

*A ma chère mère Mehammedi Amaria tu as toujours été pour moi un exemple d'une mère respectueuse, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer la femme que tu es. Grâce à toi Mama j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité je voudrais te remercier pour ton amour ta générosité ta compréhension ton soutien fut une lumière dans toute mon parcours aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi, ce modeste travail et le fruit de tous les sacrifices que tu as déployée pour mon éducation et ma formation. Je t'aime maman et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A ma chère sœur Asmahen et mon grand frère Omar El Farouk qui n'ont pas cessé de me conseiller encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.*

*À mes 2 petits frères Nassim Erahmmen et Ibrahim Naim qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*A ma demi sœur Amani awatif.*

*A mon beau-frère Nassim pour son soutien et sa générosité merci d'être parmi nous.*

*A mes 2 nièces Sirine et Basmet Amel je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie vous avez apporté beaucoup de bonheur à notre famille, je vous aime.*

*A mes chères tantes Fatiha et Naziha pour ses aides et supports dans les moments difficiles, qui je souhaite Une bonne santé.*

*À mes chères amies (Khouira, Hadjer, Hadjer, Ikram, Salima) je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et de souvenir de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

**. . .Aya**

# Sommaire

Liste des abréviations.....	x
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des figures.....	xvi
Introduction générale.....	1
Partie théorique.....	2
<b>Chapitre I : Les troubles mentaux.....</b>	<b>4</b>
1-Introduction.....	5
2-Historique.....	6
3-Epidémiologie.....	7
4-Les troubles psychotiques(aigues/chroniques) .....	8
4-1-Bouffée délirante aigue.....	8
4-2-Schizophrénie.....	12
4-3 Troubles délirants.....	17
5-Les troubles bipolaires.....	22
6-Dépression à symptomatologie psychotique.....	24
7-Les troubles psychotiques induits par les substances /médicaments.....	27
8-Les troubles de la personnalité.....	28
<b>Chapitre II : Les antipsychotiques.....</b>	<b>31</b>
1-Introduction.....	32
2-Historique.....	32
3-Physiopathologie.....	34
4-Les voies de transmissions.....	35
Les antipsychotiques classiques .....	44
1-Pharmacocinétique.....	44
2-Pharmacodynamie.....	44

3-Indications.....	45
4-Contre-indications.....	46
5-Effets indésirables.....	46
5-1-Psychiques.....	46
5-2-Neurologiques.....	47
5-3-Métabolique et neuroendocrinien.....	47
5-4-Neurovégétatifs.....	48
5-5-Hématologiques.....	48
5-6-Troubles digestifs.....	48
5-7-Effets cutanés et oculaires.....	48
5-8-Toxicité cardiaque .....	48
5-9-Syndrome malin.....	48
5-9-1-phase d'installation.....	49
5-9-2-phase d'état.....	49
5-9-3- complication.....	49
6-Correction des effets indésirables des NLP classiques.....	49
6-1-syndrome malin.....	50
6-2-effets neurologiques.....	51
6-2-1- akathisie.....	51
6-2-2-dyskinésie aigues.....	51
6-3-neurovégétatifs.....	52
6-4-toxicité cardiaque.....	52
6-5-effet métabolique et neuroendocrinien.....	52
6-5-1-correction d'hyperglycémie.....	52
6-5-2-correction de surpoids.....	52
6-6-effets cutanés et oculaires.....	53
6-7-effets hématologiques.....	53

7-Principales interactions médicamenteux.....	53
7-1-interaction pharmacodynamique.....	53
7-2-interaction pharmacocinétique.....	53
8-Précaution d'emplois des neuroleptiques classiques.....	54
Les antipsychotiques typiques à libération prolongée ou action prolongée.....	56
Les antipsychotiques atypiques.....	57
1-Pharmacocinétique.....	57
2-Pharmacodynamie.....	57
5-Effets indésirables.....	60
4-Indications.....	58
5-Les contre indications.....	59
6-Principales interactions médicamenteux.....	61
7-Précaution d'emplois des antipsychotiques atypiques.....	62
Les antipsychotiques atypiques à libération prolongée ou à action polongée.....	62
<b>Chapitre III : Généralités sur la prolactine.....</b>	<b>70</b>
1-Définition et structure.....	71
2-Rappels physiologiques.....	72
2-1-sécrétion et tissus cibles.....	72
2-2-contrôle et régulation de la sécrétion.....	73
2-2-1-régulation centrale (hypothalamique).....	73
2-2-2-autorégulation.....	73
2-2-3-régulation périphérique.....	74
3-Roles physiologiques de la prolactine.....	75
4-Dosage de la prolactine.....	76
4-1-taux de prolactine normal (physiologique).....	76
4-2-taux de prolactine élevé (pathologique).....	77

<b>Chapitre IV : L’hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques.....</b>	<b>78</b>
1-Définition de l’hyperprolactinémie médicamenteuse.....	79
2-Epidémiologie.....	79
3-Physiopathologie.....	80
3-1- L’hyperprolactinémie des neuroleptiques classique.....	81
3-2- L’hyperprolactinémie des antipsychotiques atypiques.....	82
4-Conséquences cliniques de l’hyperprolactinémie.....	73
5-Diagnostic différentielle.....	84
6- Prise en charge.....	86
<b>La partie pratique.....</b>	<b>87</b>
1-But de l’étude.....	88
2-Matériels et méthodes.....	88
2-1-L’objectif principal.....	88
2-2-Les objectifs secondaires.....	89
3-Type de l’étude.....	89
4-Population de l’étude.....	89
5-Outils d’évaluation.....	90
5-1-Outil d’évaluation principal : Biologique.....	90
5-1-1-Principe biologique de la méthode.....	90
5-1-2-Mode opératoire de la méthode.....	91
5-2-Outil d’évaluation secondaire : Clinique.....	92
6-Collecte et exploitation.....	92
6-1-Questionnaire de l’étude.....	92
7-Déroulement de l’étude.....	94
7-1-Conditions de prélèvement .....	95
8-Analyse des données statistiques.....	97
9-Résultats.....	98



9-1- Présentation de la population.....	98
9-1-1 Répartition de la population selon le type de médicament.....	100
9-1-2 Répartition de la population selon le type de médicament et le sexe...	100
9-1-3 Répartition de la population selon le type de médicament et la classe d'âge.....	101
9-1-4 Répartition de la population selon l'état civile .....	101
9-1-5 Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	102
9-1-6 Répartition de la population selon le type de médicament et l'activité professionnelle.....	102
9-1-7 Répartition de la population selon le niveau social.....	103
9-1-8 Répartition de la population selon le type de psychose.....	103
9-1-9 Répartition de la population selon le type de médicament et le traitement antipsychotique.....	104
9-1-10 Répartition de la population selon le type de médicament et la dose...	104
9-1-11 Répartition de la population selon le type de médicament et la durée de traitement.....	105
9-1-12 Répartition de la population selon le type de médicament et les habitudes toxiques.....	105
9-2- Hyperprolactinémie.....	106
9-2-1 L'évolution de la prolactinémie chez la population traitée par les deux types d'antipsychotiques.....	109
9-2-2 Fréquence de l'hyperprolactinémie avec les deux types de médicament.....	109
9-2-3 Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament.....	110
9-2-4 Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le sexe.....	110
9-2-5 Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le traitement prescrit.....	111
9-2-6 Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament.....	112

10-Discussion.....	112
Conclusion.....	116
Bibliographie.....	118
Les annexes.....	123

## Liste des abréviations :

**5-HT** : 5- HydroxyT ryptamine ou Sérotonine.

**Aa** : Acide aminé.

**ATD** : Antidépresseur tricyclique.

**Ang II** : Angiotensine II.

**ATCD** : Antécédents .

**APA** : American psychological Association.

**BDA** : Bouffées délirants aigus.

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique.

**BNZ** : Benzodiazépines.

**CCK** : Cholécystokinine.

**CI** : Contre-indication.

**CIM** : Classification internationale des maladies.

**COMT** : Cathéchol-O-méthyl-transférase.

**CPK** : Creatine phosphokinase.

**CTZ** : zone chimioréceptrice.

**CYP 450** : Cytochrome P450.

**D1;D2; D3**: Récepteurs de la dopamine.

**D3** : Vitamine D.

**DA** : Dopamine.

**DHA** : Acide docosahexaénoïque.

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone.

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.

**DTS**: Désorientation temporo spatiale.

**ECG** : Électrocardiographie.

**ECT** : Electroconvulsivothérapie.

**EDM** : Episode dépressif majeur.

**EDMP** : Episode dépressif majeur avec symptôme psychotique.

**EI** : Effet indésirable.

**FSH** : Hormone folliculo-stimulante.

**GH** : Growth Hormone ( hormone somatotrope).

**GnRH** : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

**H1** : Récepteur à l’histamine.

**Hba1c** :Hémoglobine glyquée.

**HD** : Hormones thyroïdiennes.

**HDT** : Hospitalisation à la demande d’un tiers.

**IgA** : Immunoglobuline de classe A.

**IM** : Intramusculaire.

**IMAO a/b** : Inhibiteurs des Inhibiteurs des MonoAmine Oxydases.

**IMC** : Indice de masse corporel.

**IRA**: Insuffisance rénale aigue.

**ISRNA**: Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la noradrenaline.

**ISRS**: Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine.

**IV** : Intraveineuse.

**KDa** : kiloDalton.

**LDH** : Lactate déshydrogénase.

**LH** : Luteinizing Hormone (gonadostimuline).

**LP** : Libération prolongée.

**LSD** : diéthyllysergamide.

**M1** : Récepteur muscarinique.

**Mg** : Milligramme.

**Min** : Minute.

**MNS** : Mort du nourisson subit.

**mUI/L** : Milli unité international par litre.

**ng** : nanogrammes.

**NLP** : Neuroleptiques.

**NLPG** : Neuroleptiques de première génération.

**NLSG** : Neuroleptiques de seconde génération.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PA** : Principe actif.

**PET-scan** : Tomographie par émission de position.

**PCP** : phencyclidine.

**PHC** : Psychose hallucinatoire chronique

**PIF** : Facteur préimplantatoire.

**PO** : Per os (voie orale).

**QTc** : Intervalle QT corrigé.

**SDF** : Les personnes sans abri.

**SNC** : Système nerveux central.

**SST** : Sismothérapie.

**T3** : triiodothyronine libre.

**TOC** : Troubles obsessionnels compulsifs.

**TRH** : Hormone thyroïdienne.

**TSH** : Thyroïdostimuline hypophysaire.

**VIP** : Peptide vasoactif intestinal.

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Les différents thèmes délirants retrouvés dans les troubles délirants.....	33
<b>Tableau II :</b> Conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine.....	34
<b>Tableau III :</b> Les symptômes majeurs/mineurs retrouvés dans syndrome malin des neuroleptiques classiques.....	34
<b>Tableau IV :</b> Pharmacocinétique des antipsychotiques atypiques.....	65
<b>Tableau V :</b> Contre-indications des antipsychotiques atypiques.....	67
<b>Tableau VI :</b> Fréquences relatives des effets indésirables des antipsychotiques atypiques.....	68
<b>Tableau VII :</b> Âge moyen de la population répartie selon le type de médicament.....	102
<b>Tableau VIII :</b> Présentation de la population.....	102
<b>Tableau IX :</b> Hyperprolactinémie détectée sous les deux générations d'antipsychotiques .....	110
<b>Tableau X :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par un antipsychotique selon le type de médicament.....	110
<b>Tableau XI :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les deux générations de neuroleptiques.....	110
<b>Tableau XII :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon le sexe.....	111
<b>Tableau XIII :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon la classe d'âge .....	111
<b>Tableau XIV :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon le type de psychose.....	111
<b>Tableau XV :</b> La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon le traitement prescrit.....	112

**Tableau XVI :** La moyen de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon les habitudes toxiques.....113

**Tableau XVII :** Relation entre la moyenne de la prolactinémie et les symptômes associés.....113



## Listes des figures

<b>Figure 1</b> : Les voies dopaminergiques.....	48
<b>Figure 2</b> : Structure chimique des phénothiazines.....	50
<b>Figure 3</b> : structure chimique des Thioxanthènes.....	51
<b>Figure 4</b> : structure chimique des Butyrophénones.....	51
<b>Figure 5</b> : structure chimique des Benzamides.....	52
<b>Figure 6</b> : structure chimique de Sultopride .....	52
<b>Figure 7</b> : structure chimique de Sertindole .....	53
<b>Figure 8</b> : structure chimique de Ziprasidon .....	53
<b>Figure 9</b> : structure chimique de dibenzo -oxazépine .....	54
<b>Figure 10</b> : structure chimique des quinolones .....	54
<b>Figure 11</b> : structure chimique de l'halopéridol.....	62
<b>Figure 12</b> : structure chimique de lévomepromazine.....	63
<b>Figure 13</b> : structure chimique de la chlorpromazine .....	63
<b>Figure 14</b> : structure chimique d'amisulpride .....	70
<b>Figure 15</b> : structure chimique de la rispéridone .....	70
<b>Figure 16</b> : structure chimique de l'olanzapine.....	71
<b>Figure 17</b> : structure chimique de clozapine.....	72
<b>Figure 18</b> : structure chimique de la aripiprazole.....	73
<b>Figure 19</b> : structure chimique de la quétiapine.....	73
<b>Figure 20</b> : structure chimique de risperdalconsta L.p.....	74
<b>Figure 21</b> : structure chimique de paliperidone.....	76
<b>Figure 22</b> : structure tridimensionnel des hélices de la prolactine.....	78
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population selon le type de médicament.....	104

<b>Figure 24</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et le sexe.....	104
<b>Figure 25</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et la classe d'âge.....	105
<b>Figure 26</b> : Répartition de la population selon l'état civil.....	105
<b>Figure 27</b> : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	106
<b>Figure 28</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et l'activité professionnelle.....	106
<b>Figure 29</b> : Répartition de la population selon le niveau social.....	107
<b>Figure 30</b> : Répartition de la population selon le type de psychose.....	107
<b>Figure 31</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et le traitement antipsychotique.....	108
<b>Figure 32</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et la dose.....	108
<b>Figure 33</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et la durée de traitement.....	109
<b>Figure 34</b> : Répartition de la population selon le type de médicament et les habitudes toxiques.....	109
<b>Figure 35</b> : Fréquence de l'hyperprolactinémie avec les deux types de médicament.....	114
<b>Figure 36</b> : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament.....	114
<b>Figure 37</b> : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le sexe.....	115
<b>Figure 38</b> : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le traitement prescrit.....	115
<b>Figure 39</b> : Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament.....	116

## **Introduction générale :**

Les psychoses sont un ensemble de troubles psychopathologiques caractérisées par l'existence d'épisodes dits « psychotiques ». Ceux-ci se manifestent par une altération du sens de la réalité accompagnée souvent d'hallucinations et d'idées délirantes. Pour lesquelles il est très difficile de comprendre l'état d'esprit dans lequel se trouve le patient (1).

La psychose peut toucher n'importe quelle personne et peut être traitée comme n'importe quelle maladie . Son traitement se caractérise par un ensemble de modalités thérapeutiques différentes. Il y a les traitements pharmacologiques , les traitements psychosociaux et le soutien de la communauté. Parmi les traitements pharmacologiques ; les médicaments les plus efficaces sont les antipsychotiques aussi appelés neuroleptiques (2).

Les neuroleptiques ont été considérés dès leur découverte comme des médicaments ayant une action antipsychotique c'est-à-dire réduisant les symptômes observés dans les troubles psychotiques (délire ; agitation ;hallucination) , mais aussi ils ont un rôle anti déficitaire en agissant sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (3).

C'est pour cela ces neuroleptiques de première génération et plus précisément Largactil et Halopéridol ont révolutionné le traitement de la maladie mentale et dans la prise en charge des malades psychotiques et ils ont constitué la base de la psychopharmacologie (3)

La terminologie neuroleptique qui signifie littéralement «< qui pend le nerf>> a été proposé par Delay et Deniker à cause des effets secondaires neurologiques de ces molécules mais ils peuvent présenter aussi des troubles cardiovasculaires et endocriniennes .les neuroleptiques classiques peuvent induire une hyperprolactinémie qui est un trouble endocrinienne fréquent mais largement sous- estimé (4,5).

Plusieurs études rapportent que la perturbation de taux de la prolactine est plus significative avec les neuroleptiques classiques qu'avec les atypiques (6).

A partir de ce que nous venons de développer se pose la question suivante pour savoir : est ce qu'il ya une relation entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une hyperprolactinémie

L'objectif principal dans ce mémoire est d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et la survenue d'une hyperprolactinémie chez les patients suivis au niveau de service de psychiatrie du CHU – Tlemcen.

Le but principal dans ce travail est de prendre conscience de la gravité de l'hyperprolactinémie liée à la prise des antipsychotiques par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie et d'adapter en conséquence la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

L'hypothèse de ce travail est que l'apparition d'une hyperprolactinémie est plus fréquente chez les patients traités par les neuroleptiques classiques (typiques) que chez les patients traités par les antipsychotiques atypiques.

Pour pouvoir répondre à notre question, ce travail est divisé en deux parties: une partie théorique et une partie pratique où on a effectué une étude prospective reposant sur la comparaison du taux de la prolactine après la prise de médicament antipsychotique typique et atypique chez les malades suivis au service de psychiatrie CHU-Tlemcen.

# Partie théorique



## **1-Introduction :**

La santé mentale est une composante essentielle de la santé car elle se caractérise par l'équilibre entre les diverses dimensions de la vie notamment (physiques, mentales, affectives et spirituelles) et définie comme un état de bien-être qui figurent dans la constitution de l'OMS.

C'est aussi la capacité d'adopter une aptitude de l'esprit à fonctionner normalement et répondre de manière appropriée aux stimuli de l'environnement donc le pouvoir d'apprécier la vie.

On parle alors de troubles mentaux lorsque cet état de bien être est perturbé par des affections psychiatriques, D'où le développement d'un conflit inconscient avec la réalité ; ici les personnes malades sont incapables d'accomplir leur tâche quotidienne ou de changer leur comportement ce qui rendent difficile l'adaptation aux différents défis de la vie et les dépasser au fil du temps tout en créant un grand désarroi chez elle-même et chez les autres.

Les troubles psychiques se situent aux troisièmes rangs des maladies les plus fréquentes après cancer et les maladies cardiovasculaires sans distinction d'âge de genre ou de milieu social et les épisodes psychotiques concernant tout et peuvent conduire à la mortalité.

Ce sont la première cause d'invalidité et d'arrêts de longue durée et peuvent mettre l'individu en situation d'handicap, leurs répercussions économiques et sociales sont importantes (précarité, exclusion, la vie dans la rue SDF et le suicide).

Les troubles mentaux peuvent revêtir différentes formes notamment :

Troubles d'humeur (dépression bipolaire)

Troubles anxieux (toc ; phobie)

Schizophrénie

Trouble de la personnalité (trouble de personnalité antisocial)

Troubles de l'alimentation (boulimie ; anorexie mentale)

Aussi peuvent avoir plusieurs causes (multi facteurs contribuent au déclenchement de ces troubles) citant :

- ✓ Biologique
- ✓ Génétique
- ✓ Environnement/expérience

## ✓ Affections physiques

Quelle qu'en soit la cause, les problèmes de santé mentale d'une personne ne sont pas de la faute de celle-ci, nul ne choisit d'avoir un problème.

## 2-Historique :

Au Ve siècle avant notre ère, Certains philosophes s'intéressent déjà à la pensée et à l'intelligence ; pour Pythagore le cerveau était le siège de toute activité mathématique et philosophique ainsi que de la folie (7). Les âges mûrs ont représenté une période plutôt morne en matière d'humanité, mais les circonstances étaient particulièrement difficiles pour les personnes avec la maladie psychotique (8). Pendant l'ère médiévale, des patients présentant la psychose ont été emprisonnés dans les Dungeon à côté des criminels. Ses sujets malades ont été souvent accusés pour la pratique de la sorcellerie. (9)

En 1409 à l'influence des arabes qui sont les premiers inventeurs d'hospitalisation, le premier asile ouvre ses portes à valence en Espagne en 1676 de plus en plus d'hôpitaux sont créés en nouvelle France pour accueillir les déviants et les éléments improductifs de la société. (9) La psychose de condition a été introduite la première fois par Karl Friedrich comme abréviation « de névrose psychique, » quand la névrose alors s'est rapportée à n'importe quelle maladie de système nerveux. C'est pour cette raison qu'il avait 40 symptômes d'encéphalopathie. (7)

En 1801, Philippe Pinel veut sortir les patients du régime de terreur auquel ils sont soumis pour lui la folie n'est pas totale il est possible de communiquer avec le malade et le soigner (10), l'année suivante le mot psychose fait son apparition. Il provient des mots grecs : « *psyche* » signifiant l'âme et le « *osis* » signifiant l'anomalie (11). La psychose de condition a été également employée pour discerner des troubles de l'esprit de la « névrose » qui a été pensée pour affecter le système nerveux.(7)

Au fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, un psychiatre allemand Emil Kraepelin a annoncé un neuf approche « clinique » à la maladie mentale par opposition à celle « symptomatique ». (12) Il a reclassifié toutes les maladies mentales décrites jusque-là selon les types de symptôme partagés ou les syndromes, plutôt que les groupant et il a basé sur les 40 symptômes principaux.(7) Kraepelin est souvent considéré comme le père de la catégorie psychiatrique moderne et en particulier noté pour diviser la psychose en deux formes distinctes : côté dépressif maniaque de folie et l'autre de démence.(9) L'ancien a inclus un éventail entier des troubles affectifs s'échelonnant de la dépression clinique unipolaire au trouble bipolaire et à d'autres problèmes d'humeur(13).



Le côté de démence s'est rapporté à la maladie mentale indépendante des troubles affectifs et caractérisée par détérioration psychotique et désintégration cognitive. (12)

En 1895, Freud commence à prendre de plus en plus de place dans le domaine de la psychologie, il amène les patients à faire de l'introspection et à comprendre les traumatismes du passé(11). En 1926, la schizophrénie est définie pour la première fois en suisse selon cette définition la maladie n'affecte pas l'intelligence, en 1935 la lobotomie est utilisée pour soigner les patients en enlevant une partie de leur cortex. (13)

### **3-Epidémiologie :**

- Environ 3 personnes sur 100 connaissent un épisode psychotique au moins une fois dans leur vie.(14)
- La psychose frappe autant les hommes que les femmes de toutes les cultures et groupes socio-économiques. (14)
- Comparativement aux hommes, les femmes sont touchées par la psychose a un âge plus avancé alors qu'elles ont établi des liens sociaux et professionnels plus solide dans l'ensemble, les femmes réagissent mieux à la plupart des traitements que les hommes, par contre le risque de rechute chez la femme est plus élevéeà certain période (ménopause ; cycle menstruelle...).(15)
- Le risque suicidaire chez les schizophrènes est 20fois supérieur à celui de la population générale et il représente 10% à 13% chez eux.(16)
- L'Algérie est en transition épidémiologique la schizophrénie représente 1% des maladies mentaux.
- En Algérie, près de 3 millions d'Algériens souffrent de schizophrénie a expliqué le Pr Tedjiza, chef de service de psychiatrie à l'hôpital Drid Hocine à Alger. Le professeur a aussi précisé qu'il est évident que le taux de 1% est largement dépassé en Algérie tant le cumul de facteurs déclenchant est important et tant le traitement n'est pas systématique. (17)
- Selon le Pr Kacha, chef de service hospitalo-universitaire de la clinique psychiatrique de Chéraga, la schizophrénie est classée au premier rang des troubles psychiatriques en Algérie, deux hommes pour une femme sont touchés par la maladie, cette pathologie occupe 70% des lits d'hospitalisation.(18)

- La prévalence sur la vie du trouble délirant a été estimée à 0.2% ; le type le plus fréquent est le délire de persécution. Le trouble délirant à type de jalousie est probablement plus fréquent chez l'homme que chez la femme mais il n'y a pas globalement de différence majeure de fréquence pour le trouble délirant entre homme et femme. (19)
- Les troubles dépressifs peuvent survenir à tout âge, mais se développent généralement entre le milieu de l'adolescence, au cours de la vingtaine ou de la trentaine
- En consultation médicale générale, près de 30% des patients signalent des symptômes dépressifs mais moins 10% d'entre eux présentant une dépression majeure. (20)
- Environ 470 000 personnes souffrantes de troubles psychotiques ont été prises en charge en 2014 par le système de soin français, soit une prévalence de 7.4 pour 1000 habitants. Tous âge confondus, elle est 30% plus élevée chez les hommes. (21)
- La prévalence augmente avec l'âge pour se stabiliser à partir de la cinquantaine à un taux d'environ 10%.
- Parmi les personnes repérées par l'algorithme 72% bénéficient d'une prise en charge. (20)

#### **4- Les troubles psychotiques : Aigue et Chronique :**

##### **4-1- La bouffée délirante aigue :**

###### **1. Définition :**

La bouffée délirante aigue (typique) est un épisode psychotique transitoire comme « Un coup de tonnerre dans un ciel serein » survenant brusquement chez un sujet jusque-là indemne de troubles psychiques, caractérisée par un délire à thèmes polymorphes disparaissant parfois spontanément au bout de deux à trois semaines sans laisser de séquelles, ou être annonciatrice d'une maladie psychique sérieuse. (22) Souvent accompagné de troubles hallucinatoires multiples.

La personne atteinte n'a pas conscience qu'elle délire ; elle ne manifeste aucun recul par rapport à ses pensées et à son discours décousu. Comme dans les troubles psychotiques, sa perception de la réalité est modifiée, le fonctionnement de son esprit et ses relations avec le monde extérieur sont profondément bouleversés (20, 22).

Dans le DSM 'IV' :

Classiquement, elle est définie comme un délire avec une symptomatologie psychique ; les signes psychotiques apparaissent dans moins de 6 mois et c'est la résultante de l'ensemble des troubles psychotiques brefs (au moins 1 jour et moins de 1 mois) et des troubles schizophréniformes (au moins 1 mois et moins de 6 mois). (23)

La disparition spontanée de la BDA est rare

Une BDA non diagnostiquée, ou non/mal traitée ou avec signes de mauvais pronostic (**annexeI**) peut évoluer vers une chronicité et passer à une schizophrénie (24).

## **2. Les symptômes :**

Le signe le plus caractéristique est l'insomnie. Très souvent, dans les jours précédant la bouffée délirante, la personne ne dort plus ou très peu(21). Elle peut aussi avoir un comportement inhabituel ou ressentir une anxiété diffuse, qui peut se manifester par de la tristesse ou une certaine exaltation.

Les circonstances favorisant l'apparition : ( 22, 25)

Sujet Jeune de 18 et 30 ans « Adolescents et Jeunes Adultes »

Début souvent brutal

Comportement inhabituel trois à quatre jours avant le début de la crise (Début progressif)

Présence d'un Facteur déclenchant :

- Choc émotionnel
- Échec Professionnel ou Scolaire
- Séparation ou Deuil
- Emprisonnement
- Service Militaire

## **3. La clinique :**

BDA est un délire non systématisé (va dans tous les sens) avec une adhésion totale du sujet à son délire (aucune critique du délire), une oscillation de l'humeur selon les phases délirantes (participation thymique), une dépersonnalisation importante avec altération de la perception de l'image du soi physique et psychique et de l'environnement (Impression de ne plus être soi-même et d'être étrange au monde extérieur) et une absence de désorientation temporo-spatiale (22)

La BDA peut induire des troubles du comportement : (20)

- Excitation psychomotrice, Stupeur, Logorrhée (flot de parole incessant) ou Mutisme
- Fugue, Actes Médico-légaux

Se manifeste par :

Des idées délirantes Polymorphes : s'enchainent, se chevauchent et se mélangent avec une grande impression d'incohérence et une richesse hallucinatoire (Auditives, Cénesthésies, Olfactives et Visuelles) (24)

Automatisme Mental très souvent présent : Grand Automatisme Mental ou Syndrome d'influence mécanismes polymorphes : Hallucinations, Illusion, Interprétation, Intuition, Imagination

Thèmes Multiples : Persécution, Grandeur ou Mégalomanie, Influence, Mystique ...

Dans la BDA, on peut retrouver un risque d'Auto/Hétéro-agressivité : (20, 22)

→ Risque d'Auto-agressivité (Suicide) : Syndrome d'influence, Délire de persécution avec participation thymique en rapport

→ Risque d'hétéro-agressivité : Délire de grandeur (mégalo manie) avec allure mystique

Devant des signes psychotiques (délire), il faut toujours éliminer une pathologie organique, une prise de toxique avant de penser à une pathologie psychiatrique.(27)

#### **4. Evolution :**

Généralement la BDA s'évolue en trois formes citant : (28, 29)

1. Episode régressif et unique :

\*Survenue d'un épisode unique sans récurrence (50% des cas)

\*Guérison en quelques jours ou semaines avec un mois d'hospitalisation

2. Evolution intermittente avec récurrence :

\*BDA à répétitions identique au 1er épisode ou différente du 1er épisode

\*Diagnostic différentiel : Psychose maniaco-dépressive

3. Evolution vers la chronicité :

\*Dès la première BDA ou après plusieurs BDA rapprochées.

\*Chez le sujet jeune, évolution vers une schizophrénie et chez le sujet âgé, évolution vers un délire non schizophrénique.

## 5. Stratégie thérapeutique :

### ① Hospitalisation :

\*BDA est une urgence psychiatrique (peut être dangereux pour lui-même et pour les autres)

\*Une HDT 'Hospitalisation à la demande d'une tiers personne' peut être mise en place voire une HO « Hospitalisation d'office » (demandée par un juge ou un procureur) selon les circonstances(27).

Il faut toujours rechercher une Modalité d'hospitalisation à appliquer au patient pour ne pas encourir un risque légal

### ② Bilan clinique et biologique complet :

Rechercher une pathologie organique ou une prise de toxiques

### ③ Traitement Médicamenteux : (Neuroleptiques / Antipsychotiques)

\*Incisifs (Anti-hallucinatoires type Haldol®)

\*Antipsychotiques de 2ème génération

\*Sédatifs

\*Anxiolytiques

La durée du traitement se décide en fonction de l'évolution : (24)

→ 1er épisode de BDA : Traitement de 6 mois + Surveillance

→ 1ère Rechute : Traitement de 1 an

→ 2ème Rechute : Traitement de 5 ans

→ 3ème Rechute : Traitement à vie

### ④ Psychothérapie :

\*Psychothérapie de Soutien pour accompagner le patient jusqu'à l'arrêt du traitement (même après la sortie de l'hôpital) (30)

## ⑤ Sismothérapie (ECT) :

- se fait en cas de résistance ou de contre-indications au traitement médicamenteux

- est le traitement de référence d'une BDA chez la Femme Enceinte

## 4-2- la schizophrénie :

### 1. Définition clinique

Contrairement à ce qui est fréquemment rapportés la schizophrénie n'est pas un dédoublement de la personnalité mais plutôt une maladie mentale très sérieuse et fréquente caractérisée par la difficulté de la distinction entre les expériences réelles et imaginaires et rend les individus incapables de déterminer leurs pensées, émotion et comportement avec la distorsion du sentiment de soi qui est souvent exprimé par des hallucinations.(31)

### 2. Critères diagnostiques (les signes cliniques qui définissent la maladie) :

L'expression clinique de la schizophrénie repose sur 3 grands symptômes principaux et un seul neurocognitif. (32) (annexe II)

#### ✓ Les symptômes productifs (positifs) :

Dont l'activité de la voie mésolimbique est la plus perturbée traduite par les hallucinations, agitation, agressivité et délire.

#### (Annexe III)

#### ✓ Les symptômes déficitaires (négatifs) :

Dont l'activité de la voie mésocorticale est la plus touchée traduite par le retrait émotionnel, retrait sur soi « incapacité d'agir ». (Annexe III)

#### ✓ Symptômes désorganisés :

La forme polyvalente dont les 2 voies sont incriminées caractérisés par la rupture de l'unité psychique du sujet qui va engendrer une désorganisation de l'activité mentale avec une perte d'harmonie touchant les 3 sphères de la vie psychique « Pensée, Comportement, Affect ». (31, 33)

Tous ce qui est inexpliqué dans la Schizophrénie entre dans la Désorganisation (AnnexeIV).

### ✓ Troubles neurocognitifs

Ne sont pas spécifiques mais ils sont invalidants et répondus à la maladie, caractérisée par des troubles de la mémoire et la baisse de l'attention visuospatiale (incapacité à élaborer des informations et à résoudre des problèmes un patient peut présenter des symptômes d'une ou de plusieurs catégories). (34)

Selon la DSM IV :

A. Les symptômes caractéristiques : deux ou plus pendant au minimum un mois :(35)

1. Idées Délirantes

2. Hallucinations

3. Discours Désorganisé

4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

5. Symptômes négatifs : émoussement affectif, Alogie, Perte de volonté

B. Un seul symptôme est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations entraînent un syndrome d'influence(27)

C. Dysfonctionnement social et retentissement socio-professionnel

D. Durée > 6 mois (comprend au minimum 1 mois des symptômes du Critère A)

E. Exclusion d'un trouble Schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur

F. Exclusion d'une affection médicale générale organique et d'une prise de substance(28)

### **3. Les formes cliniques :**

✓ La schizophrénie paranoïde : lorsque les symptômes positifs s'expriment au début.

✓ La schizophrénie désorganisée : lorsque la désorganisation de l'état psychique, comportemental et affective s'exprime au premier plan.

✓ La schizophrénie catatonique : ces formes sont rares et caractérisées par la perturbation psychomotrice spécifique.

✓ Schizophrénie indifférenciée : associée aux symptômes négatifs dans la majorité des cas avec un tableau clinique réunit tous les symptômes des formes précédentes d'un degré moins intense.

✓ Schizophrénie résiduelle : stade chronique de l'évolution de la maladie est caractérisée par une symptomatologie peu intense. (27, 32)

#### 4. Étiopathogénie :

L'étiopathogénie est multifactorielle (Héréditaire, Génétique, Biologique « Dopaminergique surtout », Environnementale, Neuro-pathologique et Neuro-développementale, Perturbations Cognitives).

Les facteurs biologiques :

a/ L'hypothèse dopaminergique :

Il s'agit d'une dysrégulation du système dopaminergique

→ Une augmentation de la libération phasique de dopamine dans les régions limbiques sous-corticales est responsable de « symptômes positifs ».

→ Dans les régions corticales préfrontales, la libération tonique de dopamine est diminuée, aboutissant ainsi à une diminution du tonus dopaminergique se traduisant par une perte de motivation et des perturbations des fonctions exécutives « symptômes négatifs ». (36)

b/ L'hypothèse sérotoninergique :

→ hypofonctionnement sérotoninergique

→ Dans une approche tenant compte des interactions monoaminergiques, une modulation inhibitrice du tonus dopaminergique par la sérotonine.

c/ L'hypothèse glutamatergique :

→ Une meilleure connaissance du rôle du glutamate dans le développement et le fonctionnement cérébral par son action sur la plasticité neuronale et sur l'apoptose, ainsi qu'une meilleure appréhension des interactions entre les fibres glutamatergiques cortico-sous-corticales et la transmission dopaminergique, expliquent la place de celui-ci dans les modèles étiopathogéniques récents de la schizophrénie. (36,37)

→ hypofonctionnement de la transmission glutamatergique avec une hypersensibilité compensatrice des récepteurs.

d/ l'hypothèse noradrénergique :

→ rôle de la dopamine dans la voie de synthèse de la noradrénaline (celle-ci est en effet produite par hydroxylation de la dopamine)



→Un dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques induirait une phase prépsychotique, démasquant une perturbation dopaminergique lorsque la noradrénaline est activée, au-delà de la capacité du système, par une stimulation environnementale tel un stress. L'hyperéveil lié à une hyperactivité noradrénergique du locus coeruleus ainsi relancée par le stress, participerait à l'apparition des symptômes positifs (hallucinations, délire, désorganisation) (24, 31)

e/ l'hypothèse GABA-ergique :

→L'acide gamma-amino-butyrique est le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant dans le cerveau.

→Hypofonctionnement GABA ergique entrainant un déficit dans l'inhibition de la transmission dopaminergique.

Les neuropeptides (neurotensine, CCK, somatostatine, neurotrophine) et les marqueurs immunitaires sont inclus dans la théorie biologique de la schizophrénie. (34, 38)

Les facteurs neuro-développementales :

→Des anomalies structurelles cérébrales séquellaires de perturbations précoces du neurodéveloppement (au cours de la vie intra-utérine), pourraient être impliquées dans l'étiopathogénie des schizophrénies. (39)

→Sur le plan clinique, la présence de signes d'immatunité neurologique et de dysmorphies mineures présents dès l'enfance, l'existence de prodromes infra cliniques et d'anomalies cognitives précoces, et les modalités évolutives représentent des éléments qui apparaissent également liés au développement ainsi qu'à certains processus de maturation. (32)

Les facteurs neuro-pathologique :

→Dans la schizophrénie, l'activité du cerveau est probablement beaucoup plus perturbée que ne l'est sa structure. Ces perturbations du fonctionnement pourraient relever de l'atteinte des voies de transmission de l'information plutôt que des centres dédiés à des fonctions spécifiques. (40)

Les facteurs génétiques :

→La schizophrénie est un syndrome complexe, caractérisée par une polygénéité et une probable hétérogénéité génétique.

→La schizophrénie serait le résultat de plusieurs combinaisons de gènes interagissant avec une variété de facteurs environnementaux, à la fois biologiques et psycho-sociaux.

→Le mode de transmission d'un phénotype de schizophrénie ne répond pas à un modèle mendélien classique.

→27 localisations de gènes ont été suggérées, dont 4 ont été établies (sur les chromosomes 6p, 22q, 8p et 13p). (39)

→Tous ces gènes ont en commun d'être impliqués dans la transmission glutamatergique.(41, 42)

→Parmi les gènes considérés comme candidats, de nombreux résultats contradictoires ont été obtenus, le gène COMT codant la catéchol-O-méthyl transférase (enzyme clef dans le catabolisme de la dopamine) semble jouer un rôle probable en particulier lorsqu'il s'y associe une prise de cannabis.(36)

## 5. Evolution :

On parle d'évolution qu'après 1 année de symptomatologie ; et elle se manifeste par Cinq stades.

- ❖ Épisodique avec symptômes résiduels entre les épisodes
- ❖ Épisodique sans symptômes résiduels entre les épisodes
- ❖ Évolution continue
- ❖ Épisodique en rémission partielle
- ❖ Épisode Unique en rémission complète

## 6. La stratégie thérapeutique :

- ✓ Hospitalisation : souvent nécessaire dans les formes aiguës, les troubles du comportement, le refus thérapeutique, le risque Auto/Hétéro-agressif.
- ✓ Bilan Complet : Clinique et Biologique complet (parfois recours au Scanner ou à l'ECG).
- ✓ Chimiothérapie : Favorisation de la monothérapie et des neuroleptiques atypiques qui sont mieux tolérés avec relais éventuels par antipsychotiques injectable d'action prolongée (posologie à la dose efficace) (43)
  - → Neuroleptiques anti-productifs anti-délirants : Traitement des symptômes paranoïdes
  - → Neuroleptiques sédatifs : Atténuation des états d'agitation

- → Neuroleptiques désinhibiteurs : Lutte contre les symptômes déficitaires
- → Neuroleptiques atypiques : Action anti-productive et anti-déficitaire

✓ Sismothérapie (ECT) : utilisée dans les :

\*Formes Catatoniques

\*Formes résistantes au traitement

\*Femme enceinte

\*Urgence vitale avec refus thérapeutique

✓ Psychoéducation : pour le patient et son entourage après stabilisation de son état générale :

- Explication de la Maladie
- Explication des symptômes et de leurs mécanismes
- Explication de la nécessité de la prise du traitement
- Explication des principes, de l'utilisation et des effets secondaires du traitement.

✓ Psychothérapie : deux modèles essentiels.

- Psychothérapie de soutien (Le Psychothérapeute doit rester neutre par rapport au patient)(44)
- Remédiations (Thérapies) cognitivo-comportementales pour développer les habilités et les activités sociales.

✓ Sociothérapie : repose sur

- Réintégration dans la société et Réadaptation socio-professionnelle.
- Assurance de la proximité et de la gratuité des soins.

✓ Ergothérapie : Thérapie par le Travail (le sujet malade engage dans les différentes activités pour stimuler le sens de responsabilité chez lui).

## **4-3- les troubles délirants :**

### **1. Définition clinique :**

Le délire est un trouble du contenu de la pensée, c'est une réalité à laquelle adhère le sujet (adhérence totale) ou une conviction absolue attachée à une ou plusieurs idées qui sont non

soumises à la preuve et à la démonstration et non rectifiable par le raisonnement. Il peut se voir dans les psychoses, dans les troubles de l'humeur et dans les accès maniaques. (45)

Les idées délirantes sont de thèmes uniques ou multiples qui sont élaborés par un ou plusieurs mécanismes ; sont organisées selon une logique ou sans liens et sont différentes des croyances religieuses, culturelles et historiques.(46)

Avant de penser à un délire suite à une pathologie psychiatrique, il faut éliminer un délire suite à une cause organique (Tumorale), une cause métabolique, une cause iatrogène, etc....

## **2. Classification des Délires :**

Basé sur la DSM IV :

- a) Délire Aigu
- b) Délire Chronique :
  - i. Délire schizophrénique (Délire paranoïde) :
    - a. Psychose Hallucinatoire chronique PHC
    - b. Paraphrénie
  - ii. Délire non Schizophrénique (Délire paranoïaque)

## **3. Sémiologie du délire :**

Les démarches d'analyses sémiologique du délire aigu ou chronique : (Précision des caractéristiques du syndrome en 8 étapes)(47)

- ① Début ② Thème ③ Mécanisme ④ Degré de Systématisation ou d'organisation
- ⑤ Mode d'extension ⑥ Degré de conviction ou d'adhésion au délire ⑦ Participation émotionnelle ⑧ Évolution

**(Annexe VIII) (47)**

### **1. Début :**

- a) Aigu : Délire exprimée d'emblée ou précédé par des prodromes (Anxiété, Tristesse, Euphorie).(48)
- b) Progressif : Installation en quelques jours ou semaines avec des changements d'habitudes, une bizarrerie du comportement, Repli sur soi, irritabilité.(49)

**2. Thème :** Thématique Délirante : ensemble des idées sur lesquelles le sujet porte sa conviction délirante (les thèmes peuvent être uniques ou associés). (50)

**Tableau I :** les différents thèmes retrouvés dans les troubles délirants.

<b>Persécution</b>	<p>Sujet qui est convaincu qu'il est la proie d'un monde hostile (où on lui veut du mal), qu'il est victime de préjudices, d'agression ou d'allusions malveillantes</p> <p>L'origine de la persécution peut être floue non déterminée (gens, forces célestes, pouvoir politique) ou précisé (Précurseur désigné avec un risque de passage à l'acte hétéro-agressif)</p>
<b>Mégalomanie (Grandeur)</b>	<p>Tendance à la surestimation de soi, avec des idées de richesses et de puissance (Exp : quelqu'un qui se prend pour le prophète ou pour Dieu)</p> <p>Souvent associé au Thème Mystique</p>
<b>Mystique</b>	<p>Sujet qui est convaincu qu'il a une mission divine à accomplir (Exp : quelqu'un qui pense qu'il doit unir tous les musulmans de la terre)</p> <p>parfois associé à la Mégalomanie</p>
<b>Influence</b>	<p>Sujet influencé par quelque chose (sentiment qu'une force externe le commande)</p> <p>Sujet qui n'est pas maître de ses actions ni de ses sentiments car ils lui sont imposés</p> <p>Risque de passage à l'acte Auto-agressif (Mécanisme le plus important de suicide chez les psychotiques)</p>
<b>Filiation</b>	<p>Sujet qui dénie son origine (Déni de Soi) et qui est convaincu qu'il est issu d'une ascendance illustre (Royale, Divine, Célébrité); associé au thème de Mégalomanie</p>
<b>Possession diabolique ou démoniaque</b>	<p>Sujet est convaincu qu'il est possédé par un diable ou une force maléfique</p>
<b>Revendication</b>	<p>Sujet est convaincu qu'il a subi un préjudice :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quérulent processif : conviction d'avoir été lésé (Lésion non corporelle) exp : « argents » avec acharnement sur les plaintes et les procédures pour récupérer son droit (revendication du droit)</li> <li>▪ Sinistrose délirante : conviction d'avoir subi un préjudice corporel</li> </ul>

	<p>après un accident de travail ou une intervention chirurgicale (Revendication de la réparation du préjudice)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inventeur méconnu : conviction d'avoir découvert ou inventé quelque chose</li> </ul> <p>(Revendication de la priorité des découvertes)</p>
<b>Hypochondriaque</b>	Sujet qui est convaincu qu'il a subi des transformations corporelles avec la présence d'êtres ou de corps étrangers dans son propre corps (exp : Présence de verres dans son cerveau ou parasites dans son sang)
<b>Erotomaniaque</b>	Sujet est convaincu qu'il est aimé par une autre personne (généralement la personne est d'un niveau social plus élevé que le sujet)
<b>Damnation ou Négation d'organe</b>	(Syndrome de Cotard) : Sujet qui est convaincu qu'il est damné et condamné à mourir suite à la mort ou l'absence d'un ou plusieurs organes de son propre corps (exp : Sujet qui ne mange plus car il est convaincu qu'il n'a plus ou pas d'estomac)
<b>Jalousie</b>	Sujet qui est convaincu que sa partenaire est infidèle et le/la trompe

### 3. Mécanisme :

C'est l'ensemble des modalités d'élaboration de la Thématique délirante

#### ✓ Hallucinatoire : « Perception sans objet à percevoir »

→ Hallucinations psychosensorielles : Auditive (exp : j'entends une voix qui me parle dans mes oreilles), visuelle, olfactive, gustative, tactile ou cénesthésique (à l'intérieur du corps)(51)

→ Hallucinations psychiques : le stimulus est perçu dans la pensée pas dans les organes de sens (exp j'entends une voix « intérieure » qui me parle dans ma tête)

#### ✓ Interprétatif : « Explication erronée à une perception exacte ou jugement faussé d'une perception réelle »(52)

→ Point de départ réel et un faux raisonnement

- ✓ **Intuitif** : « **Idée fausse admise sans vérification ni raisonnement logique, en dehors de toute donnée objective ou sensorielle** » ; et c'est un mécanisme rarement isolé(45)

→ évidence soudaine et immédiate sans justification logique (exp : j'ai compris tout à coup que j'étais le fils de Dieu)

- ✓ **Imaginatif** : « **Fabulation** » ; un Mécanisme rare

→ Fabulation de faux événements et souvenirs (sujet vit le rôle central dans son imagination), exp : sujet qui imagine qu'il vivait dans deux monde parallèle, le premier où il était marié avec une femme et avait des enfants avec elle et le deuxième où il était marié avec une démons et avait des enfants avec elle).(49, 53)

#### **4. Evolution :**

- Activité régulière ou évolution par vagues délirantes (malgré la prise correcte du traitement).
- Disparition de la symptomatologie (rémission sous traitement).
- Chronique sur mode délirant continu avec phases d'exacerbation « épisodes féconds à bas bruits » (résistance au traitement).
- Enkystement du délire (garde le délire persistant dans sa tête même sous traitement).

#### **5. Etiologies (les causes) :**

Le trouble délirant peut provenir d'un :

- Évènements marquants dans la vie du sujet ou la vie familiale : échec ou succès (Accès maniaque), rupture sentimentale, décès d'un proche, stress émotionnel, traumatisme psychique.
- Contexte du puerpéralité : grossesse, accouchement, avortement
- Date religieuse ou historique
- Facteurs organiques : dysthyroïdie, fièvre, effets indésirables d'un traitement médical
- Toxicité : prise récente de drogue ou syndrome de sevrage

#### **6. La Stratégie thérapeutique :**

- Mise en place d'une relation patient médecin efficace.
- Prise en charge des complications traitement symptomatique par les neuroleptiques sédatifs ou benzodiazépines.

- Parfois antipsychotique atypique le « traitement curatif » parfois combiné avec une psychothérapie de soutien.
- Si le patient est considéré comme dangereux l'hospitalisation est nécessaire.
- Il faut savoir que pour déplacer la principale zone de préoccupation du patient de la fixation délirante vers une zone plus gratifiante est un objectif difficile. Mais raisonnables du traitement à long terme.

## **5-Les troubles bipolaires :**

### **1. Définition clinique :**

Les troubles bipolaires, anciennement appelés psychose maniaco-dépressive sont caractérisés par des variations de l'humeur disproportionnée dans leur durée et leur intensité. Les troubles du comportement qui accompagnent ces phases, désorganisent profondément la vie de la personne touchée et dégradent ses relations familiales et professionnelles ; les troubles bipolaires sont une maladie qui peut être grave et qui nécessitent un traitement de longue durée.

(54)

### **2. Critères diagnostiques (signes cliniques qui définissent la maladie) :**

Les symptômes des troubles bipolaires sont des cycles où alternent des phases d'excitation, manie, et dépression.

C'est ainsi qu'ils sont souvent reliés par des périodes où l'humeur est normale. Ils ont une intensité, une durée et une fréquence qui varie d'une personne à une autre l'alternance des symptômes peut-être impressionnante entre hyperactivités agressivités absence d'inhibition puis tristesse à complements et démotivation totale.(55)

Selon les symptômes on parle parfois de trouble bipolaire de type un et deux :

Type un : caractérisée par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non d'épisodes dépressifs majeurs.(56)

Type deux : le trouble bipolaire du type II associé au moins un épisode dépressif majeur avec hypomanie.(57)

### **3. Les formes cliniques :**

- ✓ La phase maniaque : se manifeste par une euphorie anormale hyperactive ou agressive. La personne malade conçoit une confiance déraisonnable en elle-même elle fait ou dit ce qui lui passe par la tête. Sans considération des conséquences de ses actes. Avec un nom opinion d'elle-même et ne supporte aucune critique, devient irritable. (51)



Certains malades se révèlent d'ailleurs très performant professionnellement ou très créatif mais la manie a surtout des conséquences négatives.

- ✓ La phase dépressive : caractérisée par l'installation de découragement en quelques jours voire quelques semaines. Elle sera profonde si la phase maniaque a été haute, les sujets malades deviennent indifférents à tout tristes fatigués et un ralentissement de la pensée s'installe les symptômes sont ceux d'une dépression sévère ces manifestations durent 2 à 3 fois plus longtemps que les phases maniaques et les idées suicidaires sont fréquemment considérées comme un moyen de se libérer de sa maladie.(52)
- ✓ La phase mixte : pendant cette période mixte la personne présente simultanément des symptômes de manie et de dépression (agitation, troubles du sommeil s'observe de la façon transitoire lors de la fin d'un accès maniaque et le déclenchement d'épisodes dépressifs...).(57)

#### **4. Etiologies (les causes) :**

La théorie la plus explicative de l'origine de ces troubles est certainement liée à la génétique donc une forte prédisposition familiale traduit par une vulnérabilité de l'humeur et une incapacité à réguler ses émotions.

L'environnement joue aussi un rôle dans le déclenchement du trouble bipolaire pendant les premiers épisodes par exemple manque de sommeil, décalage horaire, travail de nuit.

D'autres facteurs considérés comme des éléments déclencheurs tels : les infections du SNC les traumatismes crâniens, l'alcoolisme ou la toxicomanie.

#### **5. La stratégie thérapeutique :**

En cas d'instabilité psychomotrice avec auto/hetero-agressivité ; le passage à l'hospitalisation est primordial.

Traitement médicamenteux : le traitement de fond destiné pour prévenir les rechutes.

Les 3 classes thérapeutiques utilisées pour traiter les personnes maniaco-dépressives sont :

- Les thymo-régulateurs (sels de lithium) : il faut un bilan médical au préalable (FNS, glycémie, fonction rénale, la TSH, test de grossesse, ECG).

Les effets secondaires :

- Somnolence
- Tremblements de main

- Perturbation de la glande thyroïde.
- L'anti épileptique (valproate et carbamazépine) : précaution d'utiliser chez la femme en procréation et enceinte.

Lamotrigine pour prévenir les épisodes dépressifs.

- Les neuroleptiques atypiques : prescrits pour traiter les épisodes maniaques et d'autres pour prévenir les récurrences (Abilify® Olanzapine® Risperdal® Zyprexa®).

Pour le traitement des phases aiguës la prescription des neuroleptiques sédatifs ou celle du traitement du fond avec des doses plus élevées est primordiale.

Traitement non médicamenteux :

Privilégier la psychoéducation du malade et son entourage pour bien maîtriser sa maladie associée ou non de psychothérapie

Les psychothérapies cognitives comportementales ou d'inspiration analytique agissent peu sur les troubles proprement dit mais permettent à la personne de travailler sur elle-même. (56)

## **6-La dépression à symptomatologie psychotique :**

### **1. Définition clinique :**

La dépression est un trouble mental unipolaire dans laquelle la personne malade souffre d'une tristesse et angoisse quasi permanente qui s'accompagne d'une perte de plaisir et désir pour ses activités quotidiennes avec sous-estimation de soi ; elle peut s'accompagner d'autres symptômes tels que « l'inattention, la perte ou la prise de poids, la douleur chronique et des changements dans les habitudes de sommeil (hyper/hyposomnies) », une dépression plus sévère peut conduire à des tentatives de suicide. Elle survient généralement en même temps que d'autres maladies telles que l'anxiété et les troubles bipolaires, on parle alors d'épisode dépressif majeur avec symptômes psychotiques EDMP ou mélancolie délirante. (58)

### **2. Critères diagnostiques (signes cliniques qui définissent la maladie) :**

Pour poser le diagnostic de dépression, on utilise la classification américaine DSM 5 des troubles mentaux ; il existe 9 symptômes en citant : (59)

1. Une tristesse pratiquement permanente avec parfois des pleurs (l'humeur dépressive).

2. Une perte d'intérêts et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes même celles qui sont plaisantes (anhédonie).
3. Un sentiment de dévalorisation et de la culpabilité excessive ou inappropriée.
4. Des idées de mort ou de suicide récurrentes le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
5. Ralentissement psychomoteur.
6. Une fatigue souvent dès le matin (l'asthénie).
7. Une perte d'appétit souvent associée à une perte de poids.
8. Des troubles du sommeil en particulier des insomnies matinales.
9. Des difficultés de l'attention, de concentration et de mémorisation.

Il faut que le patient présente au moins cinq des symptômes cités en dessus dont obligatoirement l'un des deux premiers et cela tous les jours pendant au moins deux semaines.(60)

Les patients présentes cinq à sept symptômes sont considérés comme ayant une dépression mineure à modérer.

La dépression sévère ou épisode dépressif majeur se caractérise par la présence de plus de huit symptômes de façon quotidienne pendant au moins deux semaines. (60)

### **3. Les formes cliniques :**

Selon la classification de DSM 5 et CIM 10 :

- Trouble dépressif majeur.
- Trouble dépressif persistant (dysthymie).
- D'autres troubles dépressifs spécifiés ou non.

Selon l'étiologie :

- Mélancolie (psychose maniaco-dépressive) : les états dépressifs alternent avec les états maniaques.
- État dépressif exogène (névrotique ou réactionnel).
- État dépressif atypique : - mentale « schizophrénie ».
  - Cérébrale « maladie de Parkinson ».
  - Toxique « médicament toxicomanie ».
  - Dépression masquée.
- Les états dépressifs au cours de l'évolution d'une psychose chronique telle que : « les troubles bipolaires ».

- Les états dépressifs dits secondaires :Alcool  
Corticoïde  
Infection  
Traumatisme  
Tumeur cérébrale
- Dépressions saisonnières
- Dépression post-partum
- Troublé dysphorique prémenstruel

Selon l'âge :

- Troubles dépressifs chez l'enfant
- Problèmes dépressifs chez l'adolescent
- Problèmes dépressifs chez l'adolescent trouble dépressif chez l'adulte

#### **4. Etiologies (les causes) :**

Ils sont nombreux et complexes il ne s'agit pas d'une faiblesse de caractère ou d'un manque de volonté mais selon la science : une perturbation de nature chimique au niveau du cerveau qui entraîne un dérèglement biologique de l'humeur et des fonctions intellectuelles et physiques plus précisément il s'agissait d'un défaut de la neurotransmission médiée par sérotonine la noradrénaline et la dopamine.(61)

Un déséquilibre entre deux autres molécules le glutamate et le GABA a été également mis en cause.

Un problème dans le système de réponse au stress chronique entraînant une sécrétion élevée de cortisol qui est l'hormone du stress.(62)

La dépression qu'elle soit exogène ou endogène à une composante génétique.

On a aussi plusieurs facteurs sociaux ou liés à l'environnement impliqués dans le déclenchement de cette maladie.

#### **5. La stratégie thérapeutique :**

- L'hospitalisation est nécessaire en cas :

- \*État dépressif majeur sévère
- \*Refus Alimentaire
- \*État dépressif avec risque suicidaire
- \*Altération de l'état général
- \*Anxiété importante ± Agitation
- \*Troubles du comportement

- Traitement pharmacologique

La dépression d'intensité légère peut être traitée par une thérapie de soutien et la psychothérapie par contre si elle est modérée à sévère, privilégier le traitement pharmacologique ou la psychothérapie pour prévenir les rechutes et récurrences.(63)

- Les traitements qui prouvent leur efficacité contre ces troubles sont : (les ISRS et ISRNA ou les IMAOb/IMAOa), il faut signaler aux patients qu'il faut attendre deux semaines voire quatre pour obtenir un effet correcteur.
- L'utilisation de photothérapie reste sujette pour les patients souffrant d'une dépression saisonnière.
- Si la dépression à des allures psychotiques la prescription des neuroleptiques est justifiée.

D'autres traitements :

- Psychostimulants avec précaution.
- Plante médicinale (millepertuis).
- Stimulation de nerf vague.
- Stimulation magnétique transcrânienne répétitive surtout dans EDM aiguë.

## **7-Les troubles psychotiques induits par les médicaments/ substances :**

- ❖ Les troubles psychotiques induits par les substances ou aux médicaments sont caractérisés par des hallucinations à cause des effets directs d'une substance ou le retrait brutal d'un traitement.
- ❖ Les épisodes de pharmacopsychoses sont fréquents dans les services d'urgence et le centre de crise.(64)

- ❖ Il ya beaucoup de molécules déclencheuses dont (l'alcool ; les amphétamines ; le cannabis ; la cocaïne ; les hallucinogènes ; les opiacées ; la phencyclidine PCP et les sédatifs hypnotiques).(65)
- ❖ Pour se différencier à d'autres pharmacopsychoses causées par une intoxication où un sevrage de substances stimulantes les hallucinations et les délires sont d'intensité plus grave.(66)
- ❖ Les symptômes sont de courte durée et ils disparaissent rapidement après l'élimination du produit causal par contre celle observée avec les (amphétamines, cocaïne, PCP) peut persister pendant plusieurs semaines.(67)
- ❖ L'anamnèse est très importante chez les drogueurs ou les malades souffrant des premiers épisodes des chizophrénie pour chercher des symptômes mentaux antérieurs.(68)

## **Le traitement :**

- L'élimination de la substance / médicament responsable.
- Crée un environnement calme pour le malade.
- Les benzodiazépines « anxiolytiques » ou les antipsychotiques.
- Un médicament antipsychotique est le plus efficace dans le cas des psychoses dues à des médicaments dopaminergiques comme l'amphétamine.
- En cas de psychose due à des drogues telles que LSD une observation calme peut être le seul traitement nécessaire.

## **8-Les troubles de la personnalité :**

### **a) Définition :**

La personnalité est définie comme un ensemble des modalités de pensée ; de perception ; de réaction et de relations qui sont relativement stables dans le temps.(69)

La personnalité normale censée être souple adaptable face aux différents défis de la vie.

Le trouble s'apparaît lorsque ces traits deviennent rigides et tellement prononcés qu'il cause une altération significative du fonctionnement professionnel ou social de l'individu.

Selon la DSM-5 les problèmes de la personnalité se manifestent par deux modèles :

- ✓ Soit problème dans l'identité de soi.
- ✓ Soit problème du fonctionnement interpersonnel.

Les traitements sont efficaces une fois que les patients comprennent que leurs problèmes sont en eux-mêmes et pas seulement causés par les autres ou l'environnement. (70)

Les thérapies psycho-sociales sont le traitement principal.

Les médicaments ne permettent pas de contrôler les symptômes spécifiques que dans des cas choisis par exemple : (pour contrôler une anxiété importante, des crises de colère et une dépression).

Les troubles de la personnalité sont souvent réfractaires au changement mais deviennent beaucoup moins sévères progressivement au fil du temps.

### **b) Les types de personnalité normaux :**

Chaque personne est constituée d'un agencement unique et spécifique on distingue alors 6 types :

1. **Empathique** : sensible chaleureux et compatissant besoin d'être reconnu en tant que personne.
2. **Travailleuse** : logique responsable et organisée avec bon esprit d'analyse et de synthèse il recherche l'ordre et la propreté.
3. **Conscientieux** : engagé et observateurs, une personne d'opinion et de conviction cherche de travailler dans de petits groupes.
4. **Promoteur** : adaptable charmeur et plein de ressources aime l'action et le risque il s'habille pour montrer sa réussite.
5. **Rêveur** : calme imaginative et réfléchi, il attend les directives claires et précises pour passer à l'action et il a un grand besoin de calme et solitude.
6. **Rebelle** : créative et ludique et spontanée, cherche à attirer l'attention très expressive et rieuse.

### **c) Les troubles de la personnalité :**

Il existe 10 troubles de personnalité selon la DSM-5 on les regroupe en 3 groupes :

**Groupe A** : caractériser par un comportement étrange excentrique

1. Personnalité paranoïaque : méfiance et suspicion.
2. Personnalité schizoïde : désintérêt envers les autres.
3. Personnalité schizotypique : idées et comportement excentrique.

**Groupe B** : caractériser par comportement dramatique émotionnel ou erratique

1. Personnalité antisociale : psychopathique et irresponsabilité sociale, fourberie et manipulation à des fins personnelles.
2. Personnalité borderline : (limite) refuse d'être seul et dysrégulation émotionnelle.
3. Personnalité histrionique : recherche de l'attention.
4. Personnalité narcissique : surestimation du soi, mégalomanie manifeste et manque d'empathie envers les autres.

**Groupe c** : L'exemple d'un sujet anxieux et craintif

1. Personnalité évitante : sensible au rejet donc évite tout contact avec les autres
2. Personnalité dépendante : soumission et nécessité d'être pris en charge.
3. Personnalité obsessionnelle compulsive : perfectionnisme, rigidité et obstination.



# Chapitre II :

## Les antipsychotiques

## **1-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 x 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(71)

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'accompagne 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.(72)

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.(72)

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 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 pathologique .(71)

## **2-Historique :**

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.(73)

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 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.(74)

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.(73)

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.(74)

La seconde génération de médicaments antipsychotiques date 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 introduite au début des années 1990, la démonstration de son intérêt dans certaines schizophrénies résistantes justifiant malgré tout son utilisation.(73, 74)

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.(74)

### **3-Définition :**

Le terme d'un antipsychotique est 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.(73,74)

Les neuroleptiques sont classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation (4, 75).

Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients.(4 ,75)

### **4-Physiopathologie :**

La compréhension des propriétés pharmacologiques des différents antipsychotiques permet une utilisation rationnelle de chacun d'entre eux selon leurs interactions avec les neurotransmetteurs, ces interactions expliquant à la fois les effets cliniques et les effets indésirables.(76)

L'implication du système dopaminergique dans la schizophrénie a été postulée dès 1963 par Carlsson et Lindqvist. Les principaux arguments en faveur du rôle prédominant de la dopamine dans cette pathologie se base :

- sur les effets cliniques : il n'existe pas actuellement de médicament actif dans ces maladies qui ne soit pas antagoniste des récepteurs D2 . Toutes les tentatives qui contribuent au développement des antipsychotiques ciblés sur le système sérotoninergique ou sur d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques, sans activité anti-D2 ont échoués.(76)

- sur les effets cliniques des agonistes dopaminergiques, directs ou indirects, qui, aggravent les symptômes de ces patients,

- sur les effets des drogues dont le mécanisme d'action principal est d'augmenter les concentrations synaptiques de la dopamine (amphétaminiques, cocaïniques...) et qui peuvent induire des pharmaco psychoses, et états délirants aigus, qui miment certains symptômes de la schizophrénie,

Ces arguments aboutissent à formuler l'hypothèse que la symptomatologie productive, positive (délires, hallucinations, agitation...) observée chez ces malades serait liée à un hyperfonctionnement dopaminergique mésolimbique, ce mécanisme serait le même pour la psychose pharmaco-induite, les épisodes maniaques et les démences.(76)

L'hyperactivité des neurones dopaminergiques peut également jouer un rôle dans les symptômes agressifs des patients schizophrènes. A l'inverse, les symptômes cognitifs et négatifs primaires de la schizophrénie (indifférence, anhédonie, retrait social...) seraient consécutifs à un déficit de l'activité dopaminergique des projections méso corticales allant vers le cortex préfrontal dorsolatéral.(75,76)

## **5-Les voies de transmission :**

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral, au niveau de mésencéphale, et accessoirement dans l'hypothalamus, leurs projections sont longues et diffuses.

### **A- Voie méso limbique :**

Elle relie l'aire tegmentale ventrale "région A10" au noyau accumbens, aux noyaux au Septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale.

Régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation /association des actions et de leurs conséquences /intervient dans les activités hédoniques.

En cas de fonctionnement excessif de cette voie ; elle serait à l'origine des délires et des hallucinations.(3,6,76,77,78)

### **B-Voie méso corticale :**

Elle est constituée de fibres provenant d'A10 et projetant vers le cortex frontal, cingulaire et les régions septo hippocampique t.

Elle est responsable de la planification des actions et déclenchement des actions volontaires /certaines activités mnésiques et processus émotionnels.

Une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs.

L'effet des neuroleptiques: antagoniste des Récepteurs 5-HT2 atténue l'antagonisme des Récepteurs D2 striataux et prévient l'apparition d'effets indésirables neurologiques, voire atténue le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal.(3,6,76,77,78)

### **C-Voie nigrostriée :**

Des fibres nerveuses provenant de la région A9 de la pars-compacta de la substance noire se projettent vers le noyau caudé et le putamen.

Elle est responsable de contrôle du mouvement.

Une perte neuronale : syndrome de Parkinson, un blocage des Rcp D2 « occupation de 80 % » entraîne un syndrome parkinsonien, des dyskinésies aiguës ou une acathésie, à long terme des dyskinésies tardives.

Les neuroleptiques se liant aux Récepteurs 5-HT2 permet la libération de la dopamine et une diminution des symptômes extrapyramidaux.(3,6,76,77,80)

### **D-Voie tubéroinfundibulaire :**

Fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus projettent vers l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse.

Les NLP diminuent l'effet inhibiteur sur la sécrétion de la prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse «hyperprolactinémie».

Les NLP grâce à leurs effets antagonisme sur 5-HT2, vont s'opposer en partie aux effets antagoniste D2 sur les cellules galactophores(3,4,6,76,77,78).

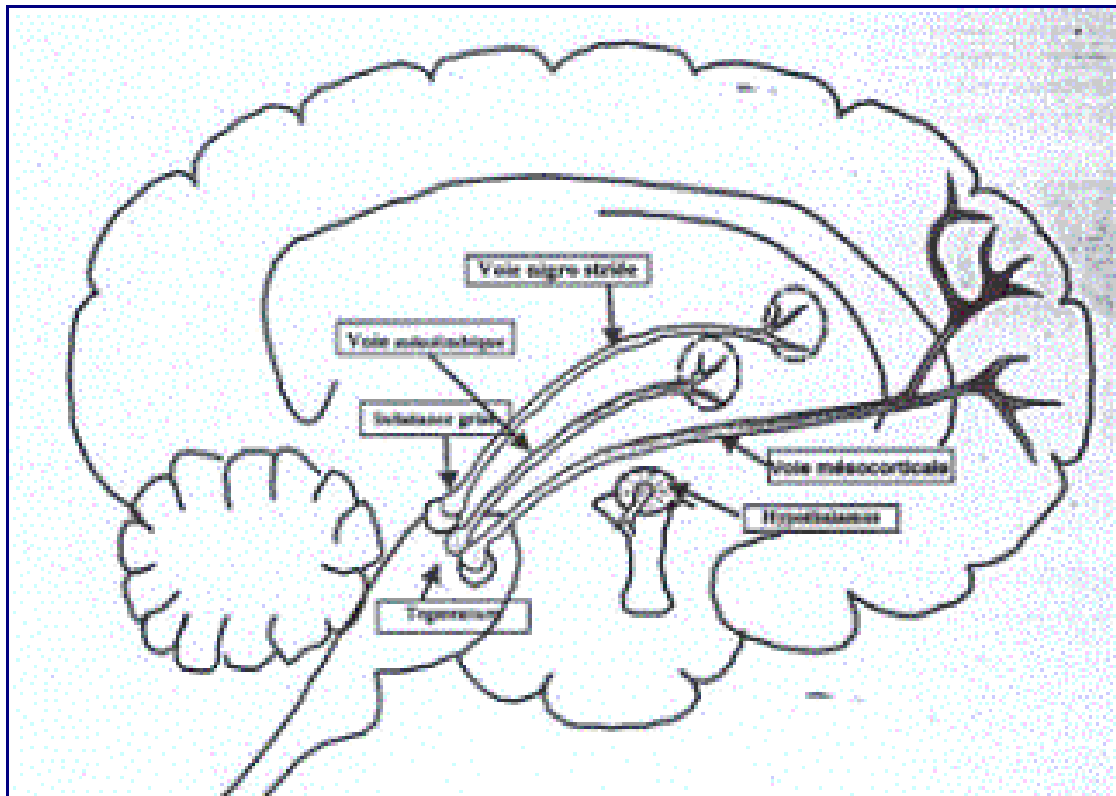


Figure 1 : Les voies dopaminergiques.

## **6-Classification :**

En 1957, Jean Delay (un psychiatre français) a élaboré avec son assistant Pierre Deniker une classification des substances psychotropes qui sera validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. Cette classification distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le système nerveux central (SNC) les présentant comme des composés réunissant les 5 propriétés suivantes (76,77,78) :

- 1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- 2. Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- 3. Réduction des psychoses aiguës et chroniques.
- 4. Effets secondaires neurologiques et neuro végétatifs.
- 5. Action sous corticale prédominante.

Comme on peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leurs structures chimiques et selon l'action neurochimique.

### **6-1-Classification selon l'action sur SNC :**

#### **6-1-1-Les psycholeptiques ou les sédatifs psychiques :**

Ralentissant l'activité du système nerveux, comprennent :

- Les nooleptiques tels que les hypnotiques (barbituriques).
- Les thymoleptiques tels que les neuroleptiques.
- Les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium .
- Les psycholeptiques divers tels que les tranquillisants (anxiolytiques), les sédatifs classiques (benzodiazépines) et les antiépileptiques.(76,77,78)

#### **6-1-2-Les psychoanaleptiques ou excitants psychiques :**

Accélérant l'activité du système nerveux, comprennent :



- Les nooanaleptiques tels que les stimulants de la vigilance (amphétamines) .
- Les thymoanaleptiques antidépresseurs tels que les stimulants de l'humeur (antidépresseurs)
- Les stimulants divers tels que la caféine.(26,28,29)

### 6-1-3-Les psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques :

Perturbant l'activité du système nerveux, comprennent la plupart des drogues :

- Les hallucinogènes (mescaline, peyotl, kétamine, phencyclidine, LSD).
- Les stupéfiants (morphine, héroïne, opium) .
- L'alcool et les conduites addictives (jeu pathologique...).(76,77,78)

### 6-2-Classification selon la structure chimique :

#### 6-2-1-Phénothiazine :

Ces composés possèdent une structure tricyclique correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1.4 avec deux cycles benzéniques. Deux substituants se greffent sur cette structure de base :

- R1 est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparés par trois carbones de l'azote intranucléaire.(3,79,80)
- R2 est le reste de faible encombrement : Cl, OCH3.

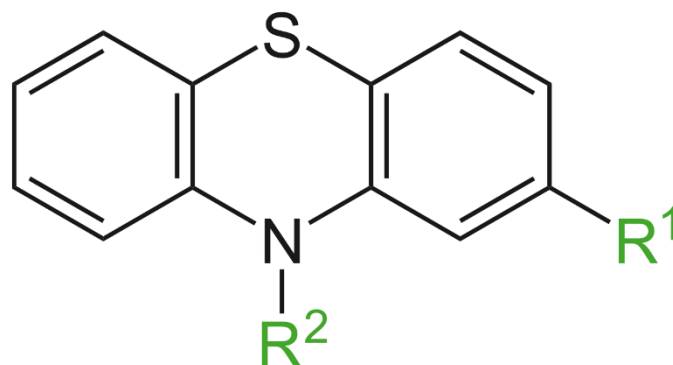


Figure 2 : Structure chimique des Phénothiazines.

Les molécules les plus utilisées sont : la Chlorpromazine(Largactil®) et la Lévomépromazine( Nozinan®).

### 6-2-2-Thioxanthonnes :

Les thioxanthonnes sont une classe de molécules assez proches chimiquement des phénothiazines. Le chef de file est Flupontixol.

La principale différence étant la présence d'un atome d'azote en position 10 (opposé à l'atome de soufre sur le cycle central).[\(3,79,80\)](#)

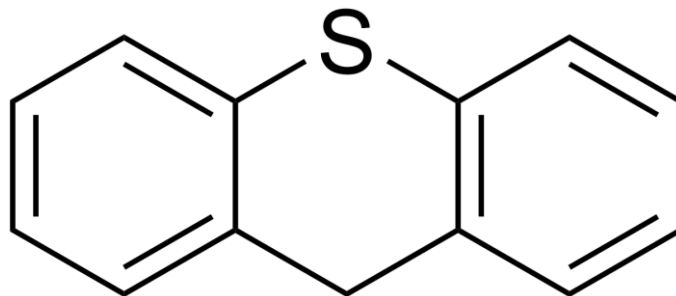


Figure 3 : structure chimique des Thioxanthènes.

### 6-2-3-Butyrophénones :

Le butyrophénone est un composé organique aromatique de la classe des phénols. Ce sont des dérivés de l' amino 4-fluorobutyrophénones, ou l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridine ou pipérazine. Le chef de file est un halopéridol.[\(3,79,80\)](#)

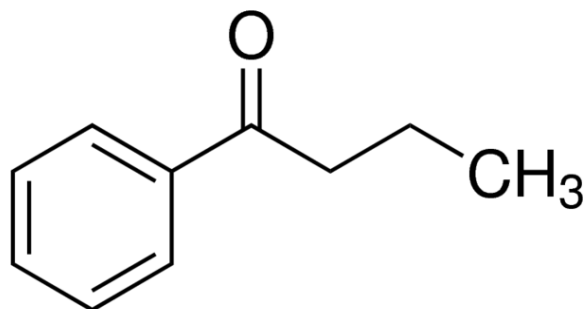


Figure 4 : Structure chimique des Butyrophénones.

### 6-2-4-Benzamides :

Ayant pour formule chimique  $C_6H_5CONH_2$ . Ce composé est un dérivé de l'acide benzoïque , le chef de file est Sulpiride.(3,79,80)

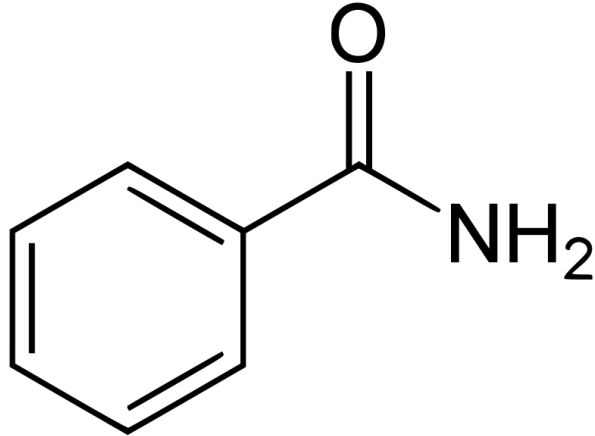


Figure 5 : Structure chimique des benzamides.

Sultopride (Barnitel®) :

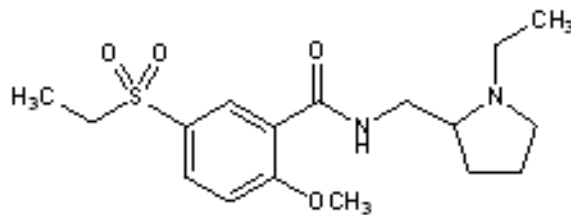


Figure 6 : Structure chimique de Sultopride.

### 6-2-5-Di benzodizépines :

Structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonale.

Trois substances commercialisées clozapine (Leponex ®), olanzapine (Zyprexa ®), quétiapine (Séroquel®).(3,81)

### 6-2-6-Les benzisoxales :

Structure bi-cyclique.

Apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol

Deux substances commercialisées : rispéridone (Risperdal ®) et sertindole (Serdolect®).(3,81)

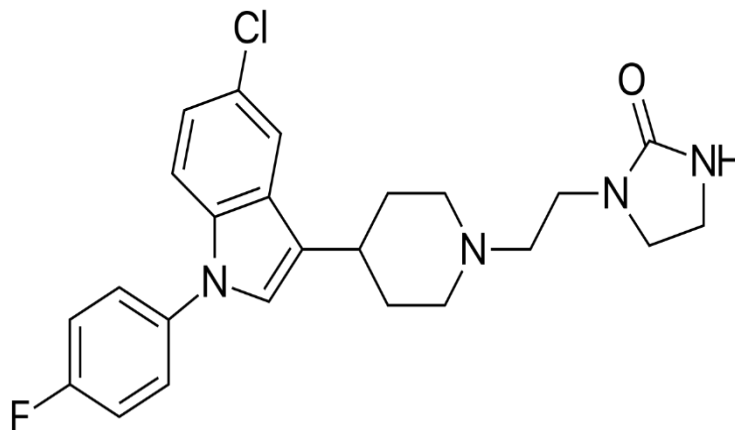


Figure 7 : Structure chimique de la Sertindole.

### 6-2-7-Pipérazine benzisothiazolylé :

Ziprasidone

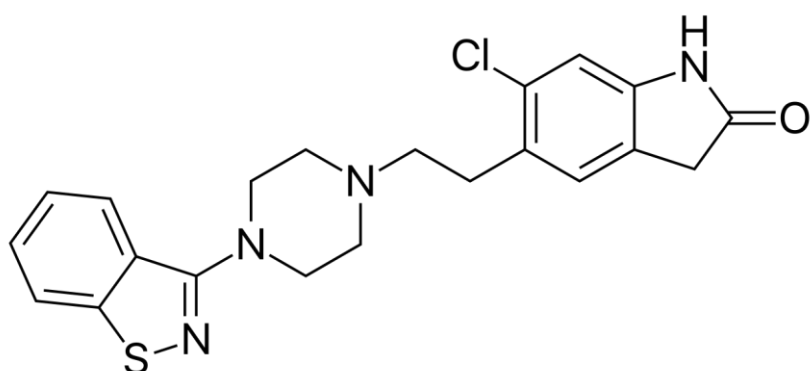


Figure 8 : Structure chimique de la Ziprasidone.

**6-2-8-Dibenzo-oxazépine :**

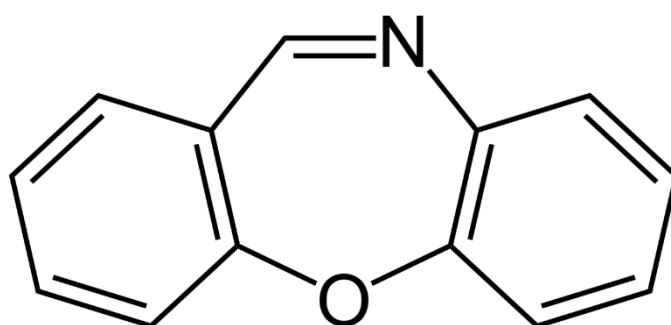


Figure 9 : Structure chimique de Dibenzoxazépine.

**6-2-9-Quinolones :**

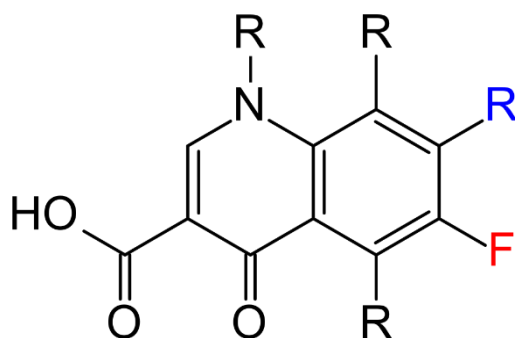


Figure 10 :Structure chimique des quinolones.

# Les antipsychotiques de première génération :

## 1-La pharmacocinétique :

Autrement dites les phénothiazines possèdent un effet de premier passage important d'où une biodisponibilité variable et souvent médiocre une métabolisation hépatique importante par le CYP450. Ces molécules liposolubles alcalines subissent une résorption passive au niveau d'intestin grêle. (82)

En psychiatrie la voie parentérale principalement IM est de choix en raison de l'obtention des taux plasmatiques plus rapidement avec une biodisponibilité >90%. (83)

Leurs distributions se fait par fixation aux protéines plasmatiques avec des proportions variables selon le produit (90% halopéridol, 99% chlorpromazine).

Le volume de distribution est large avec diffusion dans tous les tissus, une affinité au tissus adipeux exposant a un stockage prolongé et un relargage tardif. Traversant la BHE ; barrière foeto-placentaire et le lait maternel. (84)

L'élimination reste mixte dans la plupart des cas : urinaire / fécale.

## 2- La pharmacodynamie :

Au niveau de centre du vomissement : effet antiémétique (CTZ hors barrière hémato-encéphalique).

Autres effets pharmacologiques en rapport avec le système de neurotransmission ciblé :

- ✓ Blocage des récepteurs H1 à l'histamine (effet antihistaminique pouvant expliquer une sédation et une prise de poids). (90)
- ✓ Blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique, à l'origine en périphérie d'une hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme. (91)
- ✓ Blocage des récepteurs cholinergique muscarinique M1 avec tous les effets périphériques de type atropine (bouche sèche, constipation ,mydriase ,tachycardie) et les effets centraux (troubles de la mémoire, confusion). (92)
- ✓ Blocage des récepteurs 5-HT (prise de poids, stimulation d'appétit)

### **3- Indication :**

Indiqué dans les états psychotiques aigus et chroniques productifs ou déficitaires de l'adulte.

#### **a) Psychoses aiguës :**

- Accès maniaque pendant 3 à 6 mois
- Accès mélancolique délirant (en association avec un ATD) pendant 2 à 3 mois (Nozinan®) a raison de son effet anxiolytique et thymique. (93)
- Bouffée délirante aiguë.
- Etat psychotique aigu d'origine toxique (Largactil®).
- Psychose puerpérale.

#### **b) Psychoses chroniques :**

- Schizophrénie : le choix de médicaments dépend des symptômes prédominants au moment de la prescription.
- Délires chroniques non schizophréniques
- Délire paranoïaque
- Psychose hallucinatoire chronique (Haldol®+++ ; Largactil®+)
- Paraphrénie.

#### **Indications selon l'âge :**

- Chez l'enfant : dans l'autisme et la psychose infantile (pour réduire l'angoisse et les troubles du comportement).(94)
- Chez le vieillard : troubles du sommeil, trouble psycho comportementaux.

#### **Autres indications :**

- Sédation en urgence (NLP à demi vie brève).
- Troubles du comportement (déséquilibre psychopathique, personnalités limites).
- La maladie de Gilles de la Tourette.
- Les chorées.
- Les vomissements notamment chez la femme enceinte (Largactil 25 à 50 mg/j)
- L'anxiété en deuxième intention et en faible dose après échec des thérapeutiques habituelles et dans l'épisode dépressif majeur en association avec un antidépresseur.
- En anesthésiologie.

Il existe une forte variabilité intra et inter individuelle : les posologies s'ajustent régulièrement selon l'effet recherché et gênant observé. (95)

#### **4-Contre-indication :**

- Hypersensibilité grave à un PA ou à un excipient dans l'antipsychotique.
- Administration concomitante avec d'autres traitements dépresseurs du SNC (opiacés, barbiturique, BZD). (96)
- Atteinte cardiaque sévère.
- ATCD convulsive ou traumatisme crânien majore le risque de convulsion.
- Association avec les médicaments augmentant la torsade de pointe ou les antihypertenseurs et les patients avec ATCD d'insuffisance vasculaire cérébrale expose au risque d'hypotension orthostatique. (97)
- En cas d'hypertrophie prostatique
- Iléus paralytique.
- Insuffisance hépatique.
- Obstruction urinaire.
- Glaucome a angle fermé.
- Grossesse et allaitement.
- Maladie de parkinson prescrire avec prudence.
- Trouble d'hématopoïèse (a tcd d'agranulocytose).
- Prudence si association avec l'alcool (convulsion sédation effets cardiaques).
- Prudence si association avec lithium (syndrome malin convulsion et confusion troubles moteurs).

#### **5- Effets secondaires :**

##### **5-1 Effets psychiques :**

Indifférence psychomoteur : émoussement affectif, apathie, inertie psychique, retrait social, diminution de l'initiative. (98)

Somnolence diurne.

Etats confusionnels.

Réactivation délirante ou anxieuse.

Effet dépressogène



## **5-2 effets neurologiques :**

### *1. Effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës) :*

Contraction tonique involontaire et incoercible : localisées dans certains groupes musculaires.

- Globe oculaire : crise oculogyre avec plafonnement du regard et extension de la tête, révulsion des yeux, blépharospasme.

-Zone bucco-linguale : trismus, difficulté de déglutition et hyper sialorrhée et protrusion de la langue.

-Musculature axiale : torticolis spasmodique, hyper extension des membres, rotation du tronc.

-Parfois simples mouvements de mastication et de succion. (99)

### *2. Syndrome parkinsonien :*

Akinésie, tremblement et hypertonie plastique de repos parfois apathie avec émoussement affectif.

### *3. Syndrome hyperkinétique :*

Akathisie, tasinésie et syndrome akinéto- hypertonique.

### *4. Effet extra pyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) :*

Mouvements involontaires de la région bucco-linguo-masticatrice du tronc mouvements de mâchonnement. (100)

### *5. Abaissement du seuil épileptogène*

### *6. Catatonie létale :*

Agitation psychomotrice croissante (avec excitation, auto et hétéro-agressivité) une recrudescence délirante avec activités hallucinatoires, rigidité musculaire accompagnée d'un négativisme, parfois stupeur et des signes somatiques (acrocyanose, transpiration profuse, cachexie, tachycardie, fièvre coma) peut évoluer vers la mort. (101)

## **5-3 Effet métabolique et neuro – endocrinien**

Troubles de cycle menstruel (dysménorrhées ou aménorrhées), galactorrhées, gynécomastie troublessexuelles (impuissance, diminution de libido, anorgasmie), prise de poids et troubles de la tolérance glucidique. (102)

## **5-4 Effet neurovégétatif**

1. Effets anti cholinergique :
  - Effets centraux : hyperthermie confusion mentale possible convulsion
  - Effets périphérique : sécheresse de la bouche constipation dysurie voire rétention d'urine trouble de la vision augmentation de la pression intra oculaire mydriase. (103)
2. Effets alpha-adrénoLytiques : hypotension orthostatique et tachycardie réflexe.

### **5-5 Toxicité hématologique :**

Bénigne : leucopénie légère et transitoire

Grave : agranulocytose (après 9 à 10 j de traitement).

### **5-6 Complications digestives :**

Hépatotoxicité : hépatite cholestatique, mécanismes immun-allergiques et cytotoxiques, ictère rare.

Nausées et vomissements.

Complications secondaires aux effets anticholinergiques : caries dentaires, occlusion intestinale, parotidites. (104)

### **5-7 Effets cutanés et oculaires :**

Réaction allergique (œdème palpébraleeczéma de contact voire choc anaphylactique...) photosensibilité coloration pourpre ardoise du visage dépôts pigmentaires cristalliniens. (105)

### **5-8 Toxicité cardiaque :**

Modifications bénignes de l'ECG aplatissement de l'onde T allongement de l'espace QT et PR mort subite exceptionnelle. (106)

### **5-9 Syndrome malin :**

Complication grave l'incidence est d'environ 25%, la mortalité est élevée 1 à 20% le risque est plus élevé avec les NLP incisifs et retards. (107)

#### **A/Phase d'installation :**

Rapidement progressive apparition ou augmentation des signes extra pyramidaux troubles neurovégétatifs.

**B/Phase d'état :** installation en deux jours

Signes généraux : hyperthermie majeure 39°C DHA pâleur intense sueurs profuses Signes neurovégétatifs.

Signes neuromusculaires : rigidité extra pyramidale akinésie crampes contracture avec raideur de la nuque possibilité de convulsions opisthotonos ... (108)

Troubles de la conscience avec éléments confusionnels : DTS obnubilation hébétude

Signes biologiques : augmentation de CPK myoglobulinurie, troubles hydro électrolytiques, augmentation de LDH hyperleucocytose supérieure à 15000(109)

*Diagnostic hautement probable si :*

Trois symptômes majeurs ou bien deux symptômes majeurs et quatre mineurs

**Tableau II : Les symptômes majeurs / mineurs retrouvés dans le syndrome malin des neuroleptiques classiques**

Trois symptômes majeurs	Six symptômes mineurs
Fièvre / rigidité / CPK élevé	Tachycardie / anomalies tensionnelles / tachypnée / altération de la conscience / sueurs profuses / hyperleucocytose.

### **C/ Complications :**

Respiratoire : fausses routes avec pneumopathies.

Cardio-vasculaires : troubles du rythme arrêt cardiaque.

Rénales : rhabdomyolyse et IRA.

Fréquence relative : sexe masculin, âge < 40 ans, trouble bipolaire, administration parentérale de NLP, début du traitement, existence d'un trouble cérébral organique et association de psychotrope.(110)

## **6- La correction des effets secondaires des NLP classiques :**

### **6-1 Syndrome malin :**

- Interruption du traitement NLP au moindre doute (+ hospitalisation)

- Transfert en réanimation si troubles neurovégétatifs, déshydratation,  $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$ , troubles de conscience. (Se rappeler que l'individu tolère mieux le froid que la chaleur).

- Traitement symptomatique (antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation) ; et l'administration d'un agoniste dopaminergique (bromocriptine PARLODEL™

Jusqu'à 60 mg/j peros) ou dantrolène DANTRIUM™ (2 à 10 mg/kg/j IV ou 200 mg/j PO) en cas réanimation. (111)

## **6-2 Effets neurologique :**

### **6-2-1 Traitement de l'akathisie**

Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie.

On peut avoir recours :

- ✓ À un changement de NLP
- ✓ À l'utilisation de bêta-bloquants (propranolol, AVLOCARDYL®, en prenant garde aux CI que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud). Ce médicament représente le traitement de référence de l'akathisie induite par les neuroleptiques.(102)
- ✓ Aux benzodiazépines, telles que le clonazépam (RIVOTRIL®) à la posologie de 1,5 à 3 mg par jour. (NB toutes les benzodiazépines ne sont pas équivalentes entre elles)
- ✓ À un antidépresseur : la miansérine (ATHYMII®)

### **6-2-2 Corrections des dyskinésies aiguës**

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques (Tropatépine ou LEPTICUR®, bipéridène ou AKINETON retard® et trihexyphénidyle ou ARTANE® ou encore PARKINANE retard®)(100)

Lorsque la crise est présente, il faut utiliser un anticholinergique par voie injectable car La prévention systématique des dyskinésies aiguës par l'administration per os d'anticholinergiques n'est plus recommandée avec les NLPG, du fait des EI des correcteurs. Avec les NLSG, cette pratique n'a plus cours.(102, 103)

## **6-3 Effets neurovégétatifs :**

### **6-3-1 Correction des effets anticholinergiques :**

- ✓ Prévention de la constipation : par un régime riche en fibres ; (elle peut être associée à un ralentissement de la résorption intestinale et peut retentir sur la pharmacocinétique des médicaments pris par le patient)(82)
- ✓ Traitement de la constipation par laxatifs non irritants :

Laxatifs osmotiques (lactulose DUPHALAC® ou IMPORTAL®)

Mucilages (Normacol® ou huile de paraffine = gelée Lansoyl®)

- ✓ Traitement de la sécheresse buccale par :

Sulfarlem S25® (3 à 6 cp/jour), pastilles SST® à sucer.

Mastication de chewing-gums sans sucre (stimulation salivaire d'origine mécanique)

Ne pas consommer de boissons sucrées car elles aggravent prise de poids et risque de caries.

Utilisation de gels buccaux comme AEQUASYLAL™(110)

- ✓ Penser aussi, en cas de sevrage alcoolique, à la tentation de l'alcool.

### **6-4 Toxicités cardiaque :**

- ✓ Correction des troubles de rythme par un anti-arythmique convenable avec la classe des neuroleptiques
- ✓ Demander un ECG avec mesure de l'intervalle QTc avant l'instauration du traitement, puis surveillance de l'ECG. (104)

### **6-5 Effets métaboliques et neuroendocriniens :**

#### **6-5-1-Correction de l'hyperglycémie :**

Recherche de troubles du métabolisme glucidique avant l'instauration et la surveillance glycémique

Au besoin insulinémique (renforcée si posologies élevées ou association à des traitements hyperglycémiantes : bêta-bloquants, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques...)(111)

Surveillance trimestrielle pendant la 1ère année puis semestrielle ultérieurement, même en l'absence d'obésité ou d'antécédents de diabète.(108)

Un patient en surpoids recevant n'importe quel NLP devra également faire l'objet de ces mesures de surveillance.(108)

L'HbA1c peut refléter l'équilibre glycémique par rapport des derniers mois.

Si développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète :

- ✓ Substituer un autre NLP

Si la substitution n'est pas possible :

- ✓ Utiliser la posologie minimale efficace
- ✓ En présence d'un hyperinsulinisme, instaurer une surveillance rapprochée ;
- ✓ En présence d'un diabète, employer des antidiabétiques oraux ou de l'insuline

### **6-5-2-Correction de surpoids :**

La stratégie thérapeutique permettant de limiter la prise de poids :

- ✓ Choix du NLP
- ✓ Adaptation du régime alimentaire (ration normo ou hypo-calorique équilibrée)
- ✓ Pratique d'une activité physique régulière.

Selon l'APA : augmentation de l'IMC de plus de 1 unité (à partir d'un IMC à 18,5) = prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse + surveillance accrue du poids, voire changement de NLP.(89)

### **6-6 Effet cutané et oculaire :**

Accidents de photosensibilisation cet accident est surtout fréquent avec les phénothiazines comme la chlorpromazine (LARGACTIL™) Pour le prévenir, éviter que les patients ne s'exposent au soleil on peut aussi administrer aux patients des produits cosmétiques comme des crèmes solaires protectrices, genre « écran total ». (92, 96, 97)

### **6-7 Effets hématologiques :**

L'utilisation de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose (1/10 000) et à un risque de leucopénie bénigne (environ 10%). Il est nettement plus faible lorsque l'on utilise des doses modérées. L'agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées. Il s'agit d'une toxicité directe sur la moelle osseuse.(98)

Il est recommandé de minimiser la dose des phénothiazines dès la révélation d'agranulocytose sur un bilan biologique FNS.(99)

## **7- principales interactions médicamenteuses :**

### **Les interactions pharmacodynamiques :**

Les agents anticholinergiques d'action additive augmentant les effets indésirables anticholinergiques. Il existe un antagonisme réciproque avec tous les agonistes dopaminergiques directs ou indirects. Avec l'alcool et les dépresseurs du SNC l'effet sédatif est majoré

L'effet antihypertenseur et le risque d'hypotension orthostatique sont majorés avec un médicament antihypertenseur. (101) L'association avec un médicament pouvant induire des torsades de pointe est déconseillée.

### **Les interactions pharmacocinétiques :**

Avec les antidépresseurs inhibitions mutuelles du métabolisme (les ATD augmentant le taux des antipsychotiques dans le sang et vice versa) donc augmentations des effets indésirables anticholinergiques et orthostatiques. (82)

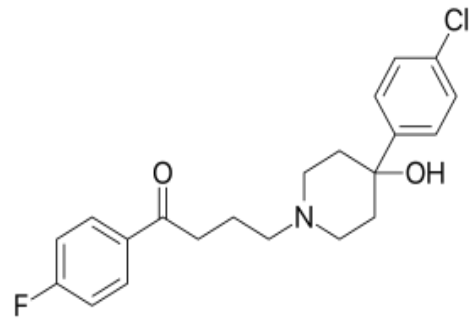
Avec le lithium si pris avec des fortes doses on observe une augmentation du taux des antipsychotiques marquant une neurotoxicose (confusion, désorientation et augmentation du syndrome extra pyramidaux). (89)

Avec les pansements gastriques antiacides et la cimétidine diminution de l'absorption des antipsychotiques alors une réponse retardée. (84)

## **8-Précaution d'emploi des neuroleptiques classiques :**

D'abord avec tous les NLP :

L'équivalence entre neuroleptiques n'est pharmacologiquement et cliniquement exacte prescrire en supposant que tous les NLP ont les mêmes indications : il faut au contraire essayer de dégager des critères cliniques pour choisir la molécule selon les indications. (90)

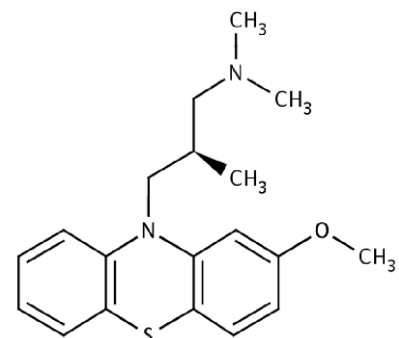


**Figure11** : structure chimique d'halopéridol.

**Haldol® (Halopéridol) :**

- Indication limitée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6ans.
- Utiliser avec prudence chez les patients présente une bradycardie.
- A cause de sa capacité d'allonger l'intervalle QT utiliser avec prudence chez les patients présentent d'ATCD familial de QT long ou ayant des maladies cardiaques, surveillance par l'ECG.(85, 92)
- Les patients avec atcd de consommation d'alcool importante utilisé avec précaution.
- Il existe un risque de survenue d'hypokaliémie.
- Le traitement est immédiatement interrompu en cas de réaction allergique ou l'apparition des signes de syndrome malin des neuroleptiques.(94)

**Nozinan® (levomepromazine) :**

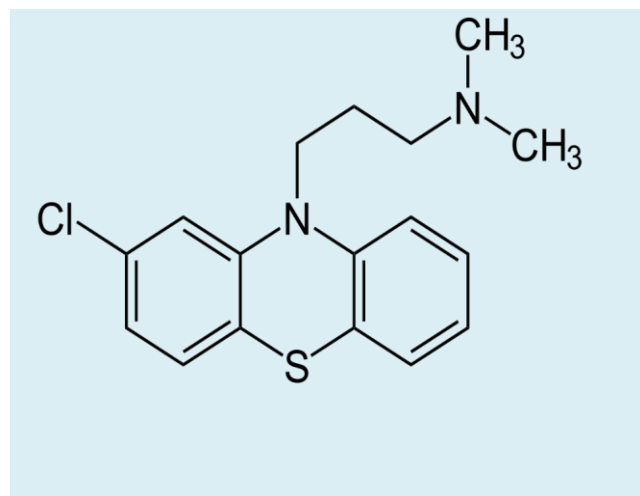


**Figure12** : structure chimique de levomepromazine

- Posologie limitée à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.
- Chez les épileptiques utilisées avec précaution en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène, la survenue de crise convulsive impose l'arrêt du traitement.(94)



- Surveillance renforcée chez le sujet âgé présentant une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux. (82)
- Utiliser avec prudence chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires en raison d'effets quinidiniques, tachycardisant et hypotenseurs de cette classe de produits. (95)
- Le risque d'induire une hyperglycémie ou intolérance au glucose (exacerbation d'un diabète) observé avec cette classe impose la surveillance d'utilisation chez les diabétiques. (96)
- Comme la lévomépromazine entraîne une hyperleucocytose et granulopénie la surveillance doit être renforcée en cas d'une maladie infectieuse. (99)
- En raison de risque d'accumulation utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique/rénale sévères.
- Il est préférable de ne pas l'utiliser chez l'homme fertile ou la femme en âge de procréer.



**Largactil®**  
**(Chlorpromazine) :**

**figure13** : structure chimique de chlorpromazine.

- Une surveillance ophtalmologique et hématologique régulière est recommandée lors des traitements prolongés. (100)
- Utiliser avec prudence chez les patients ayant :
  - ✓ Difficulté à uriner
  - ✓ Glaucome a angle fermé
  - ✓ Agranulocytose

- Eviter l'utilisation avec les médicaments contenant de cabergoline ou la quinagolide (traitement de l'écoulement anormal du lait) ou les antidépresseurs (escitalopram ; citalopram). (101)
- Réserver à l'adulte
- Utiliser avec prudence en cas d'une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), ou chez les patients qui présentant une éventuelle hypertrophie prostatique.(94)
- Le risque d'induire la mort de nourrisson subit MNS impose la précaution d'utilisation chez la femme allaitante.

### **Les antipsychotiques typiques à action prolongé ou à libération prolongée :**

Une nouvelle forme a été adopter pour améliorer la prise en charge des psychoses chroniques et garantir le confort de patient tout en évitant le fait de tomber vers l'abondance thérapeutique.(88)

L'introduction des NAP typiques en thérapeutique psychiatrique date de plus de 20ans et l'intérêt de leur utilisation est démontré par un grand nombre d'étude.(86)

Comme leur nom l'indique les NAP typiques sont des médicaments qui s'administrent tous par voie intramusculaire, a raison d'injection toutes les deux à trois semaines ou plus et ne sont utilisable que chez les malades stabilisés. (92)

Actuellement cette forme existe pour cinq neuroleptiques en citant :

1. Halopéridol (action prolongée) Haldol decanoas ®
2. Pipotiazine (action prolongée) PiportilL4 ®
3. Flupentixol (libération prolongée) Fluanxol LP ®.
4. Fluphénazine (action prolongée) Modecat ®.
5. Zuclopenthixol (action prolongée) Clopixon AP ®.

L'avantage que présente cette classe est la réduction de la quantité de neuroleptique administrée dans le traitement chronique, en revanche-on ne peut mettre en route un tel geste qu'après plusieurs mois de prise par la forme orale ayant permis d'apprécier le niveau d'efficacité, d'ajuster la posologie individuelle, de connaître la tolérance du patient a la molécule. (93)

# Les antipsychotiques de deuxième génération :

## 1-Pharmacocinétique :

Tableau IV: pharmacocinétique des antipsychotiques atypiques.

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Risperidone	70	3-20 polymorphisme	88	CYP 2D6	Urinaire(70%)
Clozapine	55	16	94	CYP1A2	Urinaire(50%) et fécale
Olanzapine	60	30	93	CYP1A2 et CYP2D6	Urinaire(60%)
Quétiapine	65	7(quétiapine) 12(norquétiapine)	83	CYP 3A4	Urines (70%)
Aripiprazole	87	75-146	99	CYP3A4 et CYP 2D6	Fécale (60%)
Amisulpiride	35	12-19	40	Faible	Urinaire et biliaire

## 2-Pharmacodynamie :

Tous les antipsychotiques sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2

Théoriquement, la moindre incidence d'effets extrapyramidaux avec les antipsychotiques atypiques ou un meilleur bénéfice obtenu sur la symptomatologie négative pourraient s'expliquer par une action sélectif sur un récepteur dopaminergique autre que D2 ou par l'antagonisme simultané de récepteurs appartenant à d'autres systèmes de neurotransmission.

Physiologiquement, la dopamine freine la libération d'acétylcholine, le blocage des récepteurs dopaminergiques qui est la cible principale des antipsychotiques augmente ce frein et provoque une libération massive d'acétylcholine et un déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine à l'origine des mouvements anormaux.

Si un même médicament possède en même temps des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques et muscariniques il permettra une autolimitation de la surstimulation cholinergique et un moindre risque de voir apparaître des effets extrapyramidaux.

Un raisonnement identique se fait avec le système sérotoninergique, la sérotonine inhibe la libération de la dopamine mais le degré de contrôle varie selon les structures. La fixation conjointe d'un antipsychotique sur les récepteurs D2 et sur les hétérorécepteurs de type 5-HT<sub>2A</sub> situés sur les neurones dopaminergiques autolimité le blocage dopaminergique dans les structures renfermant une forte densité de récepteurs sérotoninergiques. Cette double action rendait compte du moindre risque d'effets extrapyramidaux (moins de blocage cortical dopaminergique). (112)

Une autre approche postule que tous les antipsychotiques atypiques auraient une affinité plus faible et surtout se dissocieraient de façon rapide du récepteur D2 (Hit and run). (112)

### **3-Indications :**

- troubles psychotiques chroniques notamment dans la schizophrénie et trouble délirant.
- troubles psychotiques aigus : trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme.
- troubles de comportement chez les sujets âgés.
- troubles schizo-affectifs.
- troubles obsessionnels résistants.
- troubles bipolaires I et II (quetiapine).
- troubles dépressifs majeurs avec symptomatologie psychotique.
- troubles graves du comportement (agitation, agressivité).
- Maladie de Parkinson (Clozapine).
- Schizophrénie résistante (Clozapine).

- dyskinésies tardives.
- maladie de Huntington ( rispéridone, olanzapine).
- troubles de comportement dans les troubles du spectre autistique ( Aripiprazole, rispéridone).
- troubles comportementaux chez l'enfant et l'adolescent.
- troubles psychotiques dus à un traumatisme crânien et l' encéphalopathie.
- maladie de Gilles de la Tournette.
- syndrome de Lesch – Nyhan.(3,76,78,79,113)

#### 4-Contre indications :

Tableau V : Contre –indications des antipsychotiques atypiques.

	Amisulpride	Rispéridon e	Clozapine	Olanzapine	Aripiprazole
Agranulocytose			X		
Hypersensibilité au produit	X	X	X	X	X
Cardiopathie grave			X		X
Insuffisance rénale	X		X		
Insuffisance hépatique			X		
Epilepsie non contrôlée			X		
Hémopathie			X		
Glaucome			X	X	
Adénome					
Phéochromocytome	X				
Grossesse ; Allaitement	X	X			X
Enfants	X				

## **5-Les effets indésirables :**

Les antipsychotiques de deuxième génération possèdent des effets indésirables similaires aux neuroleptiques classiques généralement par leurs actions sur les récepteurs D2, H1, M et alpha adrénergique associé à des effets secondaires métaboliques dus à leur action variée sur de nombreux récepteurs .

Des manifestations particulières à certains de ces médicaments ont été notées (114)

- Céphalées : avec l'aripiprazole et la quétiapine , rare avec l'olanzapine et la rispéridone
- Une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et l'olanzapine chez des sujets âgés
- Une augmentation de l'appétit suivi d'une prise de poids.
- Des dyslipidémies.
- Une résistance à l'insuline et une acidocétose diabétique.

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Clozapine	0	0	0	+	++	++	+++	+++	0	+++	++
Olanzapine	+	+	+	+	+	++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Risperidone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	+++
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	++

Tableau VI : Fréquences relatives des effets indésirables des antipsychotiques atypiques.(115)

## 6- Les interactions médicamenteuses :

CYP450 1A2 qui est le plus souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments :

-métabolisme l'olanzapine et la clozapine.

-risque de compétition avec d'autres médicaments (antidépresseurs).

-Exemple courant : clozapine +fluvoxamine : risque de toxicité de la clozapine (épilepsie).(79)

## **7- Précautions d'emplois et conseils pratique :**

\*Éviter l'exposition prolongée au soleil ; photosensibilité :se protéger par l'application d' une crème de protection sur les régions non couvertes.

\*Avoir une bonne hygiène de vie :Maintenir une activité physique régulière et une alimentation équilibrée notamment riche en fibres.

\*Suspendre le traitement en cas de fièvre inexplicquée, possibilité du syndrome malin

\*Éviter toute prise d'alcool,majoration des effets sédatifs.

\*Informers les patients des effets secondaires possibles en particulier de risque de somnolence surtout si conducteur.

\*Connaître les interactions médicamenteuses.(116)

### **7-1-Amisulpride :**

A utiliser avec prudence dans le sevrage alcoolique ou chez les patients épileptiques à cause de l'abaissement possible du seuil épileptogène.

En cas d'apparition de signes du syndrome malin des neuroleptiques, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Utilisation avec prudence chez les patients présentant une bradycardie ou sont sous traitements bradycardisants car il entraîne un allongement de l'espace QTc dose dépendante.

Amisulpride est responsable d'une augmentation du taux de la prolactine après quelques heures de l'instauration du traitement dont les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par amisulpride voir même changement de la molécule s'il ya une forte élévation de la prolactinémie.

Utiliser avec prudence chez les patients présentant une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie, ou prenant des médicaments susceptibles d'induire ces troubles (par exemple: diurétiques, laxatifs stimulants, amphotéricine B intraveineuse, glucocorticoïdes).

A fortes doses, utiliser le produit avec précaution, voire s'abstenir, en cas de maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (117).



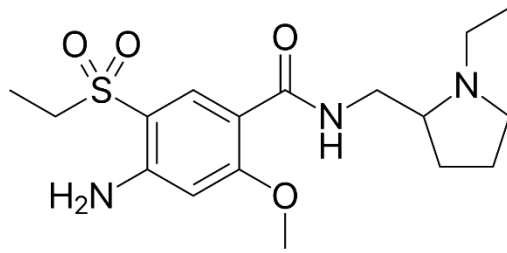


Figure 14: Structure chimique de Amisulpride.

### 7-2-Risperidone :

- Il est préférable de ne pas l'utiliser chez les patient(e)s souffrant de cancers du sein ou toute autre tumeur prolactino- dépendante.
- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pathologies cardiaques (trouble de rythme et allongement du QTc), épilepsie.
- Faire attention lors de l'utilisation chez des patients manifestant des envies suicidaires.
- Utiliser avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition.(118)

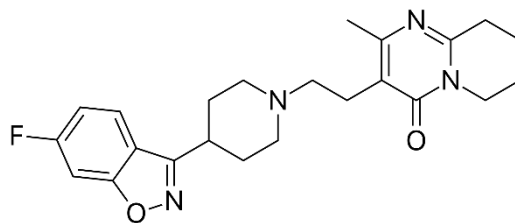


Figure 15 : Structure chimique de la rispéridone.

### 7-3-Olanzapine :

- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (si la clairance rénale est  $\leq 50$  ml/ min il y a nécessité de diminuer la dose.), patients cirrhotiques.

- Utiliser avec précaution lors d'un traitement concomitant aux corticostéroïdes (augmentation du risque de tendinites ou de rupture de tendons).
- Il est préférable de ne pas l'utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes.
- Faire attention lors de l'utilisation chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque, rénale ...).
- Une prise de poids et un syndrome métabolique peut être observée au cours du traitement. Une alimentation équilibrée, et si nécessaire les conseils d'un nutritionniste, peuvent prévenir et limiter ce phénomène .(118)

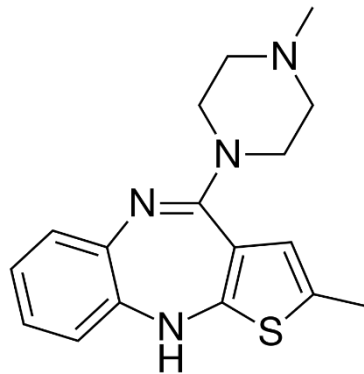


Figure 16 : Structure chimique de l'Olanzapine.

## 7-4-Clozapine :

- Hypersensibilité au principe actif ou à la classe thérapeutique.
- Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale, insuffisance hépatique, maladie de parkinson, antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.
- Il existe un risque de myocardite fatale, surtout durant le premier mois du traitement ; devant une suspicion de myocardite interrompre le traitement.
- Une agranulocytose mortelle peut survenir au cours du traitement, d'où l'obligation de réaliser une numération des globules blancs avant l'initiation du traitement, pendant quatre semaines après l'arrêt du traitement. Chaque semaine pendant six mois, puis de façon bimensuelle pendant six autres mois, puis une fois par mois si la numération sanguine se normalise.
- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertrophie prostatique.
- Ne pas utiliser chez les patients atteints de syndromes myéloprolifératifs (119).

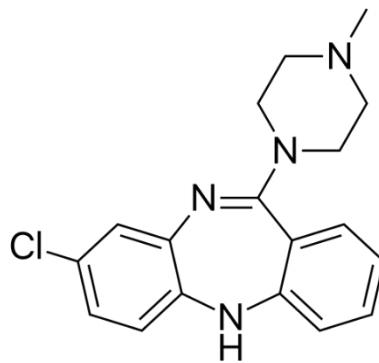


Figure 17 : Structure chimique de Clozapine.

### 7-5-Aripiprazole :

- Utiliser avec prudence chez les patients soumis à des facteurs favorisant l'hypotension (déshydratation, température ambiante excessive).
- Des dysphagies ayant été rapportées avec l'utilisation d'antipsychotiques et l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition (119).

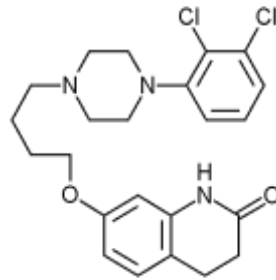


Figure 18 : Structure chimique de Aripiprazole.

### 7-6-Quétiapine :

- La quétiapine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension.
- En cas d'apparition de signes du syndrome malin des neuroleptiques, le traitement doit être immédiatement interrompu.
- Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par la quétiapine car il risque d'induire un allongement de l'intervalle QTc.
- Il est responsable des sensations vertigineuses s'ils sont importants il faut un arrêt immédiat du traitement (119).

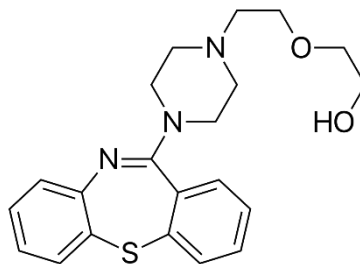


Figure 19 : Structure chimique de la Quétiapine.

## Les neuroleptiques atypiques à action prolongée ou à libération prolongée :

### 1-Olanzapine ZYPADHERA 300 mg :

Traitement de maintien chez les patients adultes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. Ce médicament peut être prescrit pour la schizophrénie(120).

#### 1-1-Contre – indications :

Hypersensibilité à l'olanzapine.

Risque de glaucome à angle fermé.

Consommation d'alcool.

Sujets âgés de plus de 75 ans.

Parkinson démence sénile accompagnée de troubles psychotiques et/ou du comportement(120).

### 2-Risperdalconsta L.P :

RISPERDALCONSTA L.P est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par les antipsychotiques oraux (121).

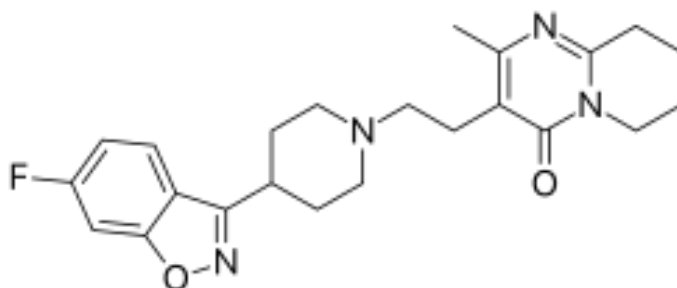


Figure 20 : Structure chimique de la Risperdalconsta LP.

## **2-1-Contre-indications :**

Hypersensibilité à la rispéridone.

Voie intraveineuse.

Patient âgés dément.

Grossesse ,Allaitement.

Consommation d'alcool (121).

## **2-2-Les effets indésirables :**

Nécrose ; Abscess ; Cellulite au site d'injection.

Ulcère au site d'injection.

Nodule au site d'injection.

Kyste au site d'injection.

Infection des voies respiratoires supérieures (121).

## **3-Xeplion ® (Paliperidone) :**

Il est utilisé dans la phase de stabilisation de la maladie, en relais d'un traitement oral ou injectable par rispéridone. Il en possède les mêmes propriétés (121).

### **3-1- Indications :**

-Xeplion ® (palipéridone) est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.

- Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, Xeplion peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire.(121)

### 3-2- Contre- indications :

- Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone .
- Grossesse , allaitement.
- Consommation d'alcool (121).

### 3-3- Effets indésirables :

- Céphalée ; anxiété ; insomnie ; nausée ; constipation ; prise de poids.
- Infection des voies respiratoires supérieures.
- Réaction au site d'injection.
- Parkinsonisme.

Akathisie ; tachycardie ; tremblement

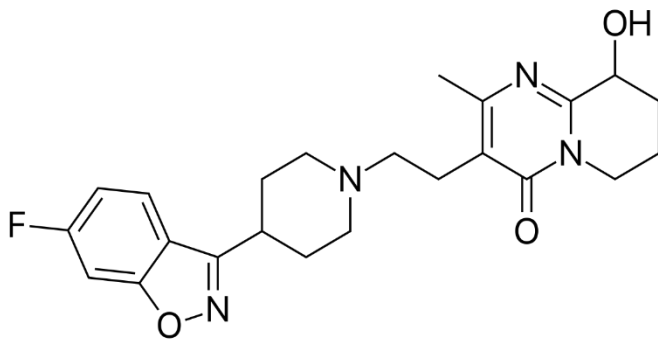


Figure 21 : Structure chimique de la palipéridone.

# **Chapitre III : Généralités sur la prolactine.**



## 1-Définition et structure :

La prolactine hormone de la lactation par excellence et du fait de ses origines, ses actions et ses différents formes moléculaires elle a été qualifiée comme étant une hormone ubiquitaire et pléiotrope ; essentiellement d'origine hypophysaire synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes qui représentent environ 20% de la population cellulaire antéhypophysaire. Et secondairement produite par plusieurs tissus chez les mammifères. (122)

Chez l'homme l'hormone mature est composée de 199 Aa pour une masse moléculaire de 23 KDa qui représente la seule forme active biologiquement impliqué ainsi dans plus de 300 bio activités. (123)

Sa structure tridimensionnelle constituée de quatre hélices  $\alpha$  antiparallèle est similaire à celle de la GH au encore de l'érythropoïétine, tous membres de la superfamille des cytokines hématopoïétiques. (124)

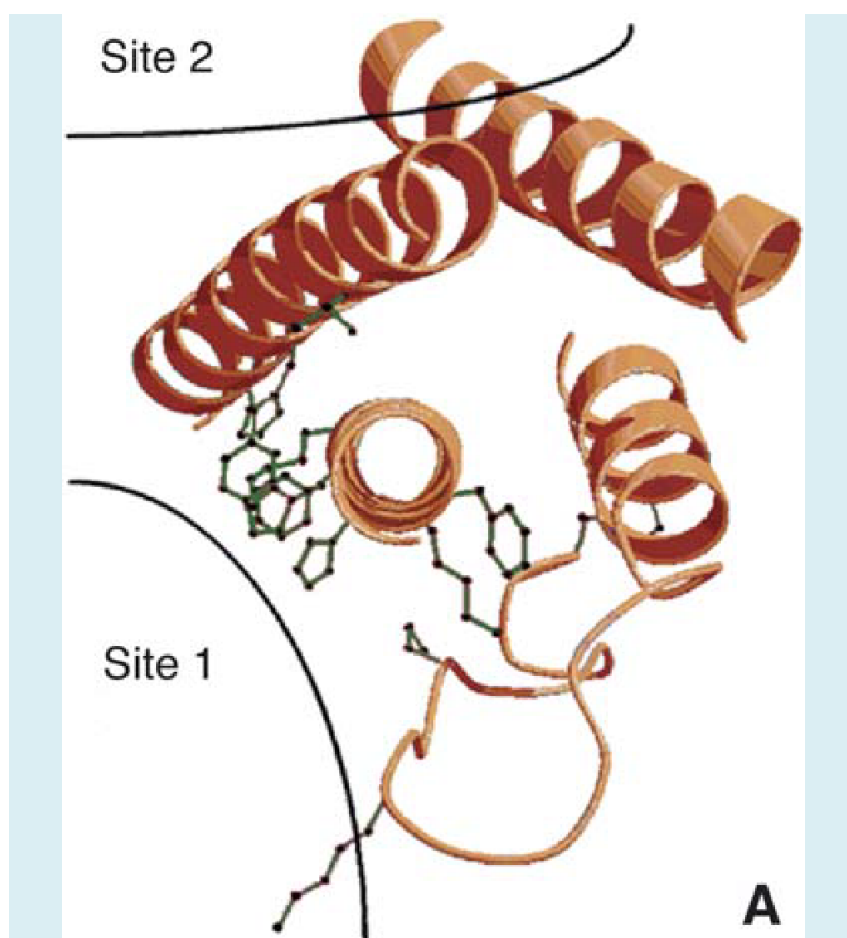


Figure 22: structure tridimensionnelle des hélices de la prolactine.

La synthèse de la prolactine se fait sous forme d'une molécule procureuse ou pré prolactine possédant une séquence signal de 28 acides aminés nécessaires pour le transport de l'hormone dans la cellule et sa libération dans la circulation sanguine se fait par un processus d'exocytose. (125)

Il existe ainsi diverses modifications co ou poste traductionnelles, premièrement sur des formes glycosylées 25 KDa et phosphorylés, avec un impact physiologique mal connu même s'il a été admis que la forme phosphorylée exerce des propriétés antagonistes de la PRL. (126)

Des iso formes de PRL peuvent également résulter de la protéolyse conduisant alors à des formes protéolytiques de tailles variable d'un d'eux appelé PRL 16 KDa connue par l'effet inhibiteur de l'angiogénèse. (127)

L'isoforme majoritaire de PRL circulante est l'hormone monomérique et oxydée.(127) Au-delà il y'a d'autre oligomériques résultent de la dimérisation non covalente de la PRL forme appelée big PRL ou l'autre qui résulte de l'assemblage de plus hautes masses moléculaires impliquant des immunoglobulines (appelé big big prolactine)(128) retrouvées aussi dans la circulation, et ils sont prises en compte dans le dosage radio-immunologique malgré que leurs éventuelle activités biologique est encore mal élucidés.(128)

Il faut savoir que ces formes de hauts poids moléculaire constituent une réserve de PRL grâce à la minime sensibilité à l'action des protéases et à l'élimination rénale. (125)

Noter que jusqu'à ce jour aucune mutation (polymorphique ou liée à une maladie génétique n'a été identifiée dans la séquence codante de la PRL.

## 2-Rappels physiologiques :

### 2-1- sécrétion et tissus cibles :

La sécrétion de PRL se fait d'une manière pulsatile avec un rythme circadien nycthéméral s'élève au cours du sommeil (30 minutes à une heure après l'endormissement) ; une à deux heures après le réveil les niveaux de prolactine sont au contraire les plus bas

Tableau VII: Conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine.	
Conditions	Caractéristiques
Sommeil	-
Alimentation	repas riche en protéine
Exercice physique	-
Rapport sexuelle	-
Cycle menstruel	phase d'ovulation et lutéale
Liquide amniotique	pic au 2eme trimestre
Grossesse	taux multiplié par 10

Se présente en faible quantité chez les hommes et chez les femmes, son taux augmente durant la grossesse et pendant l'allaitement(129), cependant varie énormément en fonction de certains facteurs physiologiques citant :

- ✓ Stress.
- ✓ Alimentation riche en protéines ou en sucre.
- ✓ Sommeil.
- ✓ Éventuelle anesthésie
- ✓ Prise de certains médicaments.
- ✓ Stimulation de mamelon au cours de rapport sexuelle.
- ✓ Hypoglycémie

Ou lors de certaines pathologies.

La production de la prolactine évolue aussi au cours du cycle menstruel elle atteint ainsi son taux le plus élevée à mi cycle parallèlement aux pics d'hormone LH et d'oestradiol elle reste également élevée pendant la phase lutéale.(130)

### **Les tissus cibles :**

Les récepteurs de la prolactine sont présents dans un grand nombre de tissus comme :

La glande mammaire (croissance différenciation lactogène galactopoïèse).

Le rein l'ovaire qui sont tous des organes cibles connues

Le foie aussi est riche en récepteurs de la prolactine mais moins qu'en récepteurs de la GH (rôle trophique et mitotique).

Enfin les organes lymphocytaires (production des IgA du lait maternel) comme le thymus la rate les ganglions et la moelle osseuse en sont également pourvus. (131)

La PRL est synthétisé par d'autres organes tel que le sein le placenta l'utérus les ovaires et les testicules.(132)

Noter que la prolactine peut interagir avec d'autres hormones (GH Cortisol Insuline et T3).

### **2-2- contrôle et régulation de la sécrétion :**

Le contrôle de la sécrétion et la biosynthèse de PRL se fait par des facteurs centraux (hypothalamus) et des facteurs périphériques (gonades, thyroïde).

### **La régulation hypothalamique :**

#### **✓ Les facteurs inhibiteurs :**

- a. La dopamine représente l'inhibiteur essentiel de la sécrétion de PRL, elle est considérée comme le PIF. L'existence des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la cellule lactotrope explique cette théorie.(128)
- b. Le GABA ou agonistes (muscimol) inhibe la sécrétion de PRL dans les cellules hypophysaires. (133)
- c. La somatostatine aussi connue par son capacité d'inhiber la libération de PRL comme pour la GH TSH et VIP ; les récepteurs de celle-ci ont été identifiée sur des cellules provenant de prolactinome.(134, 135)
- d. Le GAP coproduit avec la GnRH stimule très efficacement la sécrétion de LH et inhibe in vitro qu' in vivo la PRL, il pourrait constituer un PIF physiologique et aide à l'explication des inter régulation entre LH et prolactine. (136)

#### **✓ Les facteurs stimulateurs :**

- a. TRH induit une sécrétion bi phasique de PRL par une double action sur sa libération à partir des granules de sécrétion et sur sa biosynthèse.(134)
- b. Sérotonine l'augmentation de sa concentration s'accompagne d'une augmentation de la concentration de PRL en outre le méthysergide anti sérotoninergique diminue le taux de PRL.(135)
- c. VIP hormone intestinale sécréter surtout au cours d'allaitement exerce son action stimulatrice sur la synthèse de PRL indirectement par la stimulation de l'activité adénylate cyclase .(137)
- d. L'angiotensine II capable de stimuler la sécrétion de prolactine in vivo comme in vitro cette effet peut être bloqué par les antagonistes d'A II ... (138)

TRH et A II ont des actions superposables

Physiologiquement cet effet pourrait être relié au rôle de la prolactine sur l'équilibre du sodium puisque cet ion module les niveau d'A II en outre de la rénine et de l'angiotensinogène ont été mises en évidence dans les cellules hypophysaires lactotropes ces facteurs pourrait alors exercer un contrôle autocrine sur la synthèse de PRL.(138)

- e. D'autres facteurs comme la bradykinine le neurotensine la bombésine l'ocytocine les opioïdes sont aussi capable d'augmenter la libération de la prolactine.

✓ **L'autorégulation :**

Caractériser par le rétrocontrôle négatif qu'exerce la PRL sur sa propre sécrétion par la stimulation de la libération de DA. (139)

✓ **La régulation périphérique**

1. Estradiol joue le rôle de stimulateur

Chez la femme enceinte l'augmentation de la proportion des cellule lactotropes d'environ trois fois a été attribuée à une action ostrogénique de même que l'élévation physiologique des taux de prolactine pendant la grossesse. (140)

Estradiol provoque une hypertrophie des cellules lactotropes et induit une augmentation de la production de PRL.

2. Progestérone : le traitement simultané par estradiol et progestérone diminue par 80% la synthèse de PRL ce qui explique l'efficacité de la contraception au cours de l'hyperprolactinémie. (141)
3. Testostérone : par le biais d'aromatisation en œstrogène la testostérone a un effet stimulateur sur la sécrétion de PRL.
4. Les hormones thyroïdiennes : rétrocontrôle négatif exercé par HT sur la TRH et l'effet stimulateur appliqué par les HT sur la DA hypothalamique en cas d'hypothyroïdie périphérique. (142)
5. Glucocorticoïdes : Effet inhibiteur sur la synthèse de PRL de même probablement que la D3.

**2-3-Rôles physiologiques :**

Pour la prolactine plus de 85 actions biologique ont été décrites et peuvent classées en 7 catégorie :

**(Annexe 6)(143)**

1. Action associée à l'équilibre de l'eau et des électrolytes
  2. Effets sur la croissance et le développement de la glande mammaire.
  3. Action sur les fonctions de reproduction (testicules et ovaires)
- ✓ À faible dose : elle active la synthèse de l'œstradiol et de la testostérone

- ✓ À forte dose : elle inhibe la synthèse de l'œstradiol et de la testostérone d'où l'augmentation de la FSH (l'augmentation de la prolactine est une cause de stérilité).

(143)

4. Effet métabolique surtout glucidique (considérer comme hormone diabétoène).
5. Effet sur le comportement maternel.
6. Fonction d'immuno régulation.
7. Action sur l'ectoderme et la peau

Les mécanismes d'actions cellulaires de la PRL restent peu connus en particulier les étapes postérieures à l'interaction de cette hormone avec son récepteur spécifique qui sont responsable du transfert de la stimulation hormonale et aucun messager pour elle encore été identifié. (144)

Dans de nombreux cas l'action de la prolactine est conditionnée, renforcée ou modifié par d'autre hormones sexuelles surrénalienne ou hypophysaire, la plupart des rôles physiologiques de la prolactine s'exercent en relation avec eux.(141)

### **3-Dosage de prolactine :**

Le dosage de la prolactine s'effectue par une prise de sang, réalisée à jeun après 15 minutes de repos. Attention tout de même, les résultats d'une analyse de sang ne sont jamais suffisants pour poser un diagnostic, quel que soit le dosage réalisé. Seul le médecin ayant prescrit l'analyse pourra évoquer un diagnostic en confrontant ces résultats avec son examen clinique, son interrogatoire et les résultats éventuels d'autres examens.(145)

#### **Taux de prolactine normal**

Les résultats de la prolactinémie varient selon chaque laboratoire mais en général le **taux normal, est de 5 à 20 ng/ml**, et il peut atteindre 250 ng/mL en fin de grossesse. Même si les normes varient d'un laboratoire à l'autre, il est entre 1 et 15 ng/mL après la ménopause.(146)

Les valeurs de référence avec une autre unité sont de 100 à 500 mUI/l chez la femme, et de 85 à 325 mUI/l chez l'homme. Le seuil pathologique est fixé à 900 mUI/l. Parfois le test est recommencé pour confirmer le résultat dans un laboratoire expérimenté.(147)

**Taux de prolactine élevé** Une augmentation excessive du taux sanguin de prolactine appelée hyperprolactinémie peut renvoyer à plusieurs causes possibles.

- Hors grossesse, il s'agit d'un taux supérieur à 25 ng/mL chez la femme, ou 15 ng/mL chez l'homme. Elle est relativement fréquente chez les femmes (environ 1 femme sur 1000) et plus rare chez les hommes (environ 1 homme sur 5000).[\(148\)](#)
- Différentes maladies peuvent entraîner une augmentation du taux sanguin de prolactine. Il s'agit en premier lieu de l'adénome de l'hypophyse, mais aussi de l'hypoglycémie, l'hypo ou hyperthyroïdie, l'anorexie mentale ou l'insuffisance rénale et hépatique.[\(122\)](#)
- Plusieurs médicaments peuvent aussi augmenter le taux de prolactine : certains neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride), certains antidépresseurs (tricycliques et IMAO), la métoclopramide, le dompéridone, les œstrogènes, les morphiniques, le vérapamil et la méthyl dopa.[\(144\)](#)
- Parfois il s'agit simplement d'un stress ou d'un exercice physique intense qui augmente la prolactine. Dans d'autres cas aucune cause n'est retrouvée.[\(141\)](#)
- Dans de très rares cas, l'hyperprolactinémie peut être causée par un cancer de l'hypophyse appelé carcinome de l'hypophyse. [\(134\)](#)

## **Chapitre IV**

# **L'hyperpolactinémie induite par les antipsychotiques**



## **1-Définition de l'hyperprolactinémie médicamenteuse :**

L'hyperprolactinémie, se définit par des taux de prolactine supérieurs à la limite supérieure de la plage normale ;est le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire le plus fréquent(149 ;150).

Chez de nombreux patients , l'hyperprolactinémie résulte de la présence d'un prolactinome qui est considéré comme la tumeur hypophysaire sécrétant des hormones la plus courante. Cependant ,une hyperprolactinémie transitoire ou à long terme peut également se développer au cours de différentes situations physiologiques ou en raison de plusieurs maladies (151).

L'hyperprolactinémie , c'est un effet secondaire fréquent de nombreux médicaments en particulier des antipsychotiques mais souvent négligé car insuffisamment recherchée (151).

L'hyperprolactinémie médicamenteuse représente l'étiologie la plus fréquente d'hyperprolactinémie non tumorale où les neuroleptiques (ou agents antipsychotiques) et les antiémétiques sont les plus incriminés (151).

## **2-Epidémiologie :**

L'hyperprolactinémie sous antipsychotique est très vraisemblablement sous-estimée. Elle est pratiquement symptomatique mais les signes cliniques ne sont pas toujours mis en avant par les patients . en effet, ils peuvent connaître la possibilité des troubles sexuels, de trouble du cycle menstruel ou de galactorrhée parfois liés à leur pathologie ou à leurs traitements et ne les évoquent pas spontanément. Il faut savoir les interroger. En conséquence, seuls les patients qui présentent des signes cliniques patents sont évoqués pour faire un dosage de la prolactinémie (152,153).

Une étude anglaise chez 178 patients sous antipsychotiques montre une prévalence globale de l'hyperprolactinémie de 33%, 17,6% chez les hommes et 47,3% chez les femmes. D'autres études confirment que l'hyperprolactinémie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (153,154).

Il apparaît que les femmes en période de préménopause sont plus sujettes à l'hyperprolactinémie qu'en postménopause. La fréquence rejoint alors celles des hommes (154)

### **3-Physiopathologie :**

Les antipsychotiques constituent la classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperprolactinémies. Ce trouble endocrinien est considéré comme un problème thérapeutique important dans la mesure où les maladies psychiatriques nécessitent dans la plupart du temps un traitement à long terme par les antipsychotiques (155,156).

L'action principale des antipsychotiques c'est qu'ils agissent par blocage des récepteurs D2 (action antagoniste) de la dopamine. Ce mécanisme d'action est responsable de leur effet thérapeutique mais aussi de nombreux effets secondaires (157).

En effet, la dopamine exerce un contrôle négatif sur la synthèse et la sécrétion de prolactine en se fixant sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes au niveau de l'antéhypophyse.

Les antipsychotiques en inhibant cette fixation induisent une levée l'inhibition de la dopamine qui ne peut plus se fixer à ses récepteurs. Le mécanisme de l'hyperprolactinémie sous antipsychotique est indirect (155).

Il semble que le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques soit lié à leur capacité à se lier et à antagoniser les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse (158).

Cela n'est pas superposable à la distinction entre les neuroleptiques classiques et les antipsychotiques atypiques. On ne peut donc pas affirmer, ce qui se vérifie d'ailleurs en clinique, que tous les antipsychotiques atypiques sont moins hyperprolactinémiant que les neuroleptiques conventionnels (155).

Plus précisément, il semble que tous les antipsychotiques provoquent une élévation de la prolactine après administration, celle-ci étant quantitativement différente selon les molécules (158).

Plus l'antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2 moindre est son effet hyperprolactinémiant la liaison restant toutefois suffisante pour induire un effet thérapeutique (158).

C'est notamment le cas de l'olanzapine et de la clozapine qui ne présentent pas d'effet prolongé sur la prolactine l'augmentation de sa sécrétion est transitoire après la prise et revient à la normale avant la prise suivante il n'y a pas d'effet cumulatif (158).

Au contraire, lorsque la liaison est prolongée, le blocage des récepteurs D2 est prolongé et l'effet hyperprolactinémiant est cumulatif d'une prise à l'autre. Il convient de noter que la liaison d'un antipsychotique au récepteur D2 varie à la fois en fonction de sa demi de vie mais aussi de son affinité pour ce récepteur (155).

Il ne faut pas non plus oublier le rôle des métabolites actifs des antipsychotiques, comme la 9-hydroxy rispéridone, dont la fixation sur les récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne un effet hyperprolactinémiant (158).

Les mêmes hypothèses que celles concernant le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques s'appliquent à leurs métabolites dont les propriétés physicochimiques sont différentes des molécules mères, notamment leur lipophilie, facteur influençant le passage de la barrière hémato-encéphalique (155).

Enfin, il apparaît que l'hyperprolactinémie augmente parallèlement à la dose d'antipsychotique utilisée, du moins pour les neuroleptiques conventionnels. Pour autant, de faibles doses d'un antipsychotique classique peuvent provoquer des hyperprolactinémies significatives. On peut classer les antipsychotiques en 2 catégories selon leur potentiel hyperprolactinémiant. Les neuroleptiques classiques ont un potentiel hyperprolactinémiant élevé quelle que soit la molécule. À l'inverse le risque d'hyperprolactinémie avec les antipsychotiques atypiques varie selon le principe actif. L'amisulpride et la rispéridone sont fortement hyperprolactinémiantes tandis que la clozapine et l'aripiprazole et l'olanzapine sont les antipsychotiques les moins hyper prolactinémiantes (155).

## **2-1- L'hyperprolactinémie des neuroleptiques classiques :**

L'augmentation de la prolactinémie débute quelques heures après le début du traitement et se poursuit pendant toute sa durée. Un traitement de durée moyenne (trois à neuf semaines) peut, selon Meltzer et al., provoquer un accroissement du taux basal de prolactine d'un facteur 10. Chez les patients traités au long cours, on peut au contraire parfois observer une tolérance partielle avec un taux qui se rapproche de la normale, tout en restant supérieur dans la plupart des cas. À l'arrêt du traitement, la normalisation s'opère en deux à trois semaines, sauf en cas de dépôt intramusculaire où l'élimination a lieu en environ 6 mois. Madhusoodanan et al ; rapportent une étude chez 15 patients traités par l'halopéridol au cours de laquelle, il a été montré une augmentation rapide de la prolactinémie pendant les six à neuf premiers jours puis une stabilisation du taux basal au-dessous de 77 ng/mL, et ce quelle que soit la dose administrée (159,160,161).

## **2-2-L'hyperprolactinémie des antipsychotiques atypiques :**

Les antipsychotiques classiques ont une activité antagoniste complète sur les récepteurs D2 certains antipsychotiques atypiques comme l'aripiprazole possèdent une activité agoniste antagoniste ce qui en théorie favorise la dissociation des récepteurs normalise la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire et limite le potentiel hyperprolactinémiant. Cette propriété d'agoniste partiel sur les récepteurs D2 à été mise en évidence grâce à des explorations en PETscan ( au contraire de l'haloperidole pour lequel un liaison continue sur 24 heures à été montrée) (162).

L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs 5HT1A et antagoniste des récepteurs 5HT2A. Ces propriétés impliquent une baisse de la libération de la prolactine par rapport aux antipsychotiques classiques (163).

La rispéridone a,quant à elle, une action antagoniste dose-dépendante sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et dopaminergiques D2. Son pouvoir hyperprolactinémiant est bien supérieur aux autres antipsychotiques atypiques (164).

Cela est vraisemblablement dû à un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique ce qui implique une plus grande occupation des récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse que de la zone striée .Il semble également que son métabolite principal ,le 9-hydroxy-rispéridone joue un rôle important dans la survenue des hyperprolactinémies (163).

La fréquence des effets indésirables liés à l'hyperprolactinémie est de 1 à 10% sous rispéridone. D'un point de vue cinétique ,on observe une augmentation rapide des taux de prolactine dans le sang quelques heures après la prise , ce taux pouvant rester élevé pendant une période prolongée jusqu'à 54 semaines comme le rapportent Madhusoodanan et al.(164).

L'olanzapine possède ,quant à elle ,une affinité pour les récepteurs 5HT2 supérieure à celle des récepteurs D2, quelle que soit la dose administrée. Néanmoins, plus cette dose est élevée, plus l'occupation des récepteurs D2 est grande . À partir d'une posologie de 30 mg par jour ,l'occupation dépasse 80% et des signes cliniques de l'hyperprolactinémie apparaissent (162).

La clozapine interagissait ,par ailleurs, sélectivement avec les récepteurs D1 plus qu'avec les récepteurs D2 ,avec les récepteurs à l'histamine et avec les récepteurs 5HT2. Elle modifierait alors le fonctionnement des neurones dopaminergiques au niveau pré et post synaptique (165).

L'absence d'effet secondaire de type d'hyperprolactinémie chez les patients traités par la clozapine serait due à une action directe du principe actif sur les neurones tubéro-infundibulaires (165).

Enfin, l'amisulpride est un antipsychotique atypique fortement hyperprolactinémiant. Il entraîne des hyperprolactinémies comparables à celles observées avec les antipsychotiques classiques comme le précisent Fric et Laux (166).

Il semble que cet effet secondaire soit dû à un faible passage hémato-encéphalique résultant en une forte occupation des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau hypophysaire par rapport au niveau central (166).

#### **4-Conséquences cliniques :**

La majorité des manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie sous antipsychotique touche la fonction reproductrice. Elles sont à la fois liées à une action directe de la prolactine et à une action indirecte par le biais de modulation de la sécrétion des hormones gonadotropes.

L'hyperprolactinémie entraîne, en effet, un arrêt de la pulsativité de la sécrétion de GnRH et une diminution de la sensibilité de l'hypophyse. Il s'en suit un arrêt de la pulsativité de FSH et LH entraînant une altération de la maturation folliculaire et ovocytaire ainsi qu'une baisse des concentrations d'estradiol, de progestérone et/ou de testostérone à l'origine des diverses manifestations cliniques. Ces manifestations sont peu spécifiques mais plus les concentrations de prolactine sont élevées, plus les signes cliniques sont fréquents. Néanmoins, dans certains cas, l'hyperprolactinémie reste asymptomatique (167).

#### **4-1-Les manifestations sexuelles :**

Les signes cliniques d'ordre sexuel sont les signes d'appel observés chez les patients. Ils peuvent être de nature et d'intensité variable :

\*Chez la femme on observe des troubles du cycle menstruel : dysménorrhée, aménorrhée, oligoménorrhée, spanioménorrhée ; galactorrhée ; baisse de la libido.

\*Chez l'homme les troubles sexuels se manifeste essentiellement par une baisse de la libido ; gynécomastie ; dysfonction érectile ; infertilité (168).

## **4-2- Les anomalies osseuses :**

Lorsque l'hyperprolactinémie est prolongée, elle induit une baisse de la masse osseuse. Klibanski et al, ont montré que cette perte est significative chez les femmes avec une hyperprolactinémie associée à une aménorrhée alors qu'elle ne l'est pas chez les patientes présentant une hyperprolactinémie avec des cycles menstruels normaux. En effet, la baisse des concentrations d'oestrogènes (induite par l'hyperprolactinémie) est à l'origine d'une augmentation de l'activité ostéoclastique et d'une inhibition de l'activité ostéoblastique. Il s'ensuit une déminéralisation osseuse (169).

Cette baisse de la densité minérale osseuse augmente le risque de fracture et la morbi-mortalité des patients sous antipsychotiques (169).

## **4-3- Les autres conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie :**

L'hyperprolactinémie peut également avoir d'autres conséquences, que son origine soit liée aux traitements antipsychotiques ou non, et dont il faut avoir connaissance pour appréhender totalement l'enjeu du suivi de la prolactinémie. Une étude de cohorte rétrospective sur 118 000 femmes a, en effet, mis en évidence une augmentation de 16 % du risque de développement de cancer du sein chez les femmes traitées par un antipsychotique par rapport au groupe témoin de femmes de même âge sans traitement (170,171,172,173).

D'autres anomalies hormonales survenant chez les patients avec une hyperprolactinémie semblent intervenir comme la baisse de la testostérone libre, de la progestérone et du sulfate de DHEA. Hommes et femmes sont ainsi touchés par cet effet indirect de l'hyperprolactinémie (171,172).

## **5-Diagnostic différentiel :**

Devant des signes évoquant une hyperprolactinémie, un dosage de la prolactine doit être réalisé. Même si le patient est traité par un antipsychotique, il est important d'éliminer toute autre étiologie.

On impute, en effet, les hyperprolactinémies à trois types de causes (174,175,176) :

### **5-1-Causes physiologiques :**

- La grossesse et l'allaitement sont les causes les plus fréquentes où la concentration de la prolactine s'élève physiologiquement pour préparer la glande mammaire à la lactation.
- Le stress, le sommeil, l'alimentation riche en protéines, l'exercice physique... sont aussi responsables d'une hausse de la prolactine.
- En dehors de la grossesse où la concentration peut atteindre 200 à 500 ng/mL, les hyperprolactinémies physiologiques sont habituellement modérées (< 100 ng/mL).

### **5-2-Les causes pathologiques :**

Une hyperprolactinémie peut s'observer en cas de :

- Les tumeurs hypothalamo-hypophysaires bénignes (prolactinome) sont fréquemment associées à une hyperprolactinémie.
- L'hypothyroïdie primaire.
- Les ovaires polykystiques.
- Certaines tumeurs ovariennes.
- Acromégalie.
- Insuffisance rénale chronique.
- Insuffisance hépatique.
- Anorexie mentale.

### **5-3-Les causes iatrogène :**

- Antidépresseurs (tricycliques et IMAO).
- Antagonistes dopaminergiques : certains antiémétiques comme la primpéran, par le même biais que les neuroleptiques.
- Les oestroprogestatifs : les femmes sous contraception hormonale présentent une augmentation modérée du taux circulant de la prolactine.

-Les opiacés ( dérivés de la morphine).

-Les antihypertenseurs centraux ( méthyl dopa).

## **6- Prise en charge de l'hyperprolactinémie :**

La prise en charge de l'hyperprolactinémie doit être adaptée à la fois à la concentration de prolactine et au patient lui-même . En cas d'hyperprolactinémie prolongée ( $\geq 3$  mois), les médecins peuvent opter pour une réduction de la dose du(des) antipsychotique(s) ou pour un changement vers une molécule moins hyperprolactinémiant comme l'olanzapine, l'aripiprazole voire la clozapine, à la condition néanmoins que l'état clinique psychiatrique du patient le permette. Il convient également de prendre en compte la possible normalisation de la fertilité et le risque ostéopéniant pouvant nécessiter un traitement contraceptif ou un biphosphonate en fonction des facteurs de risque. Enfin, il ne faut pas oublier le risque de prolactinome en cas de prolactinémie très élevée ( $\geq 150$  ng/mL) (177).

De manière globale, les concentrations plasmatiques de prolactine se normalisent environ trois semaines après l'arrêt de l'antipsychotique hyperprolactinémiant et ce délai augmente jusqu'à six mois pour les antipsychotiques retard (178).

Le traitement des hyperprolactinémies par un agoniste dopaminergique doit être réservé à des cas très exceptionnels en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie psychotique (178).

l'hyperprolactinémie doit faire l'objet d'une recherche attentive, au travers d'un bilan préthérapeutique et d'une surveillance des patients traités, s'intégrant dans l'analyse du rapport bénéfice/risque du traitement antipsychotique (178).



# **La Partie pratique**

## **1-But de l'étude :**

\*Prendre conscience de la gravité de l'hyperprolactinémie liée à la prise des antipsychotiques par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie et adapter par conséquent la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

\*Le but de cette étude est d'évaluer l'hyperprolactinémie liée à la prise des antipsychotiques par la réalisation d'un dosage de la prolactine.

## **2-Matériels et méthodes:**

### **2-1-L'objectif principal :**

Est d'étudier et comparer le lien entre la prise des antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une hyperprolactinémie qui se manifeste par une perturbation du taux sérique de la prolactine (élévation de la prolactine) chez les patients suivis au service de psychiatrie du CHU- Tlemcen.

## **2-2-Les objectifs secondaires :**

\*Évaluez l'apparition de l'hyperprolactinémie lors de la prise des antipsychotiques typiques en fixant le médicament le plus hyperprolactinémiant dans cette classe.

\*Évaluez l'apparition de l'hyperprolactinémie lors de la prise des antipsychotiques atypiques en fixant le médicament le plus hyperprolactinémiant dans cette classe.

\*Comparer le lien entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et la survenue d'une hyperprolactinémie.

## **3-Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective à visée comparative qui repose sur l'évaluation de l'apparition d'une hyperprolactinémie chez des patients psychotiques traités par les antipsychotiques de première ou de deuxième génération suivis au CHU Tlemcen du mois décembre 2020 jusqu'au mois de mars 2021.

## **4-Population de l'étude :**

Ce sont trente six (tout venant) patients suivis au niveau du service de psychiatrie qui présentent des affections psychiatriques et traités par les antipsychotiques typiques ou atypiques en monothérapie.

## **Critères d'inclusion dans l'étude :**

\*Les patients ayant des affections psychiatriques confirmée par diagnostic clinique suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen traités par les antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique au minimum 2 mois.

\*Âgés entre 18 et 65 ans.

\*Sexe confondu.

\*Résidant dans la wilaya de Tlemcen .

### **Critères de non inclusion dans l'étude :**

\*Patients traités par une association d'un antipsychotique typique ou atypique.

\*Sujets soumis à un traitement antidépresseur qui peut interférer avec le taux de la prolactinémie.

\*Sujets présentant une insuffisance rénale chronique.

\*Sujets souffrant d'une hypothyroïdie primaire avec TSH élevée.

\*En cours de grossesse / allaitement.

### **Critères d'exclusion de l'étude :**

-Les patients qui ont pris l'une de ces médicaments au cours de l'étude :

\*Les antiémétiques.

\*Les antispasmodiques .

\*Les antihypertenseurs centraux .

\*Les antidépresseurs.

\*Contraceptions hormonales.

-Survenue de grossesse au cours de l'étude.

### **5-Outils d'évaluation :**

## **5-1-Outil d'évaluation principal : Biologique :**

L'étude a été basée sur une méthode biologique : ARCHITECT Prolactin.

### **5-1-1 -Principe biologique de la méthode :**

Architect Prolactin est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de la prolactine dans le sérum et le plasma humaine utilisant la technique de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles appelée chemiflex.



Figure 23 :Le système intégrée Architect Prolactin.

### **5-1-2- Mode opératoire de la méthode :**

\*Dans un premier temps, l'échantillon et les micro particules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) sont mis ensemble.

\*La prolactine présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal).

\*Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-prolactine (souris, monoclonal) marqué à l'acridine est ajouté dans un deuxième temps.

\*Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière(URL). Il existe une relation directe entre la quantité de prolactine présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i.

On parle d'hyperprolactinémie pour des valeurs :

-Supérieures à 27 ng/ml pour les femmes.

-Et > 20 ng/ml chez les hommes.

### **6-Collecte et exploitation :**

Le recrutement des patients s'est effectué au niveau de la consultation psychiatrique, par les médecins résidents et spécialistes. La collecte des informations a été réalisée grâce à un questionnaire conçu pour cette étude.

Les logiciels Excel 2013 et SPSS 23, ont été utilisés pour la saisie, la correction et l'analyse des données.

### **6-1- Questionnaire de l'étude :**

Un questionnaire a été élaboré visant à rechercher les informations suivantes dans notre population d'étude qui comporte :

#### **☐ Des informations d'ordre sociodémographique :**

-Nom/ prénoms.

-Âge.

-État civil.

-Nombre d'enfants.

-Activité professionnelle.

-Niveau d'instruction.

-Niveau sociale ( moyen ; précaire).

-Nouveau cas .

-Nombre de séjour en cas d'hospitalisation.

#### **☐ Des informations d'ordre clinique :**

-Début du trouble (nouveau cas /arrêt thérapeutique).

-Grossesse / allaitement.

-Date des dernières règles.

-Habitudes toxiques ( tabac ; alcool ; cannabis...).

-Antécédents personnels du patient (qui porte sur la recherche d'une éventuelle insuffisance rénale chronique et une hypothyroïdie avec TSH élevée).

-Antécédents familiaux du patient ( psychiatriques ; médicaux ; chirurgicaux ).

-Traitements associés actuels et anciens (Questionner sur la prise d'antiémétiques; antispasmodiques, antidépresseurs, contraception hormonale, antihypertenseurs centraux).

-Traitement utilisé pour la pathologie psychiatrique (DCI, dose et durée).

- Diagnostic.

-Apparition de symptômes liés à l'hyperprolactinémie :

\*Troubles du cycle menstruel ( aménorrhée ; oligorrhée ;dysménorrhée).

\*Galactorrhée.

\*Hirsutisme ; acnée.

\*Baisse de la libido.

\*Dysfonctionnement érectile.

\*Gynécomastie.

\*Infertilité....



## **7-Déroulement de l'étude :**

\*Pour assurer la faisabilité de l'étude et avoir de l'aide dans le recrutement des patients ;l'équipe médicale et administrative du service de psychiatrie a été suffisamment informée sur notre étude et qui consiste à effectuer un bilan hormonale qui porte sur le dosage de la prolactine .

\*L'étude à été effectuée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen qui est un service d'urgence composé de deux parties :

- Côté homme constitué de 6 lits et 1 isolement .
- Côté femme constitué de 15 lits et 1 seul isolement.

La capacité totale du service étant de 21 lits et 2 isolements.

\*Gestion de l'étude : Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active avec les malades eux-mêmes ; leurs familles ou leurs médecins . Ces données sont mentionnées dans un questionnaire.

- ❖ **Considérations éthiques** : les patients sont informés du geste et seuls ceux qui acceptent de faire ce bilan sont recrutés dans l'étude.

\*Ensuite pour chaque cas inclus, a été réalisé un prélèvement sanguin.

### **7-1- Conditions de prélèvement :**

- Bien expliquer les conditions de prélèvement aux patients et demander leur consentement .
- Mettre le patient au repos strict pendant 15 minutes (état psychique du patient ; pression artérielle dans les normes) et procéder au prélèvement .
- Réaliser un prélèvement de sang veineux au pli du coude après mise en place d'un garrot.
- Effectuer de préférence le matin.

- Éviter le stress, l'exercice physique ou une prise alimentaire quelconque avant le prélèvement.
- Le prélèvement se fait sur tube EDTA.
- Respect de niveau du remplissage( ratio sang / anticoagulant).
- Homogénéisation de tube après le prélèvement par 4-6 retournements lents.
- Etiquetage des tubes :Nom, Prénom du patient.
- Les tubes sont ensuite acheminés au laboratoire de médecine nucléaire du CHU Tlemcen pour la Prolactine.



Figure 24 : Tube EDTA.

## **8-Analyse statistique des données :**

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 23.

Les résultats ont été exprimés en pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes  $\pm$  écarts types de la moyenne pour les variables quantitatives.

Pour la comparaison, nous avons utilisé le test Student [t] pour la comparaison des moyennes , et le test de Chi-deux pour la comparaison des pourcentages.

## 9. Résultats :

### 9.1. Présentation de la population :

Notre échantillon est constitué de trente-six patients suivis pour troubles psychotiques.

**Tableau VII : Age moyen de la population répartie selon le type de médicament.**

<i>Type de médicament</i>	<i>Moyenne</i>	<i>N</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Maximum</i>	
	<i>Minimum</i>				
<i>Typique</i>	44,53	15	7,43	54	27
<i>Atypique</i>	41,47	21	10,23	60	22
<i>Total</i>	43	36	11,5	60	22

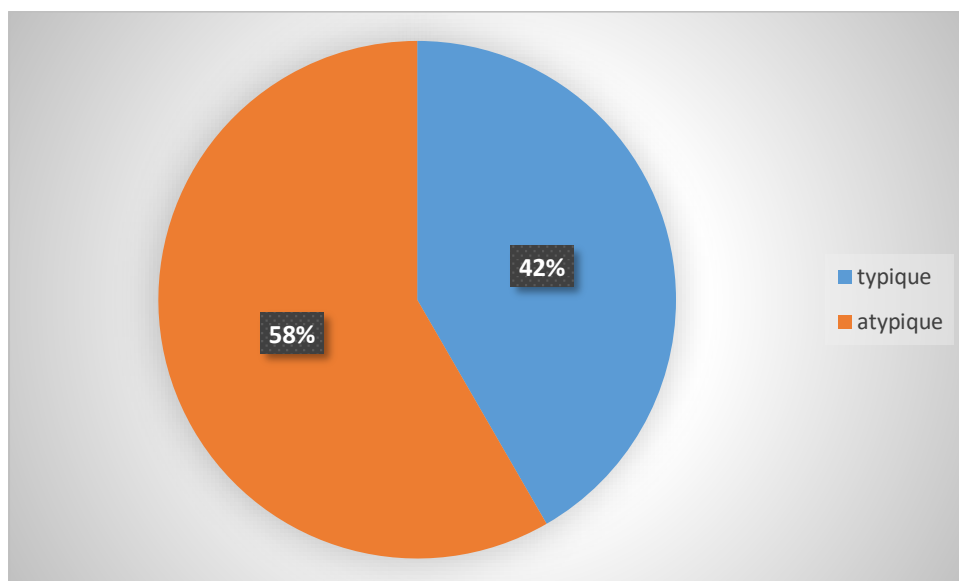
La moyenne d'âge de notre population ( $\pm$  écart type) est de  $43 \pm 11,5$  ans, le patient le plus âgé de la population avait 60 ans et le plus jeune 22 ans.

**Tableau VIII : Présentation de la population**

Variables		Médicament typique		Médicament atypique		Total	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Sexe	Homme	10	66,7	16	76,2	26	72,22
	Femme	5	33,3	5	23,8	10	27,77
Classe d'âge	20-30	1	6,7	2	9,5	3	8,33
	30-40	2	13,3	8	38,1	10	27,7
	40-50	8	53,3	6	28,6	14	38,8
	50-60	4	26,7	5	23,8	9	25
Etat civile	Célibataire	7	46,7	15	71,4	22	61,11
	Marié.(e)	8	53,3	6	28,6	12	33,3
Nombre d'enfant	Aucun enfant	10	66,7	15	71,4	25	69,4
	Un seul enfant	2	13,3	3	14,3	5	13,8
	3 enfants ou plus	3	20	3	14,3	6	16,6
Niveau d'instruction	Primaire	5	33,3	7	33,3	12	33,3
	Moyen/second	9	60	11	52,4	20	55,5
	Universitaire	1	6,7	3	14,3	4	11,1
Niveau	Moyen	10	66,7	16	76,2	26	72,2

social	Précaire	5	33,3	5	23,8	10	27,7
Nouveau cas	Non	12	80	19	90,5	31	86,1
	Oui	3	20	2	9,5	5	13,8
Activité professionnel	Actif	5	33,3	13	61,9	18	50
	Sans profession	10	66,7	8	38,1	18	50
Type de psychose	Psychose post toxique	/	/	4	19	4	11,1
	Dépression psychotique	1	6,7	2	9,5	3	8,3
	Troubles de comportement	5	33,3	2	9,5	7	19,4
	Schizophrénie résistante	2	13,3	4	19	6	16,7
	Troubles bipolaires	3	20,0	5	23,8	8	22,2
	Schizophrénie	4	26,7	4	19	8	22,2
Nombre de séjour en cas d'hospitalisation	Jamais hospitalisée	2	13,3	7	33,3	9	25
	Au moins une fois hospitalisée	13	86,7	14	66,7	27	75
Antécédents psychiatriques Personnels	Aucun antécédent	7	46,7	3	14,3	10	27,7
	Présence d'antécédent	8	53,3	18	85,7	26	72,2
Habitudes toxiques	Cannabis	2	13,3	1	4,8	3	8,33
	Tabac	6	40	5	23,8	11	30,5
	Autres	7	46,7	15	71,5	22	61,1
Traitement prescrit	Lévomépromazine	4	26,7	/	/	4	11,11
	Chlorpromazine	5	33,3	/	/	5	13,88
	Halopéridol	5	33,3	/	/	5	13,88
	Olanzapine	/	/	9	42,9	9	25
	Risperidone	/	/	3	14,3	3	8,33
	Clozapine	/	/	1	4,8	1	2,77
	Amisulpride	/	/	4	19	4	11,11
Aripiprazole	/	/	5	25,7	5	13,88	
Symptômes associés	Absence	5	33,3	9	42,9	14	38,8
	Présence	10	66,7	12	57,1	22	61,11
hyperprolactinémie	Absence	14	93,3	18	85,7	32	88,8
	Présence	1	6,7	3	14,3	4	11,11

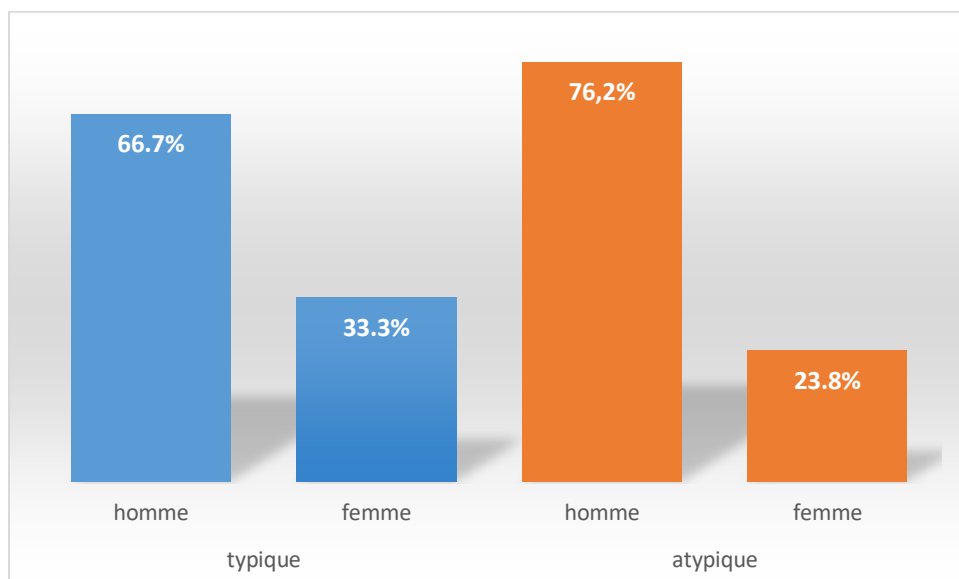
### 9.1.1. Répartition de la population selon le type de médicament :



**Figure 23** : Répartition de la population selon le type de médicament.

Le groupe d'étude est composé de 36 patients qui remplissent les critères d'inclusion. Les sujets traités par les neuroleptiques atypiques sont les plus représentés avec 58% de la population générale.

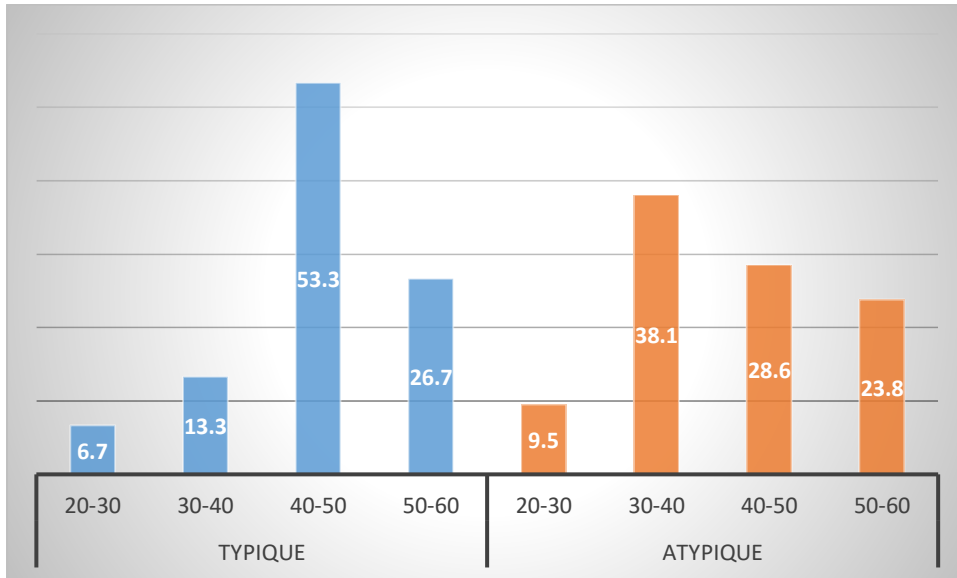
### 9.1.2. Répartition de la population selon le type de médicament et le sexe :



**Figure 24** : Répartition de la population selon le type de médicament et le sexe.

Les hommes représentent la majeure partie des malades traités par les deux générations de neuroleptiques avec 66,7% sous typiques et 76,2% sous atypique.

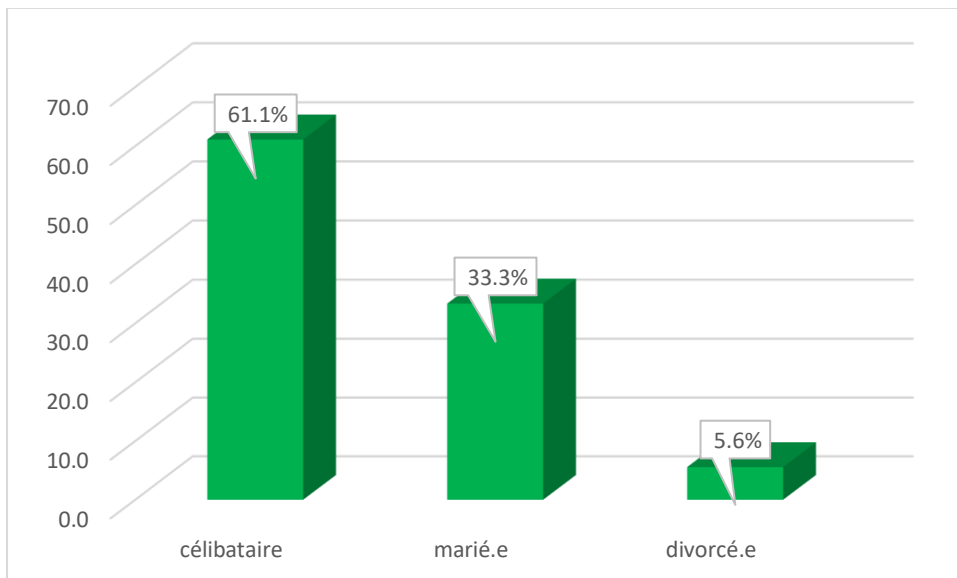
### 9.1.3. Répartition de la population selon le type de médicament et la classe d'âge :



**Figure 25** : Répartition de la population selon le type de médicament et la classe d'âge.

Avec les typiques la classe d'âge de 40-50 est la plus représentée, tandis qu'avec les atypiques des sujets plus jeunes de 30-40 prédominent.

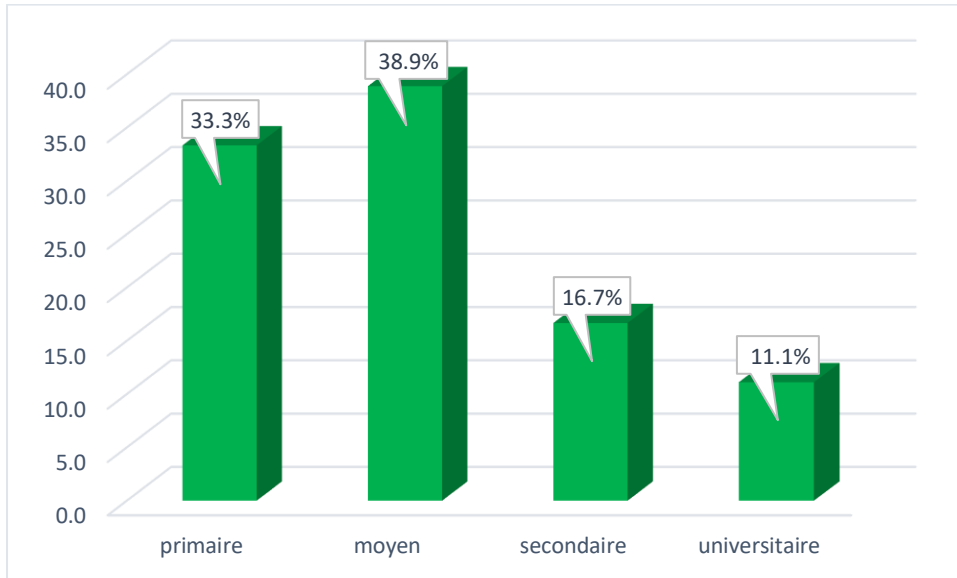
### 9.1.4. Répartition de la population selon l'état civil :



**Figure 26** : Répartition de la population selon l'état civil.

La quasi-totalité de la population était célibataire (61,1%). En revanche, une minime partie était divorcée (5,6%).

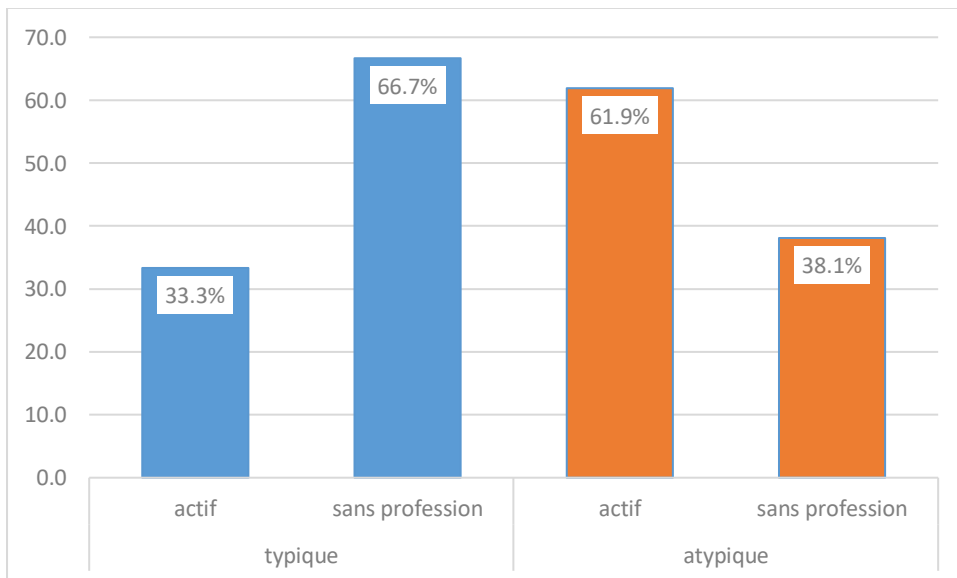
### 9.1.5. Répartition de la population selon le niveau d'instruction :



**Figure 27** : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

La majorité des patients 38,9% se sont arrêtés à l'enseignement moyen, et 33,3% à l'enseignement primaire.

### 9.1.6. Répartition de la population selon le type de médicament et l'activité professionnelle:

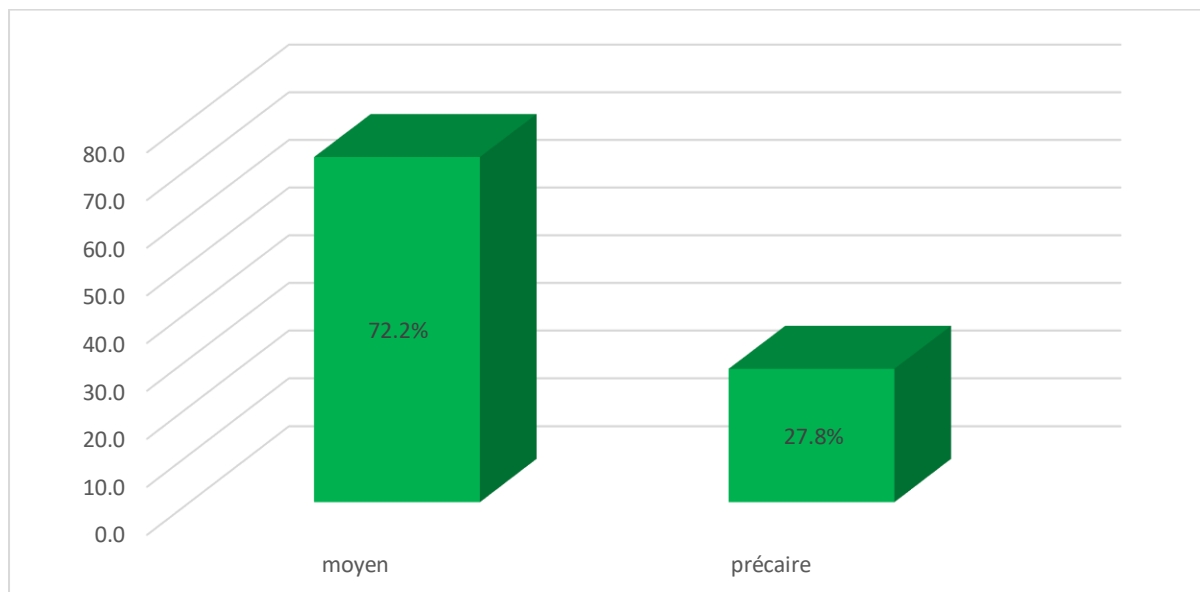


**Figure 28**: Répartition de la population selon le type de médicament et l'activité professionnelle.

En tenant compte de l'activité professionnelle, la majorité des malades sous neuroleptiques typiques était sans emploi (plus de 66%).



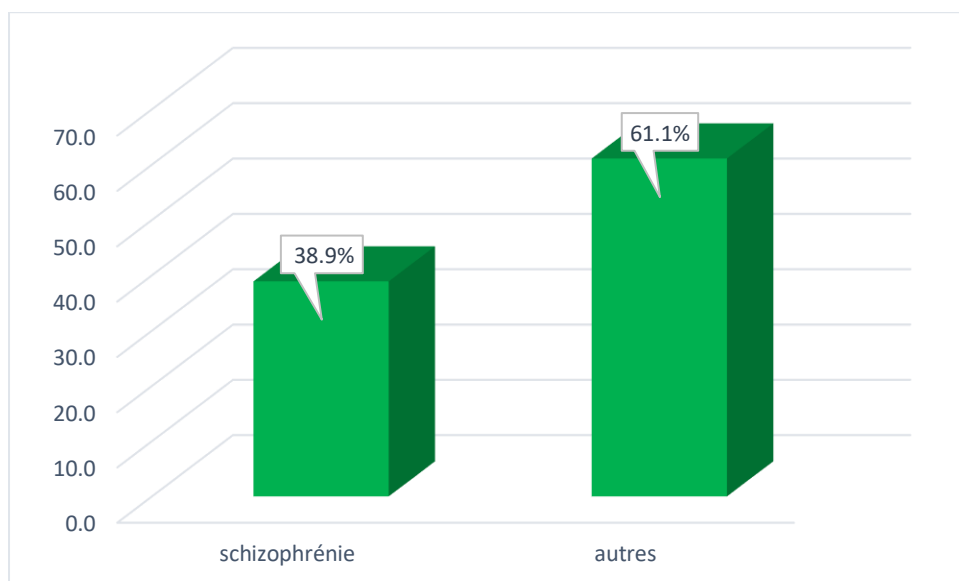
### 9.1.7. Répartition de la population selon le niveau social :



**Figure 29** : Répartition de la population selon le niveau social.

La grande majorité des patients vivent dans des conditions moyennes (72,2%).

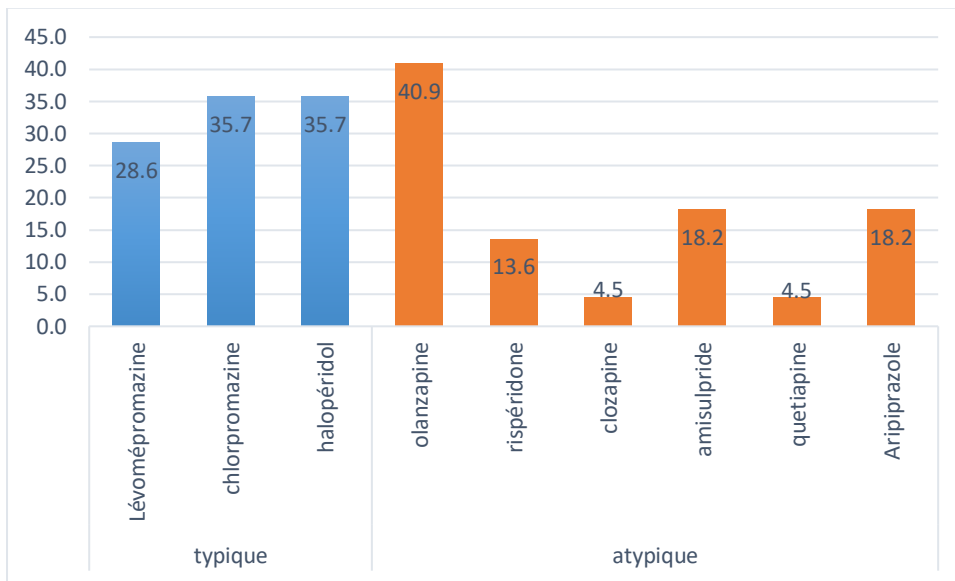
### 9.1.8. Répartition de la population selon le type de psychose :



**Figure 30** : Répartition de la population selon le type de psychose.

Les autres types de psychoses représentent plus de la moitié des pathologies psychiatriques (61,1%).

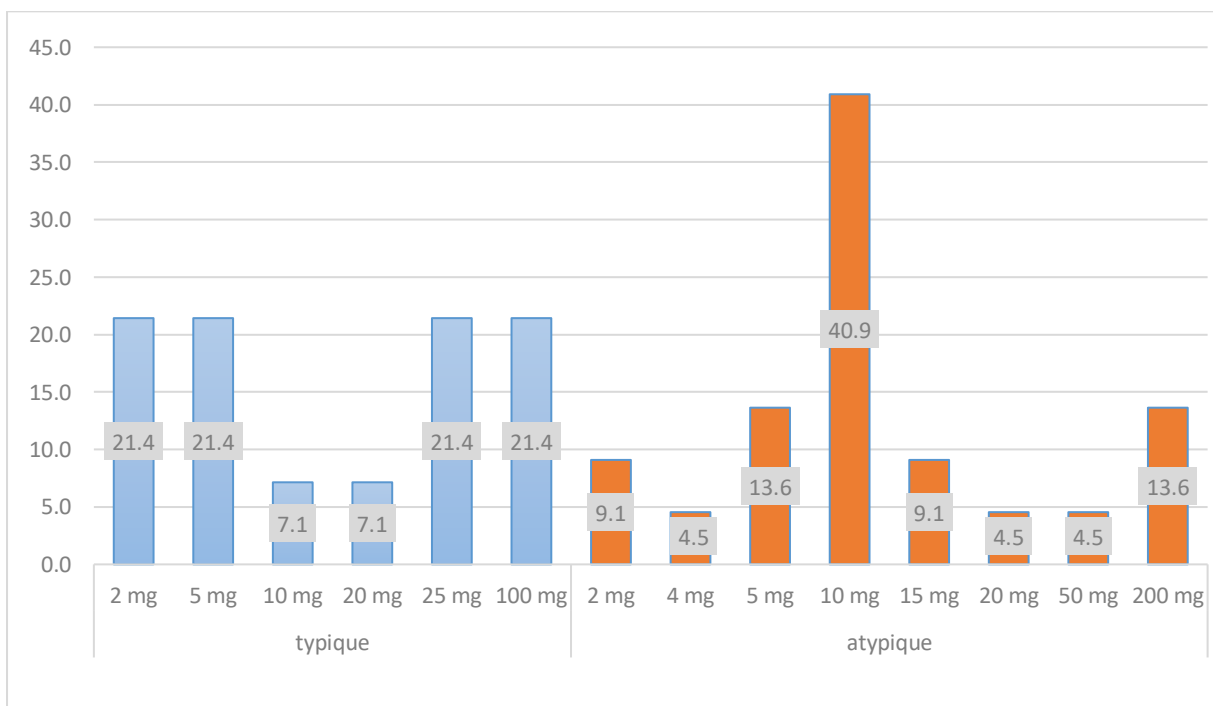
9.1.9. Répartition de la population selon le type de médicament et le traitement antipsychotique :



**Figure 31** : Répartition de la population selon le type de médicament et le traitement antipsychotique.

Les deux molécules Chlorpromazine et Halopéridol représentent le traitement le plus prescrit dans la classe des neuroleptiques typiques (35,7%) ; tandis que l’Olanzapine représente le médicament le plus prescrit dans la classe des neuroleptiques atypique (40,9%) avec Amisulpride et Aripiprazole comme un second choix de prescription (18,2%).

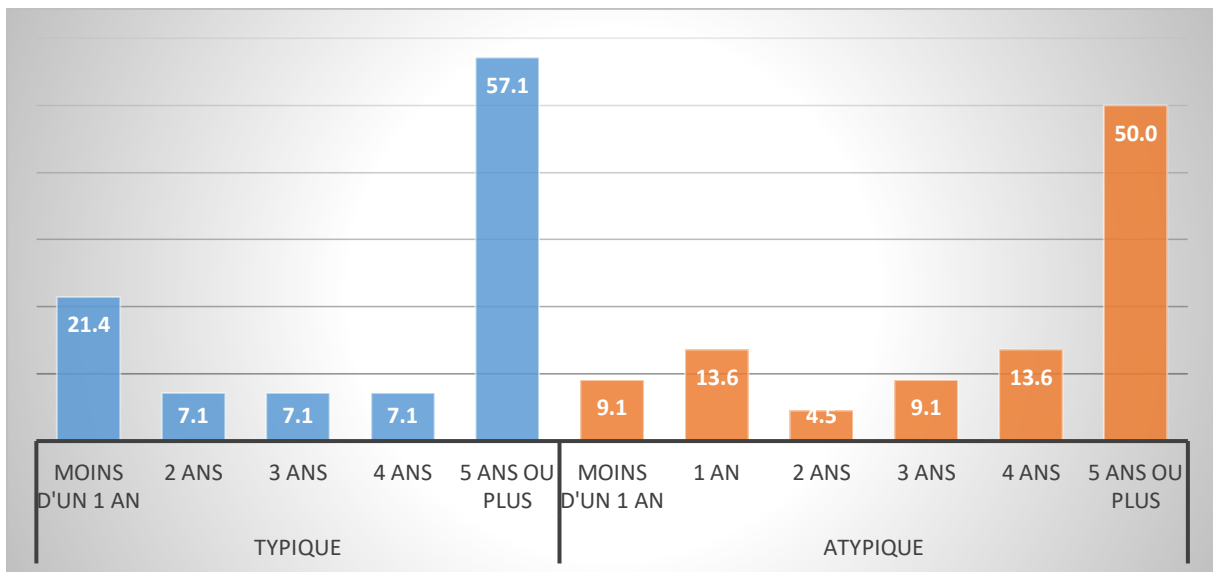
9.1.10. Répartition de la population selon le type de médicament et la dose :



**Figure 32** : Répartition de la population selon le type de médicament et la dose.

Les dosages (2 mg ;5 mg ; 25 mg ; 100 mg) ce sont les plus répondus avec les neuroleptiques typiques (21,4%), bien que la dose 10 mg soit la plus utilisée avec les atypiques (40,9%).

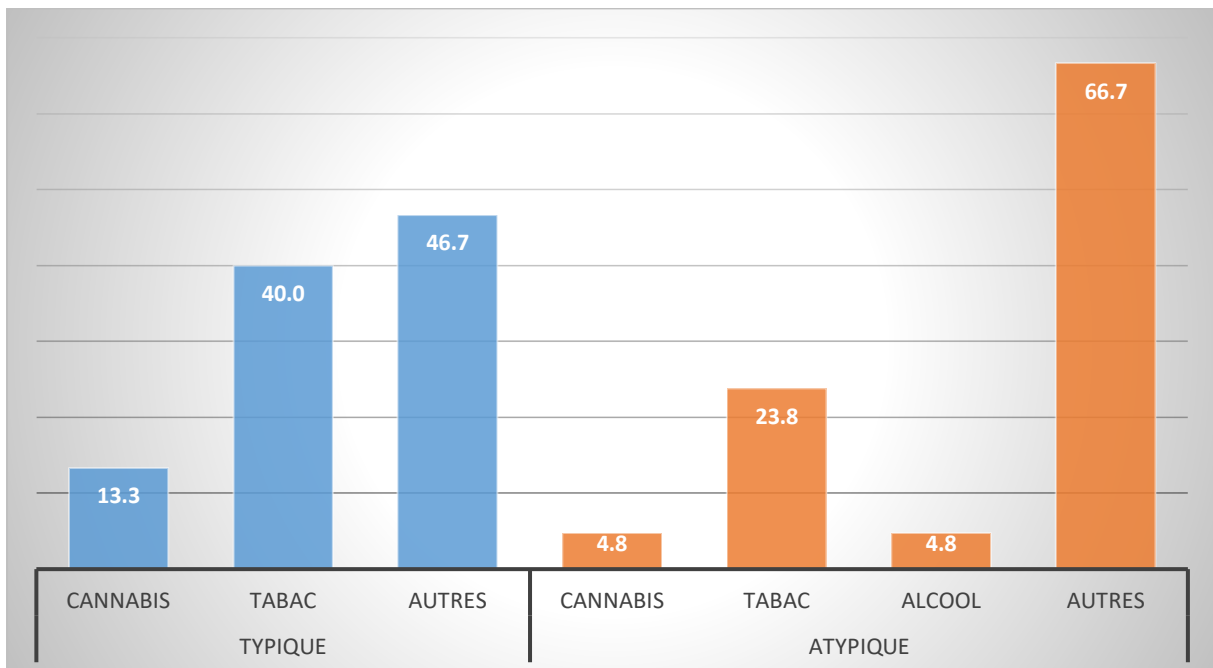
9.1.11. Répartition de la population selon le type de médicament et la durée de traitement :



**Figure 33** : Répartition de la population selon le type de médicament et la durée de traitement.

En tenant compte de la durée de traitement par les deux types de neuroleptiques, la moitié des patients ont été parmi les anciens malades prennent leurs traitements d'une durée de 5 ans ou plus (57,1%) sous typiques ; (50%) sous atypiques.

9.1.12. Répartition de la population selon le type de médicament et les habitudes toxiques :



**Figure 34** : Répartition de la population selon le type de médicament et les habitudes toxiques.

46,7% des patients sous neuroleptiques typiques consommaient autres substances toxiques et aucun patient n'a bu de l'alcool.

Plus de 60% des malades sous atypiques consommaient d'autres substances toxiques et 4,8% des patients étaient des buveurs d'alcool.

40% des patients sous-typiques et 23,8% des patients sous atypiques fumaient du tabac.

Concernant le cannabis, 13,3% des sujets traités par les neuroleptiques typiques et 4,8% traités par les neuroleptiques atypiques le consommaient.

## 9.2. Hyperprolactinémie :

**Tableau IX** : Hyperprolactinémie détectée sous les deux générations d'antipsychotique.

Type de médicament neuroleptique				
		Typique	Atypique	Total
Hyperprolactinémie	Absence	13	19	32
	Présence	1	3	4
Total		14	22	36

Sig= 0,049

Pour ce qui est de l'apparition de l'hyperprolactinémie lors du traitement par les deux générations d'antipsychotiques, le résultat du test statistique est significatif ( $p=0,049$ ).

**Tableau X** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par antipsychotiques selon le type de médicament.

Type de médicament	La prolactinémie (ng/ml)					
	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				inférieur	supérieur	
Typique	14	8,44	6,39	-11,72	2,90	0,022
Atypique	22	12,85	12,41	-10,82	2,00	0,017

La comparaison entre les moyennes des dosages de la prolactinémie plus significative chez les patients sous APA  $p=0,017$  que chez les patients sous APT  $p=0,022$

**Tableau XI** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les deux générations de neuroleptiques.

La prolactinémie (ng/ml)				
N	Moyenne	Ecart-type	Maximum	Minimum
36	11,14	10,60	57,93	0,60

N : nombre des patients inclus dans l'étude. Sig = 0,037

L'analyse statistique des moyennes des dosages effectués lors du traitement par les deux types de neuroleptiques a montré une élévation significative  $p=0,037$  des taux de prolactine chez certains patients sous les antipsychotiques des deux générations.

**Tableau XII** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon le sexe.

La prolactinémie (ng/ml)						
Sexe	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inférieur	Supérieur	
Homme	26	8,29	6,33	-17,57	-2,96	0,001
Femme	10	18,55	15,52	-21,52	0,99	0,070

La comparaison entre les moyennes des dosages de la prolactinémie plus significative chez les hommes  $p=0,001$  que chez les femmes  $p=0,070$

**Tableau XIII** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon la classe d'âge.

La prolactinémie (ng/ml)						
Classe d'âge	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inférieur	Supérieur	
20-30	3	9,24	6,79	-7,63	26,11	0,068
30-40	10	11,62	8,38	5,62	17,61	0,013
40-50	14	12,50	14,07	4,38	20,62	0,028
50-60	9	9,12	8,37	2,68	15,56	0,059

L'élévation de la prolactinémie était statistiquement plus significative chez les classes d'âge suivante (30-40)  $p=0,013$  et de (40\_50)  $p=0,028$

**Tableau XIV** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par les antipsychotiques des deux générations selon le type de psychose.

La prolactinémie (ng/ml)						
Type de psychose	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inférieur	Supérieur	
Psychose post toxique	4	8,38	5,75	-7,78	17,54	0,084
Dépression psychotique	3	15,72	11,22	-12,14	43,60	0,038

Trouble de comportement	7	6,12	4,11	2,31	9,92	0,079
Schizophrénie résistante	6	13,70	21,70	-9,06	36,48	0,024
Troubles bipolaires	8	13,32	7,63	6,93	19,70	0,015
schizophrénie	8	11,09	7,29	4,99	17,19	0,022

L'élévation de la prolactinémie était statistiquement plus significative avec les troubles bipolaires  $p=0,015$  et la schizophrénie  $p=0,022$

**Tableau XV** : la moyenne de la prolactinémie lors du traitement par antipsychotiques des deux générations selon le traitement prescrit.

La prolactinémie (ng/ml)						
Traitement prescrit	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inferieur	Supérieur	
Lévomépromazine	4	9,66	5,95	1,90	19,14	0,016
chlorpromazine	5	6,40	5,50	-4,38	13,24	0,020
halopéridol	5	9,52	8,24	-7,16	19,76	0,012
olanzapine	9	13,36	7,27	7,77	18,95	0,019
rispéridone	3	5,49	1,74	1,17	9,81	0,015
clozapine	1	6,39				
amisulpride	4	24,81	24,17	-13,65	63,27	0,011
quetiapine	1	12,96				
Aripiprazole	4	6,87	6,67	-3,75	17,49	0,063

l'élévation de la prolactinémie est statistiquement plus significative avec l'Amisulpride  $p=0,011$

**Tableau XVI** : La moyenne de la prolactinémie lors du traitement par antipsychotiques des deux générations selon les habitudes toxiques.

La prolactinémie (ng/ml)						
Habitudes toxiques	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inferieur	Supérieur	
cannabis	3	5,91	3,24	-2,15	13,97	0,071
tabac	11	8,25	4,74	5,07	11,44	0,025
alcool	1	4,52				
Autres	21	13,71	12,91	7,83	19,59	0,013

On a également noté une élévation statistiquement significative  $p=0,013$  chez les patients sans habitudes toxiques particulières

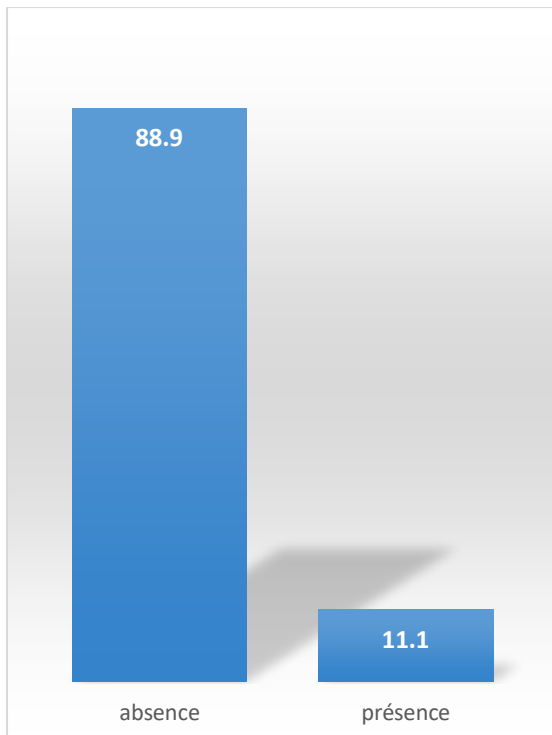
**Tableau XVII** :Relation entre la moyenne de prolactinémie et les symptômes associés.

La prolactinémie (ng/ml)					
	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance	Sig

Les symptômes d'hyperprolactinémie				Inferieur	Supérieur	
Absence	14	5,43	3,66	-32,71	-17,5	0,001
Présence	22	14,77	11,97	-51,10	0,88	0,054

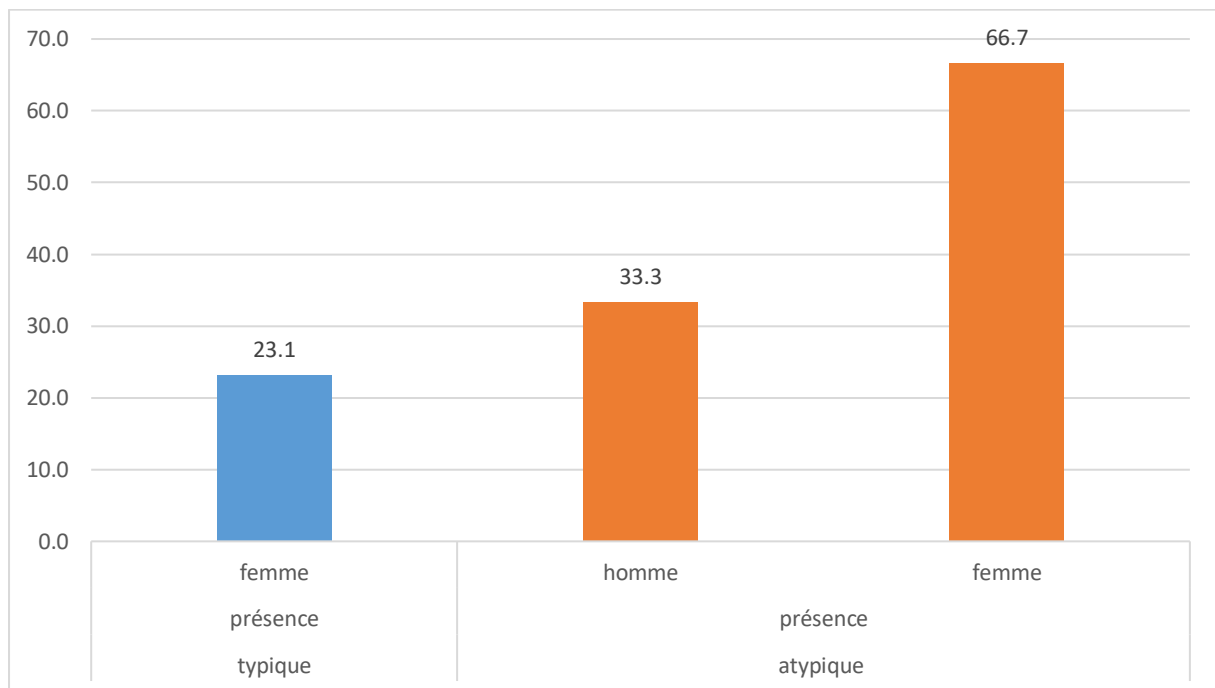
En ce qui concerne les symptômes liés à l'élévation de la prolactinémie, les résultats étaient statistiquement non significatifs  $p=0,054$

### 9.2.2. Fréquence de l'hyperprolactinémie avec les deux types de médicament :



**Figure 36** : Fréquence de l'hyperprolactinémie avec les deux types de médicament. En fin d'étude 11,1% de la population a eu une hyperprolactinémie.

9.2.4. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le sexe :

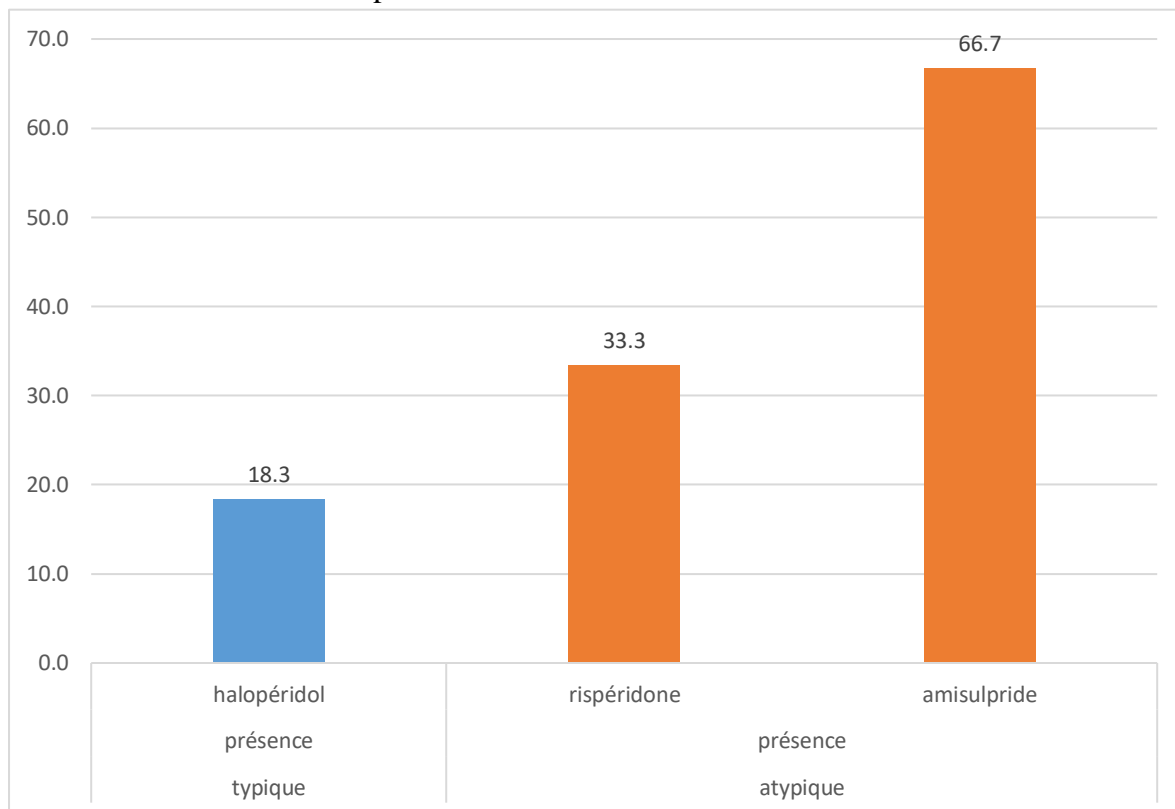


**Figure 38** : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le sexe.

On note une prédominance d'hyperprolactinémie chez le sexe féminin dans les deux groupes (23,1%) sous APT et (66,7%) sous APA .



9.2.5. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le traitement prescrit :

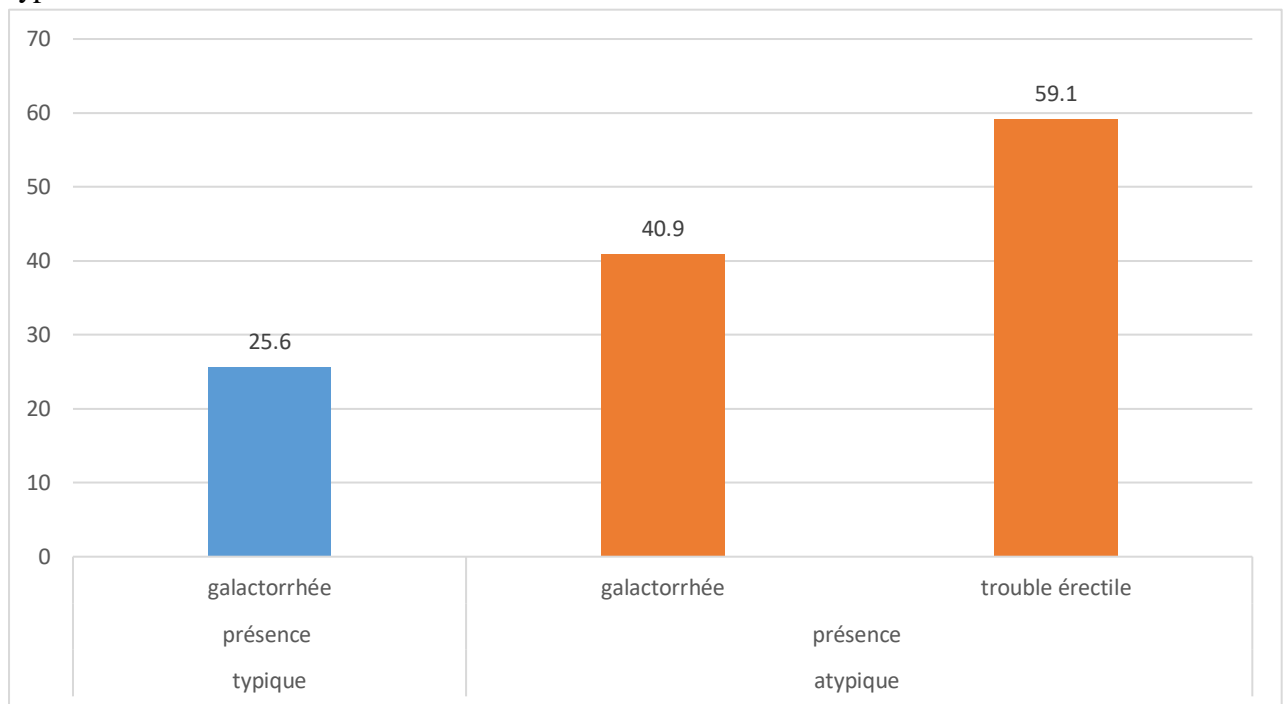


**Figure 39** : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament et le traitement prescrit.

Chez les patients sous neuroleptiques typiques 18,3% d'hyperprolactinémie étaient dues au traitement par Halopéridol.

Chez les patients sous neuroleptiques atypiques 66,7% des hyperprolactinémies étaient dues au traitement par Amisulpride, et 33,3% par Rispéridone.

9.2.6. Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament :



**Figure 40** : Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le type de médicament.

25,6% des malades sous neuroleptiques typiques présentent des galactorrhées avec 40,9% sous neuroleptiques atypiques. Tandis que la présence des troubles érectiles 59,1% noté que chez les malades sous neuroleptiques atypiques.

## 10-La discussion :

58% de la population étaient sous neuroleptiques atypiques, 42% étaient sous neuroleptiques typiques. D'où un rapport de 1,38.

Ce rapport est expliqué à cause de l'installation de la nouvelle génération des antipsychotiques dans les différents marchés pharmaceutiques à travers le monde.

Ces données correspondent à celles retrouvées dans la littérature(179, 180).

La moyenne d'âge de notre population ( $\pm$  écart type) est de  $43 \pm 11,5$  ans, le patient le plus âgé de la population avait 60 ans et le plus jeune 22 ans.

La moyenne d'âge des patients sous neuroleptiques typiques était de  $44,53 \pm 15$  ans, le plus âgé avait 54 ans et le plus jeune 27 ans.

La moyenne d'âge des patients sous neuroleptiques atypiques était de  $41,47 \pm 10,23$  ans, le plus âgé avait 60 ans et le plus jeune 22 ans. Tableau VIII

Pour ce qui est des classes d'âge les sujets âge de 40-50 ans sont les plus nombreux 38,8%, avec une différence selon le type de médicament.

Chez les patients sous NLP typiques la classe d'âge 40-50 représente plus de la moitié de la population traité par les typiques 53,3%.

Alors que chez les patients sous NLP atypiques, les sujets âgés de 30-40 ans représentent près de la moitié de la population traitée par les atypiques 38,1%. Tableau VIII

Ceci concorde avec la possibilité d'administration des antipsychotiques atypiques chez les sujets les plus jeunes à cause de rapport bénéfices/risques qui est plus favorable que celui des antipsychotiques typiques. (180)

Concernant le sexe, les hommes représentent la majorité de la population d'étude 72,22% par contre les femmes 27,77% avec un sexe ratio de 2,6.

Le sexe ratio est plutôt équilibré, avec une prédominance masculine. Tableau VIII

La quasi-totalité des patients étaient célibataires 61,1%.

Plus de la moitié des patients 55,5% se sont arrêtés à l'enseignement (moyen/secondaire).  
Tableau VIII

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'impact des signes précoces des psychoses sur la scolarité, et ont observé une baisse des performances scolaires notamment chez les adolescents de 13-17 ans (âge qui correspond à l'enseignement moyen/secondaire dans notre pays (181).

La majorité de la population 72,2% d'étude avait un niveau social moyen. Tableau VIII

Cette instabilité financière et sociale rendrait plus délicate l'observance thérapeutique du fait du coût élevé des traitements antipsychotiques (et plus particulièrement ceux de seconde génération) et constitue à la fois un facteur de pathogénie et une conséquence de la maladie, surtout dans les pays du tiers monde. (41, 182, 183)

Les deux types de psychose les plus rencontrés dans notre population sont les troubles bipolaires et la schizophrénie avec des pourcentages égaux (22,2%). Tableau VIII

Ces données correspondent à celles trouvées dans la littérature (57, 36)

La consommation de substances illicites (cannabis 8,33% et tabac 30,5%) était moins fréquente par rapport aux autres substances non particulières, mais d'un pourcentage plus ou moins présent.

Le tabagisme et les toxicomanies en tout genre sont connus pour faire partie du mode de vie des patients atteints de troubles psychotiques (183, 182)

La Chlorpromazine et l'Halopéridol sont les antipsychotiques typiques les plus utilisés 13,88% ils sont connus pour avoir une action antipsychotique sédatif et anti productive (sur les symptômes positifs), mais sans action antidéficitaire (85, 90) .

Concernant les antipsychotiques atypiques l'Olanzapine représente le médicament le plus prescrit 25% dans cette catégorie d'antipsychotique suivie par Aripiprazole 13,88% et Amisulpride 11,11%.

Olanzapine est connue par son action antipsychotique polyvalente à avoir des effets incisifs importants (effets sur les symptômes productifs ou positifs) associés à une action non négligeable sur les symptômes négatifs.

L'analyse statistique des moyennes des dosages effectués lors du traitement par les deux types de neuroleptiques a montré une élévation significative  $p=0,037$  des taux de prolactine chez certains patients sous les antipsychotiques des deux générations.

Cette élévation est décrite en théorie pour l'utilisation des AP1G et AP2G. (184)

La comparaison entre les moyennes des dosages de prolactine en fonction du type de médicament montre une élévation de prolactinémie statistiquement plus significative avec les atypiques  $p=0,017$  qu'avec les typique  $p=0,022$ . Tableau X

Ces résultats discordent les données trouvées dans la littérature. (185, 186, 187, 188)

Kapur et al ;ont montré par ailleurs, qu'il apparaît que les antipsychotiques franchissant le moins la barrière hémato-encéphalique, c'est-à-dire ceux pour lesquels le taux d'occupation des récepteurs hypophysaires est supérieur à celui des récepteurs centraux sont l'amisulpride et la rispéridone. Qui se sont les antipsychotiques les plus hyperprolactinémiant. Plus le rapport est en faveur des récepteurs hypophysaires, plus on constate un effet hyperprolactinémiant de l'antipsychotique (185).

Il ne faut pas non plus oublier le rôle des métabolites actifs des antipsychotiques, comme la 9-hydroxy rispéridone, dont la fixation sur les récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne un effet hyper-prolactinémiant (186).

Enfin, il apparaît que l'hyperprolactinémie augmente parallèlement à la dose d'antipsychotique utilisée, du moins pour les neuroleptiques conventionnels (187, 188). Pour autant, de faibles doses d'un antipsychotique classique peuvent provoquer des hyperprolactinémies significatives.

La comparaison entre les moyenne des dosages de la prolactinémie plus significative chez les hommes  $p=0,001$  que chez les femmes  $p=0,070$  tableau XI

Ces résultats divergent de ceux décrits par Chris J Bushe et David C Yeomans, qui étudiant la prévalence et la sévérité de l'hyperprolactinémie chez les patients atteints de psychoses graves, ont noté une forte fréquence d'hyperprolactinémie chez le sexe féminin (47,3% VS 17,6% chez le sexe masculin) (11).

Nous pouvons attribuer ces différences notables dans notre étude par rapport à la littérature à des biais de sélection de la population étudiée, à savoir un nombre plus élevé de patients hommes que de femmes, ou à un échantillon réduit non représentatif de la population.

On peut aussi attribuer ces différences à des erreurs techniques (prélèvement, stockage des échantillons de sang, et enfin le dosage).

Ou encore aux dossiers de malades parfois incomplets dans lesquels les ATCD personnels de maladies sous-jacentes n'étaient pas mentionnés.

L'élévation de la prolactinémie était statistiquement plus significative chez les classes d'âge suivante (30-40)  $p=0,013$  et de (40\_50)  $p=0,028$ . Tableau XII

Cela est attribué à ces deux classes qui représentent la majorité de la population d'étude 66,5%.

L'élévation de la prolactinémie était statistiquement plus significative avec les troubles bipolaires  $p=0,015$  et la schizophrénie  $p=0,022$  vue que ces deux types de psychose représentent près de la moitié des troubles psychotiques chez la population d'étude 44,4%. Tableau VIII.

De nombreuses études ont montré une élévation de prolactinémie lors de l'association d'un traitement antidépresseur avec un traitement antipsychotique et c'est le cas dans la thérapie de ces deux psychoses (57, 36).

L'étude menée par Esel E et ses accompagnant, a conclu que l'Halopéridol avait un pouvoir hyperprolactinémiant élevé, comparable à celui des autres antipsychotiques typiques (85) et que l'Amisulpride/Risperidon avait ce pouvoir hyperprolactinémiant dans la catégorie des antipsychotiques atypiques, par contre l'Aripiprazole avait un faible pouvoir hyperprolactinémiant dans cette dernière classe des antipsychotiques.

Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans notre étude ou l'élévation de la prolactinémie est statistiquement plus significative pour ces trois molécules.

Amisulpride moy=24,81

Olanzapine moy=13,36

Levomepromazine moy=9,66

Halopéridol moy=9,52

Chlorpromazine moy=6,40

Risperidon moy=5,49

#### Tableau XIV

On a également noté une élévation statistiquement significative  $p=0,013$  chez les patients sans habitudes toxiques particulières, ce qui s'explique par une meilleure absorption du P.A et une augmentation des effets secondaires qui en résultent, ainsi qu'une meilleure observance thérapeutique. Tableau XV

En ce qui concerne les symptômes liés à l'élévation de la prolactinémie, les résultats étaient statistiquement non significatifs  $p=0,054$ . Tableau XVI

Ces résultats s'expliquent d'abord par les fausses données recueillies auprès des patients eux-mêmes (les symptômes résultant de l'hyperprolactinémie sont considérés comme tabous par les patients), ensuite la plupart de ces signes n'apparaissent qu'à partir de 47 ng/ml, (189) seuil qui n'a pas été atteint que pour un seul patient.

Pour ce qui est de l'apparition de l'hyperprolactinémie lors du traitement par les deux générations d'antipsychotiques, le résultat du test statistique est significatif ( $p=0,0491$ ) Tableau XVII.

Ceci dit, les antipsychotiques atypiques ont un pouvoir hyperprolactinémiant plus marqué que celui des antipsychotiques typiques.

Mettez en considération que ce travail a été réalisé dans des conditions très délicates ( situation sanitaire de covid-19) et sur un échantillon réduit non représentatif de la population .

# Conclusion :

L'objectif principale de cette étude est d'évaluer la relation entre la prise d'antipsychotiques typiques et atypiques et l'apparition d'une hyperprolactinémie chez les patients suivis au service de psychiatrie CHU tlemcen, et de cibler les molécules les plus hyperprolactinémiantes dans chaque classe thérapeutique ; ainsi de comparer le lien entre la prise d'APT et APA et l'apparition d'une perturbation du taux sérique de la prolactine. Notre étude a duré trois mois ; ne nous a pas permis de confirmer l'hypothèse d'une hyperprolactinémie qui est plus marquée chez les patients psychotiques traités par les APT que ceux qui sont traités par les APA. Ceci est attribuable non seulement à la courte durée d'étude mais ; aussi à un échantillon non représentatif de la population.

Néanmoins ; nous avons trouvé une élévation de la prolactinémie avec les antipsychotiques classiques et spécialement l'halopéridol qui peut causer une élévation significative du taux sérique de la prolactine ; mais aussi liée à la prise d'antipsychotiques atypiques , notamment la Risperidone. Alors l'Amisulpride est responsable d'une élévation significative et marquée après quelques semaines de traitement.

A long terme , cette élévation entraîne une hyperprolactinémie symptomatique chez les patients et peut prédisposer à des anomalies osseuses , des cancers du sein ,et à des troubles sexuels allant jusqu'à l'infertilité.

Il semble donc nécessaire de contrôler (autant chez les patients sous APT que chez les patients sous APA) certains paramètres avant l'instauration du traitement antipsychotique comme le dosage initial de la prolactine et de la TSH.

Un suivi régulier trimestriel de la prolactinémie est conseillé tout au long du traitement par les antipsychotiques typiques et atypiques. Il est également indispensable d'informer les patients sur l'effet de certains médicaments sur l'élévation de la prolactinémie ; à savoir les antidépresseurs , les antiémétiques , les antihypertenseurs centraux et les oestroprogestatifs.

Pour conclure , en élaborant ce modeste travail, on souhaite attirer l'attention du personnel médical et paramédical sur la nécessité d'un suivi biologique et clinique régulier afin de prévenir les risques liés à la perturbation de prolactinémie ayant pour origine la prise d'antipsychotiques .



Nous espérons avoir contribué à l'amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge des patients .

## **Bibliographie :**

1. Guelfi J, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2007. vol 1. ISBN: 9782294021077.
2. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France). Référentiel de psychiatrie: Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. Tours: Presses universitaires François Rabelais; 2014. 1 vol. (587 (L'Officiel ECN). ISBN: 9782869063778.
3. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC- Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
4. Jean- Daniel Guelfi/Frédéric Rouillon. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson. 785 p.
5. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 15 août 2007;31(6):1255-60.
6. Swarnalatha Padma P, Vijayalaxmi D, Neela- A. AntipsychoticInducedHyperprolactinemia and MenstrualDisorders in Women A Cross- SectionalStudy. Journal of Dental and Medical Sciences. 2015 Jun ; 14(6): 36 - 40 .
7. EncyclopædiaUniversalis. Psychose [En ligne]. Shutterstock. 2013 ;50(22).
8. Bergeret J, Bécache A, Boulanger JJ, Chartier JP, Dubor P, Houser M, et al. Abrégés de psychologie pathologique. 10ème édition Elsevier Masson. 2008;58(28).
9. Medical. N. Histoire de Psychose [En ligne]. Londres : AZoNetwork. 2016;25(20).
10. N. D. Au plus près de l'expérience psychotique. ERES Mise en perspective historique du concept de psychose. 2009;50(26).
11. Perrot E, M. W. Psychiatrie et psychothérapie. De Boeck. 2004;32(12).
12. V. P. Handicaps et psychopathologies. Dunod. 2015;22(35):12\_8.
13. N. F. Clinique de la schizophrénie. EMC Psychiatrie. 2013;65(30):1-16.
14. De Bouville M A-BA, Artaud L, Morin C, Lefebvre A. Au-delà du diagnostic psychiatrique. Le médecin du Québec. 2009Jun 44(6):27-31.
15. Collège National des Universitaires en Psychiatrie. Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique. Référentiel de psychiatrie : Psychiatrie de l'adulte - Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent – Addictologie PRESSES UNIVERSITAIRES FRANÇOIS RABELAIS;. 2014.

16. Franck N RC, Demily C. Psychiatrie : Consensus et recommandations. ÉDITIONS PRADEL;. 2012.
17. d'Algérie. LQ. Psychiatrie : plus de 3 millions d'Algériens souffrent de schizophrénie [En ligne]. Oran : Wordpress. 2010:[Mis à jour le 27 Juin 2010 ; consulté le 15 Février 21]. Disponible : <http://lequotidienalgerie.org//07/05/psychiatrie-plusde-3-millions-d%E2%80%99algeriens-souffrent-de-schizophrenie/>.
18. d'Algérie. Ls. Psychiatrie, santé mentale et société en Algérie [En ligne]. Alger. 2009:[Mis à jour le 23 Mai 2009 ; consulté le 11 Février 21]. Disponible : <http://www.lesoirdalgerie.com/articles//05/23/article.php?sid=83555&cid=30>.
19. Dallon C, G. A. Psychose et sexualité. Revue médicale suisse. 2009(195):635-7.
20. LangenfeldSerranelli S MJ. Processus psycho-pathologiques. Broché. 2013.
21. Thibaut F BF. Maladies et grands syndromes [Thèse]. France : Université de pharmacie Rouen;. 2013:Disponible : [http://super.bean.free.fr/Conf%205...-/CONF\\_05\\_Item\\_78%5B1%5D.pdf](http://super.bean.free.fr/Conf%205...-/CONF_05_Item_78%5B1%5D.pdf).
22. infirmiers. Cées. Les bouffées délirantes aiguës [En ligne]. Paris : IZEOS. 2009:[Mis à jour le 17 Avril 2009 ; consulté le 15 Février 16]. Disponible : .
23. infirmière. P. Bouffée délirante [En ligne]. 2016:[Consulté le 12 Février 2021].
24. mieux-être. Ps. Troubles psychotiques [En ligne]. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2016:[Mis à jour le 6 Janvier 2016 ; consulté le 13 Février 21]. Disponible.
25. Maliweb. Que faut-il retenir des psychoses paranoïaques ?[En ligne]. Bamako : Maliweb Media services. 2012:[Mis à jour le 9 Mai 2012 ; consulté le 12 Février 21]. Disponible : <http://www.maliweb.net/societe/que-faut-il-retenir-des-psychoseparanoiaques-65289.html>.
26. F. LB. Le danseur de corde. LULU. 2014.
27. Garrabé J KF. Classification française des troubles mentaux R-2015. Correspondance et transcodage DSM IV Presses de l'HESP. 2016.
28. JD. G. L'avenir des classifications des psychoses chez l'adulte. L'information psychiatrique. 2010 Fév;86(2):34-127.
29. Weibel H MJ. Psychoses délirantes aiguës. EMC Psychiatrie. 2005;2 :40-60.
30. P. C. Prise en charge dans la phase précoce des troubles psychotiques. Swiss archives of neurology and psychiatry. 2015;166(5):158-62.

31. Montréal. Iuesmd. Schizophrénie. [En ligne]. Montréal : SALLE DES MÉDIAS [Consulté le 20 Février 2021] Disponible : <http://www.iusmmca/sante-mentale/schizophrenie.html>. 2016.
32. Orphanet. E. La schizophrénie [En ligne]. Paris : INSERM. 2004;[Mis à jour Janvier 2004 ; consulté le 15 Février 2021].Disponible : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>.
33. N. F. Psychoses et délires chroniques [En ligne]. [Consulté le 16 Janvier2021]. 2009:Disponible : [www.isc.cnrs.fr/jea/Psychoseetdelirechronique.ppt](http://www.isc.cnrs.fr/jea/Psychoseetdelirechronique.ppt).
34. Olié JP GT, Duaux E. Le livre de l'interne. Psychiatrie 2ème édition. 2012:MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS / LAVOISIER;.
35. Collectif. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Mason;. 2005.
36. Psycom. Schizophrénie. [En ligne]. [Mis à jour 2007 ; consulté le 23 mai 2021]. 2007:Disponible : <http://www.psycom.org/Troublespsychiques/Schizophrenie-s>.
37. M. D. Les psychoses délirantes chroniques. Revue médicale de Liège. 2009;64(9):464-7.
38. Québec. LIuesmd. Troubles psychotiquespsychoses [En ligne]. Québec : Institut universitaire en santé mentale de Québec. 2015:[Consulté le 30 Décembre 2021]. Disponible : <http://www.institutsmq.qc.ca/en/maladies-mentales/troubles-psychotiques/index.html>.
39. R. T. Découverte du rôle du système HLA dans les troubles psychotiques. . Fondation Fondamental. 2015.
40. Tosh G CA, Xia J, White MM. Physicalhealth care monitoring for people with serious mental illness. Cochrane Database of SystematicReviews. 2014;1.
41. Rouen. C. Psychoses et délires chroniques. [En ligne]. [Consulté le 13 mai 2021]. 2015:Disponible : <http://senon.pagespersorange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/PSYCHOSES%20ET%20DELIRE%20CHRONIQUES.pdf>.
42. Psychologie. D. Maladies mentales : les facteurs de risque [En ligne]. [Mis à jour 7 Octobre 2014 ; consulté le 25 Mai 2021]. 2013:Disponible : <http://www.doctissimo.fr/psychologie/principales-maladies-psy/facteurs-risquemaladie-mentale>.

43. Simon AE SK, Di Gallo A, Borgwardt S, Aston J, Roth B, et al. Importance du dépistage et du traitement précoces des psychoses. *Forum Med Suisse*. 2011;11(49):913-8.
44. Solida A CP. Du traitement précoce des sujets à risque aux risques du traitement précoce. *Revue Médicale Suisse*. 2012;8:4-1781.
45. Huguet G, Brunault P, Camus V. Chapitre 23. Le patient délirant. *Psychiatrie de liaison*. Cachan: Lavoisier; 2018. p. 211-8.
46. Dubertret C AJ, Gorwood P. Clinical and Etiopathogenic Specificities of the French Concept of Psychose Hallucinatoire Chronique Compared to Schizophrenia. *Schizophrenia*. 2004;30:173-84.
47. Ey H BP, Brisset C. *Manuel de psychiatrie*. Masson Paris,. 1989.
48. F. R. Epidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann Méd psychol*., 2008;166:63-70.
49. Huber M KE, Karner M, et al. Delusional parasitosis and the dopamine transporter. A new insight of etiology? *Med Hypotheses*. 2007;68:1351-8.
50. Jordan HW LE, Johnson-Warren M, et al. Erotomania revisited. thirty-four years later *J Natl Med Assoc*., 2006;98:787-93.
51. Kretschmer HHE. *Psychol Med*., 1990;20:487-92.
52. P. S. Imaginary and fantasy psychoses. *Ann Med Psychol*., 1971;1:669-722.
53. Association. AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. APA Press Washington DC,. 2000.
54. Aubry J.-M. FF, Schaad N. *Psychopharmacologie des troubles bipolaires*. Genève, Médecine & Hygiène. 2013.
55. Bourgeois M.-L. GC, Henry C., Masson M. *Les Troubles bipolaires*. Paris, Lavoisier Médecine Sciences. 2014.
56. E. F. *Treating Bipolar Disorder. A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*., 2005:New York, The Guidford Press.
57. K.L F. *Bipolar Disorder. An Evidence-Based Guide to Manic Depression*, Berlin, Springer. 2015.
58. ASSOCIATION AP. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (texte révisé) (DSM IV – TR)*., Masson 2000.
59. al. BEe. « cross – national epidemiology of DSM IV major depressive episode ». *BMC Medicine*. 2011:(en ligne <http://www.biomedical.com/1741-7015/9/90.pdf> Page consultée le 12/04/2021).

60. coll. BAKe. « facteurs de predictivité de la dépression majeure ». Psychiatry. 1998;155:103943.
61. AUTRET L. « dépression et maladie de parkinson ». 2006.
62. EMBERSIN CATHERINE et GREMY ISABELLE. « la dépression chez les adultes franciliens ». Exploitation du baromètre santé. 2005.
63. PETERSON BDeR. « développer des stratégies pour surmonter la dépression ». (guide d'auto-soins pour la dépression) 2è édition. 2010: faculté des sciences de la santé. Université Simon Fraser, Canada.
64. Canada. Gdtsslcelmdludsa. Coûts et méfaits de l'usage de substances au Canada. Ottawa : Institut canadien de recherche sur l'usage de substances et Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. 2018.
65. Canada. Gd. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD). sommaire de 2015 Récupéré le 26 octobre 2017. 2015:<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2015.html>.
66. Kisely S, Asbridge, M., Connor, J., White, A., Pais, J. et Lin, E. Using administrative health data for the surveillance of interventions for alcohol related harm among young people. CMAJ,. 2012;184(1), 49-53.
67. Mazzali CeD, P. Use of administrative data in healthcare research. Intern Emerg Med,. 2015;10(4):517-24.
68. santé. Omdl. Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(Troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. 1994.
69. R.T. A. Psychiatry and Darwinism. Time to reconsider The British Journal of Psychiatry. 2000;177:1-3.
70. R.T. A. Evolutionary psychiatry on the 150th anniversary of On the Origin of Species. The British Journal of Psychiatry. 2008;192:476
71. Guelfi J, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2007. vol 1. ISBN: 9782294021077.
72. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France). Référentiel de psychiatrie: Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. Tours: Presses universitaires François Rabelais; 2014. 1 vol. (587 (L'Officiel ECN). ISBN: 9782869063778.

- 73.** Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):1115-24. doi:10.4088/JCP.10r06264yel.
- 74.** Beaulieu P, Lambert C. Précis de pharmacologie: Du fondamental à la clinique. Montréal: Les presses de l'université de Montréal; 2010. 1 vol. (877). ISBN: 2760620921
- 75.** LES NEUROLEPTIQUES [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail%3Ftask%3Ddownload%26file%3Dseb\\_media\\_file%26id%3D10177+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail%3Ftask%3Ddownload%26file%3Dseb_media_file%26id%3D10177+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz)
- 76.** neuroleptiques.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: [http://www.farm.ucl.ac.be/cours\\_pharmacologie/2006\\_2007/Hermans/neuroleptiques.pdf](http://www.farm.ucl.ac.be/cours_pharmacologie/2006_2007/Hermans/neuroleptiques.pdf)
- 77.** senon- UNIVERSITE DE POITIERS FACULTE DE MEDECINE.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>
- 78.** Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle . Flammarion; (Monographie).
- 79.** . Flammarion; (Monographie). Senon PJL. UNIVERSITE DE POITIERS FACULTE DE MEDECINE. :27.
- 80.** Calop J /Limat S/ Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 1192 p.
- 81.** 2016TOU32051.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1295/1/2016TOU32051.pdf>
- 82.** FRANCK N. TF. « Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques ». EMC - Psychiatr [En ligne]. 2005 nov; p. 282-99. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcps.2005.01.001> > consulté le 12 mars 21).
- 83.** ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE. Traité de chimie thérapeutique. Cachan [Paris] : Éd. Médicales Internationales Lavoisier., 2011:ISBN : 978-2-7430-1373-8.
- 84.** Carpenter Jr. WT. National Institute of Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia *Arch Gen Psychiatry*. 2008.
- 85.** Coryell W MD, Perry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry*. 1998.

- 86.** Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980.
- 87.** Csernansky JG MR, Brenner R. .Acomparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346:16-22.
- 88.** Davis JM AS. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Pharmacol*. 1986;5:8-12.
- 89.** Davis JM D, Haberman SJ, Javaid JI, Chang SS, Killian GA. Use of survival curves in analysis of antipsychotic relapse studies. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1980;24:471-81.
- 90.** Delay J DP. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In: *Psychotropic drugs* Amsterdam: Elsevier. 1957;p. 485-501.
- 91.** Delay J DP. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Paris: Masson;. 1961.
- 92.** disorder: GGE-bgftb. recommendations from the British Association for Psychopharmacology; for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. 2003;17:149-73.:*J Psychopharmacol*.
- 93.** Fernandez HH TM, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf*. 2003;26:643-59.
- 94.** FRANCK N. TF. « Modalités d'utilisation des neuroleptiques ». EMC- Psychiatr [En ligne]. 2005:Disponible sur : <<http://dx.doi.org/10.1016/j.emcps.2005.08.001> > (consulté le 16 mai 21).
- 95.** G. B. Manuel de psychopathologie. Paris : Dunod, 2005.
- 96.** Geddes J FHP, Bebbington P. typical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000.
- 97.** HJ. M. Management of the negative symptoms of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004.
- 98.** L. C. Dictionnaire des neuroleptiques. Paris : JB Baillière,. 1989:ISBN : 2700801857 9782700801859.
- 99.** LANDRY Y. GJ-P. Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés. Paris : Dunod,. 2009:ISBN : 9782100528882 2100528882.
- 100.** LANDRY Y. RY. Dictionnaire pharmaceutique: pharmacologie et chimie des médicaments. Paris Cachan : Éd Tec & Doc Éd médicales internationales,. 2006:ISBN : 978-2-7430-0926-7.
- 101.** Lehman AF LJ, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004.



- 102.** Liberman JA AJ, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman R, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996
- 103.** M. P. Classifications thérapeutiques : des neuroleptiques aux antipsychotiques. Conférence dans le cadre du séminaire de psychiatrie biologique Saint Anne 2001-2002. publication du séminaire en cours).
- 104.** M. SS. Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques. Médecine sciences publications, . 2010.
- 105.** MOULIN M. CA. Pharmacologie. Paris : Masson, . 2002:ISBN : 2294003861 9782294003868.
- 106.** N. F. Les neuroleptiques [En ligne]. Disponible sur <http://www.isccnrs.fr/jea/Neuroleptiquesppt> >. 2005.
- 107.** Q. D. Psychopathologie de l'adulte. Issy-les-Moulineaux : Masson
- 108.** R. B. « Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I) ». 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 2021). 2004 sep.
- 109.** SC. G. Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 1985;11:453-6.
- 110.** Stroup TS MJ, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003;29:15-31.
- 111.** V. K. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Paris : Puf, . 2012:ISBN : 9782130572107 2130572103.
- 112.** \*Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-psychotiques-les-points-essentiels>
- 113.** Calop J /Limat S/ Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 1192 p.
- 114.** Millet B, Vanelle J, Benyaya J, Editors. Prescrire les psychotropes: Elsevier; 2014. ISBN: 9782294741760.

- 115.** Franck N, Thibaut F . Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC Psychiatrie. 2005 [accessed 2016 Jan 13];2(4):300-339. doi:10.1016/j.emcps.2005.08.001.
- 116.** Tribolet S, Paradas C. Guide pratique de psychiatrie. 5e éd. Thoiry: Ed. Heures de France; 2000. 382 p. (Collection réflexes). ISBN: 2853852377.
- 117.** Stahl SM. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press 2014
- 118.** Hodgson BB, Kizior JR. Saunders Nursing Drug Handbook 2013. Elsevier Health Sciences; 2012.
- 119.** Rhoads J, Murphy P. Clinical Consult to Psychiatric Nursing for Advanced Practice. Springer Publishing Company; 2014.
- 120.** Stip E, Abdel Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy M- A. Les antipsychotiques injectables à action prolongée: Avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec. Can J Psychiatry. juin 2011;56(6):367-76.
- 121.** d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf)
- 122.** Caron MG BM, Raymond V, Gagne B, Drouin J,. Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland. Biol Chem. 2000.
- 123.** Clemens JA SB, Cerimele B. Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. Endocrinology. 2000.
- 124.** Friesen H GH, Hardy J. Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. Clin Endocrinol Metab. 1970;31:611–24.
- 125.** Fuxe K HT. Further evidence for the existence of tuberoinfundibular dopamine neurons. Acta Physiol Scand. 2001.
- 126.** Miller WL EN. Structure and evolution of the growth hormone gene family. Endocr Rev ;4:97–130. 1983.
- 127.** ML. A. Hormone de croissance et prolactine. Endocrinologie pédiatrique. 2007.
- 128.** Jarvis WD JA, Macleod RM. Attenuation of anterior pituitary phosphoinositide phosphorylase activity by D2 dopamine receptor. Endocrinology. 2003.
- 129.** Keeler C DP, Hodsdon ME. The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. J Mol Biol. 2003.

130. Kelly PA AS, Rosakis-Adcock M, Goujon L,. the growth hormone/prolactin receptor family. *Recent Prog Horm Res.* 2007.
131. Leblanc H LG, Abu-Fadil S, Yen SSC. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 2000.
132. Grossman A DG, Yeo T, Besser GM. GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology.* 2005.
133. Grossman A DG, Yeo T, Besser GM. GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology.* 2005.
134. SSC. Y. Prolactin in human reproduction. *Reproductive Endocrinology (Third Edition) Saunders;*. 2002.
135. Moyse E LDM, Epelbaum J, Pagesy P,. Somatostatin receptors in human growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol Metab.* 1995.
136. Peillon F CF, Bression D, Zygelman N, Brandi AM, Nousbaum A, et al. in vitro effect of dopamine and L-Dopa on prolactin and growth hormone release from human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol Metab.* 2002.
137. Stricker P GF. Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *C R Soc Biol (Paris).* 1989:80-99.
138. Touraine P KP. Physiologie de la prolactine. In: Mauvais-Jarvis P, Schaison G, Touraine P,. editors *Traité de médecine de la reproduction Paris: Flammarion-Médecine Sciences;*. 2009.
139. Barton AC LR, Piercey MF, Moore KE. Autoradiographic identification of prolactin binding sites in rat median eminence. *Neuroendocrinology.* 1989;49:649-53.
140. Gudelsky GA PJ. Release of dopamine from tuberoinfundibular neurons into pituitary stalk blood after prolactin or haloperidol administration. *Endocrinology.* 1990;106:526-9.
141. Ormandy CJ CA, Barra J, Damotte D, Lucas BK,, Buteau H ea. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev.* 1997.
142. N. B-J. Dopamine : a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev ;*4:97-130. 1985.
143. CS. N. Physiological actions of prolactin. In: Knobil E, Sawyer W, editors *Handbook of physiology: Endocrinology IV Baltimore: Williams and Wilkins;*. 1974.

144. Wells JA DVA. Hematopoietic receptor complexes. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:609–34.
145. Kline JB CC. Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem.* 2001;276:24760–6.
146. Touraine P KP. Physiologie de la prolactine. In: Mauvais-Jarvis P, Schaison G, Touraine P, editors *Traité de médecine de la reproduction* Paris: Flammarion-Médecine Sciences;. 2001:115-20.
147. Wennbo H KJ, Isaksson OG, Tornell J. Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. *Endocrinology.* 1997.
148. Tyson JE HP, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J ObstetGynecol.* 2000;113:14–20.
149. Kubab N, Hakawati I, AlajatiKubab S. *Guide des examens biologiques 6<sup>ème</sup> édition.* Editions Lamarre; 2015.
150. Marieb E, Hoehn K. *Anatomie et physiologie humaines.* Pearson Education France; 2014.
151. Castinetti F, Brue T, Chanson P et Young J. *Traité d'endocrinologie.* Médecine Sciences FLAMMARION; 2007.
152. Wesselman U, Windgassen K. Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scand* 1995;91:152—5.
153. Busche C, Yeomans D, Floyd T, et al. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):56—62.
154. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al. Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinol* 2003;28(Suppl 2):55—68.
155. Besnard I, Auclair V, Callery G, GabrielBordenave C et Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale.* 2014; 40: 86-94
156. Fossati P. *Imagerie cérébrale en psychiatrie : Contributions physiopathologiques de la neuroimagerie.* Lavoisier; 2015.
157. Fitzgerald P, Dinan T. Prolactin and dopamine : whatis the connection? A review article. *J Psychopharmacol*2008; 2:12-9

- 158.** Rivera JL, Lal S, Ettigi P, et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5(3):273—82.
- 159.** Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(10):1381—91.
- 160.** Schlosser R, Grunder G, Anghelescu I, et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002;46(1):33—40.
- 161.** Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics - a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010;25:281—97.
- 162.** Cosi C, Carilla-Durand E, Assie MB, et al. Partial agonist properties of the antipsychotics SSR 181507, aripiprazole and bifeprunox at dopamine D2 receptors: G protein activation and prolactin release. *Eur J Pharmacol* 2006;535:135—44.
- 163.** David SR, Taylor CC, Kinon BJ, et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22(9):1085—96.
- 164.** Meltzer HY, Gudelsky GA. Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine. Implications for a unique clinical profile. *Arzneimittelforschung* 1992;42(2A):268—72.
- 165.** Fric M, Laux G. Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics. *Psychiatr Prax* 2003;30(Suppl 2):S97—101.
- 166.** O’Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):70—5.
- 167.** Société française d’endocrinologie. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie. *Médecine clinique endocrinologie & diabète* 2006:1—7. (Hors-série).
- 168.** Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, et al. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(1):124—30.
- 169.** Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147—54.
- 170.** Vonderhaar BK. Prolactin: the forgotten hormone in breast cancer. *Pharmacol Ther* 1998;79:169—78.

- 171.** Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res* 2006;66:2476—82.
- 172.** Société française d'endocrinologie. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. *Médecine clinique endocrinologie & diabète* 2006;1—7. (Hors-série).
- 173.** Holt RIG. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):28—37.
- 174.** Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1050—7.
- 175.** Pelever RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):98—103.
- 176.** Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T. Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatments with depot neuroleptics. *Lancet* 1981;317:1163.
- 177.** Pelever RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22(Suppl 2):98—103.
- 178.** Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T. Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatments with depot neuroleptics. *Lancet* 1981;317:1163.
- 179.** Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al : Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 74 (7):675-684, 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0624.
- 180.** Wang SM, Han C, Lee SJ : Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* 26(6):687-698, 2017. doi:10.1080/13543784.2017.1323870

- 181.** Madan AC. Psychopathologie à l'adolescence et scolarité : le concept soinsétudes : Une approche singulière des établissements de la Fondation Santé des Etudiants de France. Médecine humaine et pathologie. 2011
- 182.** Encyclopédie Orphanet. La schizophrénie [En ligne]. Paris : INSERM. [Mis à jour Janvier 2004 ; consulté le 15 Février 2016]. Disponible : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>
- 183.** Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique : 3ème édition. Elsevier Masson; 2011.
- 184.** Blackwell RE et al. 1992 Hyperprolactinemia. Evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin North America*; 21:105.
- 185.** Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopaminergic (2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360—9.
- 186.** Fitzgerald P, Dinan T. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol* 2008;2:12—9.
- 187.** Chou JC, Douyon R, Czobor P, et al. Change in plasma prolactin and clinical response to haloperidol in schizophrenic and psychoaffective disorder. *Psychiatry Res* 1998;81(1):51—5.
- 188.** Smith S, Wheeler MJ, Murray R, et al. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Pharmacol* 2002;22:109—14.
- 189.** Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *Journal of psychopharmacology*. 2008Mar; 22(2): 56-62.

## Annexe I : les éléments de pronostic d'une bouffée délirante aiguë.

<i>Éléments de Bon Pronostic</i>	<i>Éléments de Mauvais Pronostic</i>
<i>*Début Brutal</i>	<b>*Début progressif « subaiguë » précédé par manifestations insidieuses.</b>
<i>*Présence d'un Facteur déclenchant</i>	<b>*Absence d'un facteur déclenchant</b>
<i>*Thèmes et Mécanismes Multiples (Richesse en signes psychotiques)</i>	<b>*Thèmes et Mécanismes uniques (Pauvreté en signes psychotiques)</b>
<i>*Absence d'une personnalité pathologique : Personnalité Pré-morbide adaptée (Adaptation affective et sociale)</i>	<b>*Présence d'une Personnalité pathologique : Personnalité Pré-morbide schizoïde</b>
<i>*Participation Thymique importante « dans le même sens que les signes psychotiques » Exemple : une Méfiance dans le cas d'un délire de persécution ou une Joie et une Euphorie dans le cas d'un Délire de Grandeur « Mégalomanie »</i>	<b>*Participation Thymique importante dans le sens inverse des signes psychotiques ou Absence de Participation Thymique Exemple : une Méfiance dans le cas d'un délire de grandeur ou une euphorie dans le cas d'un délire de Persécution</b>
<i>*Accès délirants brefs avec une guérison rapide</i>	<b>*Persistance des éléments délirants et une résolution incomplète</b>
<i>*Bonne sensibilité au traitement</i>	<b>*Difficultés d'adaptation, Angoisse et Préoccupations Hypochondriaques</b>
<i>*Absence d'ATCD familiaux psychiatriques</i>	<b>*Présence d'ATCD familiaux psychiatriques ou d'ATCD de tentatives de suicides</b>



**ANNEXE II : Les quatre principales dimensions de la schizophrénie ( trois dimensions symptomatiques et une dimension neurocognitive) :**

Dimension	Description	Mécanismes hypothétiques sous-jacents (cérébraux et cognitifs)
Positive	Modification du vécu : perturbation de la relation à l'environnement et à son propre corps, hallucinations, délire	Hyperdopaminergie sous-corticale Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attribution des actions Troubles de la cognition sociale
Négative	Incapacité à agir Incapacité à éprouver ou à manifester des émotions	Hypodopaminergie frontale Trouble du fonctionnement préfrontal Troubles de la cognition sociale Troubles de l'initiation des actions
Désorganisée	Incapacité à construire un comportement et un discours adéquats	Trouble de la connectivité au sein du cortex préfrontal Troubles des fonctions exécutives
Neurocognitive	Incapacité à appréhender et à utiliser des informations d'origine internes ou externes	Troubles du fonctionnement préfrontal Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives

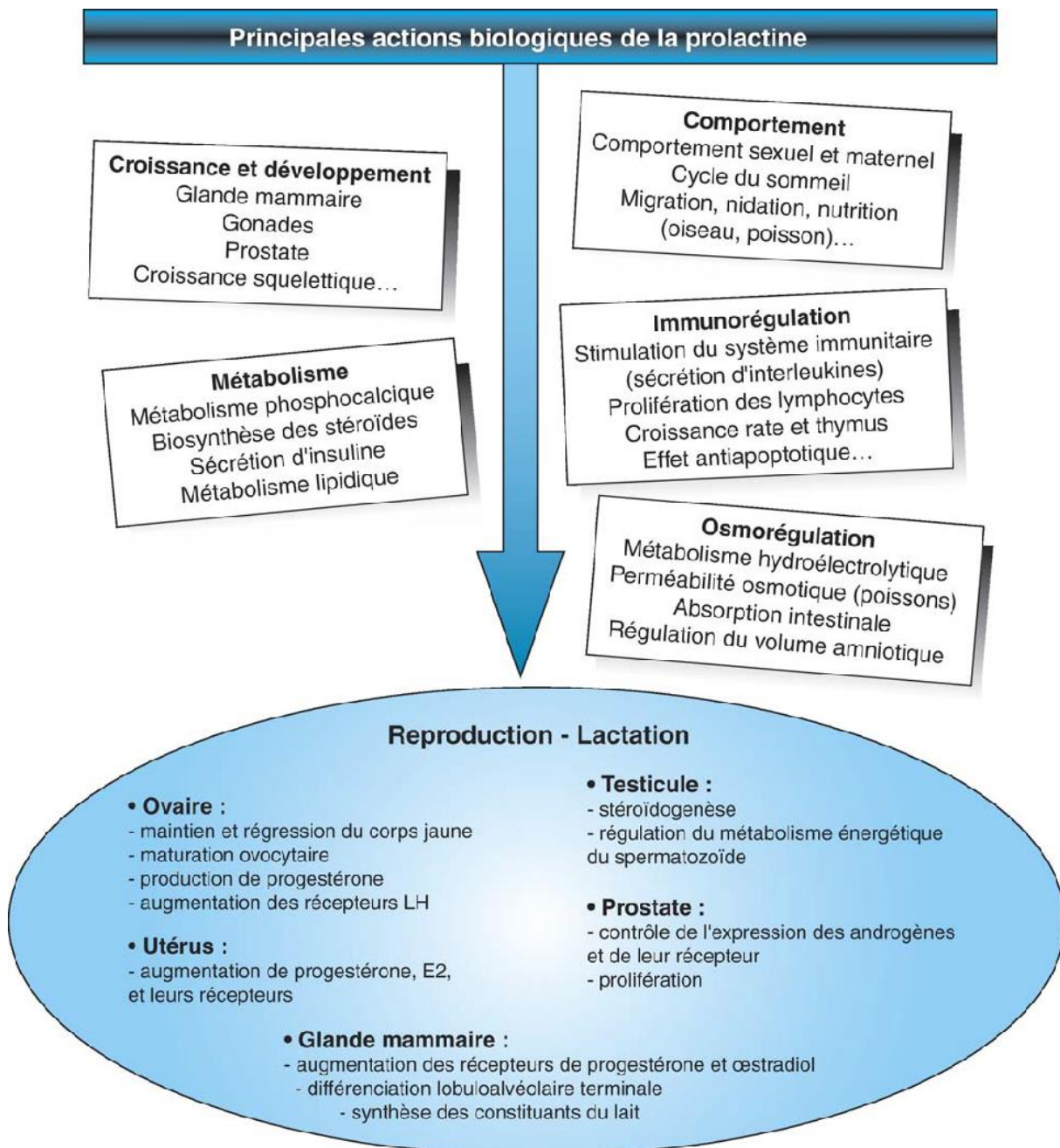
# [ SCHIZOPHRENIE ]

- **Symptômes positifs :**
  - Idées délirantes
  - Hallucinations
  - Troubles du comportement
  - Troubles du cours de la pensée : bizarrerie, écholalie, incohérence
- **Symptômes négatifs :**
  - Émoussement affectif
  - Retrait social
  - Apragmatisme
  - Baisse du rendement scolaire ou professionnel

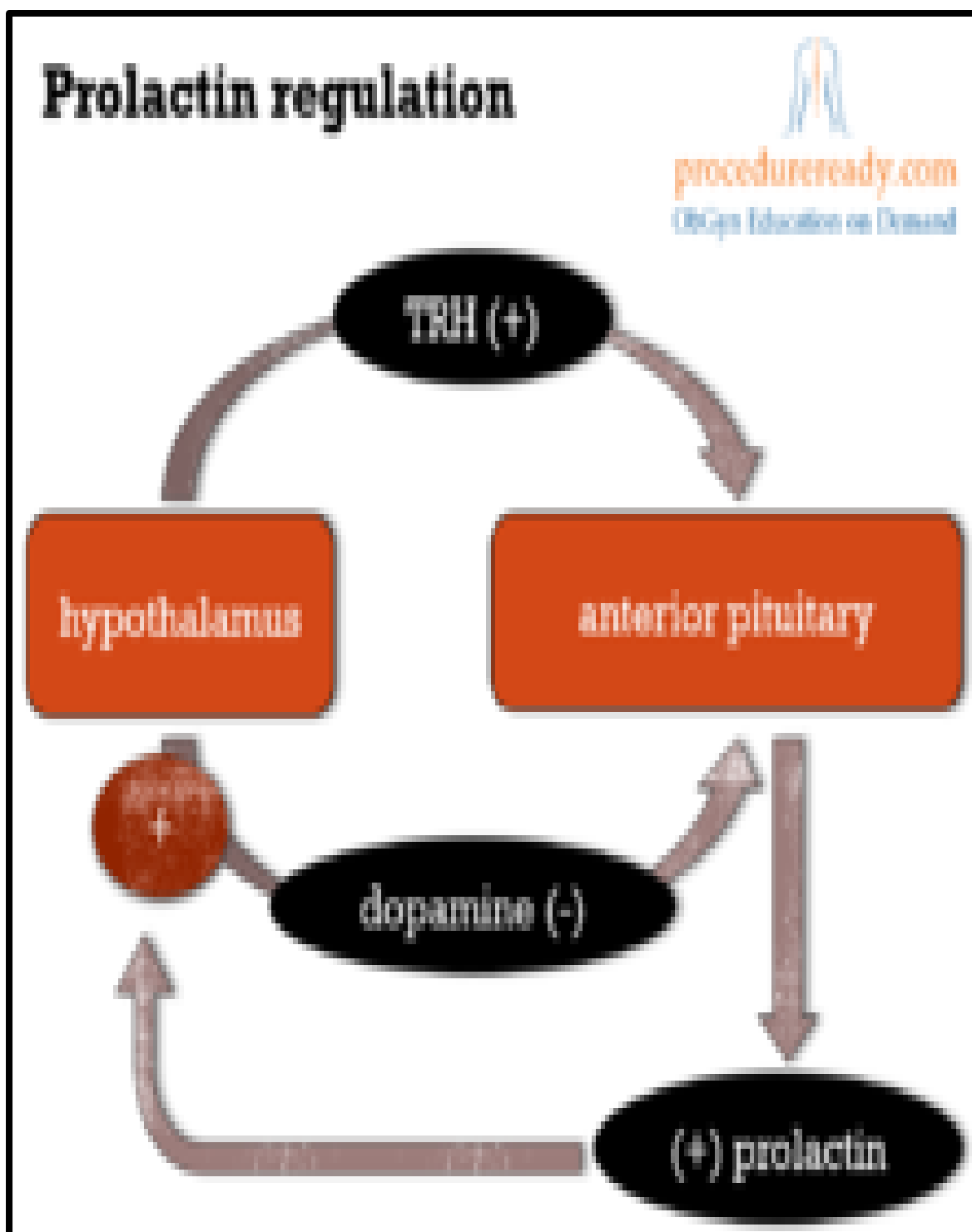
## ANNEXE IV : Désorganisation schizophrénique :

Symptôme	Description
<i>Troubles du cours de la pensée et du langage</i>	
Agrammatisme	Syntaxe inappropriée
Barrages	Arrêts du discours brutaux et injustifiés par le contexte
Discours circonlocutoire	Discours circulaire, se dirigeant vers son but par des voies indirectes
Discours allusif	Nombreux sous-entendus inappropriés
Discours diffluent	Discours se dispersant en direction de buts trop nombreux et non cohérents
Incohérence du discours, schizophasie	Langage peu ou non compréhensible
Néologismes	Invention de mots nouveaux
Paralogismes	Attribution d'un sens nouveau à des mots existants
Pensée illogique	Articulations irrationnelles du discours
Tangentialité	Réponses aux questions indirectes ou inappropriées
<i>Troubles du comportement et des affects</i>	
Actes insolites	Comportement irrationnel
Ambivalence	Coexistence de deux intentions opposées
Bizarrie	Étrangeté du comportement et des affects
Désorganisation du comportement	Incohérence des actions
Désorganisation émotionnelle	Rires immotivés, ambivalence affective
Impénétrabilité	Inaccessibilité émotionnelle
Maniérisme	Gestuelle excessive ou déplacée
Négativisme	Attitude d'opposition active

## Annexe V : les rôles physiologiques de la prolactine.



**ANNEXE VI : Régulation de la sécrétion de la prolactine.**



## ANNEXE VII : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE :

### QUESTIONNAIRE

- Date de consultation :
- Numéro de dossier :

#### ✓ Données sociodémographiques :

- Nom / Prénom :
- Sexe: homme  femme
- Date de naissance :
- Adresse ( lieux de résidence) :
- Etat civile : célibataire  marié(é)  divorcé  veuf(v)
- Nombre d'enfant :
- Niveau d'instruction : primaire  moyen  secondaire  universitaire
- Niveau sociale : moyen  précaire
- Nouveau cas : oui  non
- Nombre de séjours en cas d'hospitalisation :
- Numéro de téléphone :
- Activité professionnel : actif  sans profession
- Femme : enceinte  allaitante
- Naturel  mixte

#### ✓ Les antécédants :

- Personnels : psychiatriques  
Médicaux

Chirurgicaux

Toxiques : cannabis  tabac  alcool  aucun

- Familiaux :
  - Psychiatriques
  - Médicaux
  - Chirurgicaux

✓ **Données cliniques :**

- Traitement prescrit :

DCI :

Dose :

Durée de traitement ( depuis quand) :

- Les médicaments associés avec les neuroleptiques :

- Antiémétiques
- Antispasmodiques
- Antidépresseurs
- Contraception hormonale
- Antihypertenseurs centraux
- Autres.....

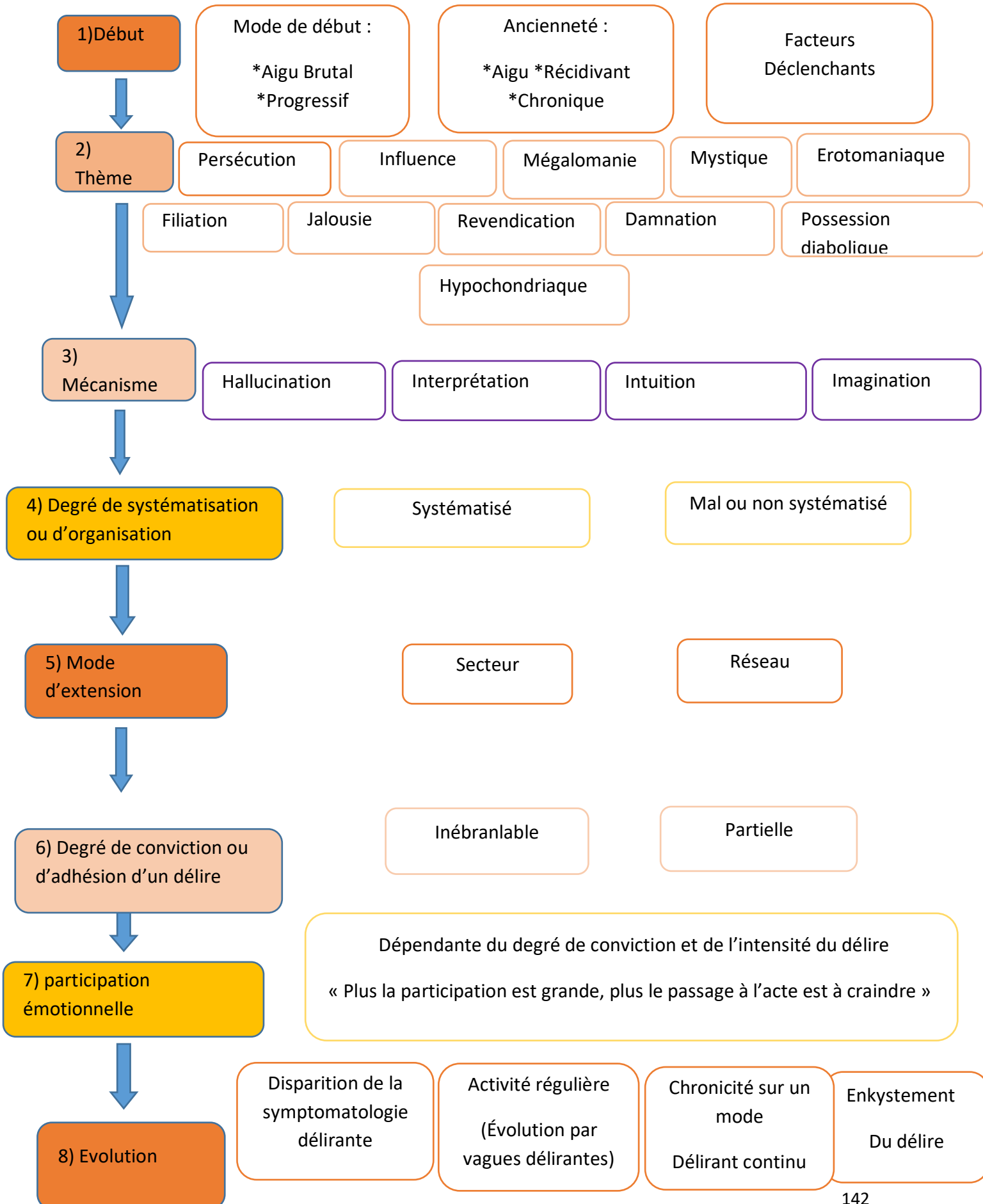
- Diagnostic :

- **Symptômes de l'hyperprolactinémie :**

- Troubles de cycle menstruel   
Date de dernières règles
- Acné / Hirsutisme
- Galactorrhée
- Trouble erectile
- Trouble de la libido
- Infertilité



**ANNEXE VIII : Démarche d'analyse sémiologique d'un délire aigu ou chronique :**





## **Résumé :**

L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques classiques VS atypiques : Étude comparative selon le type de médicament au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

## **Introduction :**

L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence de l'hyperprolactinémie chez les patients atteints de trouble psychotiques, traités par les deux générations d'antipsychotique « NLP typique/ NLP atypique » et de la comparer en fonction du type de médicament.

## **Méthode :**

C'est une étude prospective à visée comparative, réalisée sur un échantillon de 36 patients suivis au niveau du service de psychiatrie. Notre échantillon a été scindé en deux groupes, le premier sous antipsychotique typique, le deuxième sous antipsychotique atypique. Une comparaison entre les deux groupes a été réalisée, concernant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

## **Résultats :**

7,1% des patients atteints de troubles psychotiques sous antipsychotiques typiques ont présenté une hyperprolactinémie contre 13,6% chez les patients sous antipsychotiques atypiques.

Cette différence est confirmée statistiquement ( $p=0,022$  pour les malades sous typiques contre  $p=0,017$  pour les malades sous atypiques), ceci peut être attribuable à des biais d'échantillonnage ou à l'instauration de la nouvelle génération d'antipsychotique dans le schéma thérapeutique des maladies psychotiques.

## **Conclusion :**

Une surveillance biologique et clinique de ces patients semble nécessaire pour éviter les conséquences d'une hyperprolactinémie à long terme.

## **Mots-clés :**

Psychose- antipsychotique typique- antipsychotiques atypiques- hyperprolactinémie.

## **Summary:**

Hyperprolactinemia induced by conventional antipsychotic vs atypical : Comparative study according to the type of drug at the psychiatric level of the university hospital Tlemcen.

## **Introduction:**

The objective of our work is to determine the frequency of hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders, treated with the two generations of antipsychotic "typical NLP/ atypical NLP" and to compare it according to the type of drug.

## **Method:**

It is a prospective study with a comparative aim, carried out on a sample of 36 patients followed at the psychiatric service level. Our sample was split into two groups, the first under typical antipsychotic, the second under atypical antipsychotic. A comparison was made between the two groups, concerning socio-demographic and clinical characteristics.

## **Results:**

7.1% of patients with psychotic disorders with typical antipsychotics had hyperprolactinemia compared to 13.6% in patients with atypical antipsychotics.

This difference is statistically confirmed ( $p=0.022$  for typical antipsychotic versus  $p=0.017$  for atypical antipsychotic), this may be due to sampling biases or the introduction of the new generation of antipsychotics into the therapeutic regimen of psychotic diseases.

## **Conclusion:**

Biological and clinical monitoring of these patients seems necessary to avoid the consequences of long-term hyperprolactinemia.

Keywords:

Psychosis- typical antipsychotic- atypical antipsychotic- hyperprolactinemia.

## **ملخص**

فرط برولاكتين الدم الناجم عن مضادات الذهان التقليدية وغير التقليدية: دراسة مقارنة حسب نوع الدواء في مصلحة الأمراض النفسية في المستشفى الجامعي لتلمسان.

## **مقدمة**

الهدف من عملنا هو تحديد وتيرة فرط برولاكتين الدم عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية و يخضعون للعلاج بمضادات الذهان التقليدية وغير التقليدية، ومقارنتها حسب نوع الدواء

## **المنهجية**

هي دراسة استطلاعية و مقارنة أجريت على عينة من 36 مريض متبع في قسم الطب النفسي. تم تقسيم العينة إلى قسمين، الأول مكون من المرضى تحت مضادات الذهان التقليدية و الثاني من المرضى تحت مضادات الذهان الغير تقليدية. تمت مقارنة المجموعتين، من حيث الخصائص الاجتماعية، الديموغرافية و السريرية

## **النتائج**

7.1 في المائة من المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية يخضعون للعلاج بمضادات الذهان التقليدية لديهم فرط برولاكتين في الدم بالمقارنة مع 13.6 في المائة من المرضى الذين يخضعون للعلاج بمضادات الذهان غير التقليدية.

وهذا الفارق مؤكد احصائيا 0.022 للمرضى تحت العلاج بمضادات الذهان التقليدية ضد 0.017 للمرضى تحت العلاج بمضادات الذهان الغير تقليدية. وقد يكون هذا راجعا الى انحيازات اخذ العينات او ادخال الجيل الجديد من مضادات الذهان في النظام العلاجي للأمراض النفسية.

## **الخاتمة**

تبدو المراقبة البيولوجية والسريرية لهؤلاء المرضى لازمة لتفادي عواقب فرط برولاكتين الدم على المدى الطويل

كلمات مفتاحية

عقاقير مضادة للذهان التقليدية وعقاقير مضادة للذهان غير تقليدية. الذهان ; فرط برولاكتين الدم