

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Comparaison de l'efficacité des antipsychotiques à action prolongée (palmitate de paliperidone) versus les antipsychotiques atypiques oraux chez les patients schizophrènes suivis au niveau du service de psychiatrie-CHU Tlemcen

Présenté par :

**ELKORSO YUCEF ABDELMOUNAIM
KHEDIM MUSTAPHA ABDELHAFID**

Soutenu le
07/07/2022

Jury :

Président

Pr. A. RAHOUI

Maître de conférences « A » en psychiatrie au CHU-Tlemcen

Membres

Dr. M.TABTI

Pharmacien assistant en botanique médicale

Dr. B.BENALLAL

Maitre assistante en biochimie

Encadrant

Pr. H.BOUCIF

Professeur en psychiatrie au CHU-Tlemcen

Co-Encadrante

Dr W.BOUABDALLAH

Maitre assistante en psychiatrie au CHU-Tlemcen

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord nous remercions ALLAH de nous avoir donné la santé, la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire ;

*الحمد لله كما ينبغي لجلال وجهك و لعظيم سلطانك ;
الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ;
الحمد لله حمدا كثيرا*

A notre président de jury,

Madame le professeur RAHOU

Nous vous remercions de présider cette thèse et de nous s'accorder l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'attention que vous portez à ce travail.

Aux membres de notre jury,

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Vous trouverez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect

A notre encadrant,

Monsieur le professeur BOUCIF,

Nous vous remercions d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre confiance et de vos précieux conseils. Nous espérons que ce travail est digne de vos attentes.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Nos remerciements les plus infinis s'adressent à notre Co-encadrante Dr BOUABDALLAH, Maître assistante en psychiatrie, d'avoir guidé activement la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre patience, et vos nombreux conseils tout au long de ce travail.

Au personnel du service de psychiatrie:

Coordinateur MR NEGADI

*Psychologue **SAMIR***

Les médecins du service

*La pharmacienne : **KHEIRA***

*Les infirmières : **SAMIA, SALIHA et IMANE***

*Secrétaires: **FATIHA et HAFSA***

*Agents de sécurité: **OUKACHA et HLIMA***

*Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers docteur **HENAOUI** et docteur **MANAA** qui m'ont
apportés leur soutien tout au long de notre démarche*

*À Toute l'équipe avec laquelle nous avons partagé tant de choses, sur le plan professionnel, mais aussi sur
le plan humain*

.C'est un réel plaisir pour nous de travailler à vos cotés

.Merci pour votre aide. Vous êtes une équipe exceptionnelle

Dédicaces

*À ma très chère **MAMAN**, difficile de te remercier en quelques lignes, merci pour tout l'amour que tu me donnes chaque jour et pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Ma réussite aujourd'hui est aussi la tienne.*

*À mon **PAPA**, pour son soutien, son douaa, son affection et la confiance qu'il m'a accordé.*

*Je tiens à adresser mes remerciements aussi à ma famille et plus particulièrement à mon frère **MOHAMED**, mes sœurs **MERJEM**, **MERWA**, qui m'ont toujours soutenu et m'ont poussé à continuer mes études. Ce présent travail a pu voir le jour grâce à leurs soutiens ;*

*À mon neveu; **MEHDI** Vous êtes ma source de joie*

*Je remercie aussi du fond de mon cœur mes amis et tout le staff de la pharmacie **LOKBANI** Leur présence, leur écoute, leur confiance en moi et leur soutien constant m'assurent des bases solides me permettant de préserver et de me surpasser ; je vous aime très fort.*

*Je dédie un grand merci à **YOUCEF**, mon très chère ami et aussi mon partenaire de mémoire, qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire et m'a encouragé et soutenu pendant tous les moments difficiles vécus tout au long de ce projet.*

À tous ceux ayant contribué d'une manière ou d'autre à la réalisation de ce travail

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

À toute personne que je n'ai pas citée, mais qui font partie de ma vie

Mustapha KH

*À l'être le plus chère dans ma vie, à ma mère, pour tes sacrifices, ton amour, ton soutien. Ma réussite est la
tienne, qu'Allah t'accorde une bonne santé et longue vie.*

*À mon père qui m'a tout donné. C'est grâce à toi que je suis la aujourd'hui, qu'Allah t'accorde une
bonne santé et longue vie*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé leur présence dans ce jour, à mes sœurs **NESRINE, WAFAA,**
HANANE. Je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs aides.*

*À mes neveux ; **LOCKMENE, ISSAM, MUSTAPHA, NORHENE, INES, SABAE** Vous êtes ma source de joie*

*Je remercie aussi mes amis et tout le staff de la pharmacie **ISELEM***

*À mon binôme **MUSTAPHA**, merci d'avoir partagé les bons comme les mauvais moments, d'avoir
toujours eu une oreille attentive et de m'avoir conseillé avec bienveillance. Merci pour ta joie de
vivre, c'est un bonheur de t'avoir comme ami et frère.*

À tous mes amis de la sixième année pharmacie.

À toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

YOUCEF

Table des matières

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	III
Table des matières	V
Liste des abréviations	X
Liste des figures	XIII
Liste des tableaux	XVI
Introduction	- 18 -
Partie Théorique	- 20 -
Chapitre 1 : Les troubles mentaux	- 21 -
I. Définition :	- 21 -
I.1. Santé mentale :	- 21 -
I.2. Maladie mentale :	- 21 -
I.3. Trouble mental :	- 21 -
II. Historique:	- 22 -
II.1. Avant la révolution française :	- 22 -
II.2. La révolution française et les origines de la médecine aliéniste:	- 22 -
II.3. Le XIXe siècle, la loi de 1838 et l'« aliéniste » :	- 22 -
II.4. Le XXe siècle et le traitement des troubles mentaux:	- 22 -
III. Epidémiologie :	- 23 -
IV. Principaux troubles mentaux	- 23 -
IV.1. Troubles psychotiques	- 23 -
IV.1.1. Les psychoses aiguës	- 24 -
IV.1.1.1. Trouble psychotique bref	- 24 -
IV.1.1.2. Trouble schizophréniforme	- 24 -
IV.1.2. Les psychoses chroniques	- 24 -
IV.1.2.1. La schizophrénie	- 24 -
IV.1.2.2. Le trouble délirant	- 25 -
IV.1.2.3. Le trouble schizo-affectif ou schizophrénie dysthymique	- 26 -
IV.1.2.4. La schizophrénie résistante	- 26 -
IV.2. Trouble dépressif :	- 26 -
IV.2.1. Dépression psychotique	- 27 -
IV.3. Les troubles de la personnalité :	- 27 -
IV.4. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :	- 28 -
IV.5. Les troubles bipolaires	- 29 -
IV.6. Les troubles de comportement	- 29 -
IV.6.1. Chez l'enfant	- 29 -
IV.6.2. Chez la personne âgée :	- 30 -
IV.7. Troubles anxieux :	- 31 -
V. Prise en charge de la schizophrénie	- 31 -

Table des matières

Chapitre 2 : Les antipsychotiques	- 32 -
I. Historique	- 32 -
II. Définition	- 33 -
II.1. Définition d'ensemble des psychotropes	- 33 -
III. Classification :	- 33 -
III.1. Selon l'apparition	- 33 -
III.1.1. NL de première génération (NLPG)	- 33 -
III.1.2. NL de seconde génération (NLSG)	- 34 -
III.1.3. Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)	- 34 -
IV. Les antipsychotiques conventionnels	- 35 -
IV.1. Définition	- 35 -
IV.2. Classification	- 35 -
IV.2.1. Classification par effet chimique	- 35 -
IV.2.2. Classification par effet thérapeutique	- 37 -
IV.3. Mécanisme d'action	- 38 -
IV.3.1. Rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie	- 38 -
IV.3.2. Point important	- 38 -
IV.3.3. Effets biochimiques des antipsychotiques	- 38 -
IV.3.4. Système dopaminergique	- 39 -
IV.3.5. Système sérotoninergique	- 39 -
IV.3.6. Système cholinergique nicotinique	- 39 -
IV.3.7. Système glutamatergique et récepteurs de type NMDA	- 40 -
IV.4. Pharmacocinétique	- 40 -
IV.4.1. Biodisponibilité	- 40 -
IV.4.2. Métabolisme	- 41 -
IV.5. Contre-indications et usages difficiles	- 41 -
IV.6. Les effets indésirables les plus invalidants :	- 41 -
IV.6.1. Les syndromes extrapyramidaux (moteurs)	- 41 -
IV.6.2. Syndrome neuroleptique malin	- 42 -
IV.6.3. Traitement :	- 42 -
V. Les antipsychotiques atypiques	- 42 -
V.1. Définition :	- 43 -
V.2. Classification	- 43 -
V.3. Le mécanisme d'action	- 45 -
V.4. Les effets indésirables et contre-indications	- 45 -
V.5. Intérêt des neuroleptiques atypiques :	- 46 -
VI. Les formes injectables retards	- 47 -
VI.1. L'observance médicamenteuse	- 47 -
VI.2. Les neuroleptiques à action prolongée NAP	- 47 -
VI.3. Les antipsychotiques d'action prolongée (APAP)	- 48 -
VI.4. Risperidone injectable retard	- 48 -

Table des matières

VI.5. Palipéridone injectable 1 mois _____	- 49 -
VI.6. Palmitate de palipéridone injectable retard _____	- 49 -
VI.7. Olanzapine palmoate injectable retard _____	- 49 -
VI.8. Aripiprazole injectable retard _____	- 49 -
VII. Palmitate de Paliperidone _____	- 51 -
VII.1. Palmitate de palipéridone injectable retard _____	- 51 -
VII.1.1. Pharmacocinétique : _____	- 51 -
VII.1.2. Pharmacodynamie _____	- 52 -
VII.1.3. Administration _____	- 52 -
VII.1.4. Recommandations générales sur la posologie _____	- 53 -
VII.1.4.1. Populations particulières _____	- 53 -
VII.1.5. Données de sécurité précliniques, contre-indications, effets indésirables _____	- 54 -
VII.1.6. Interaction avec d'autres médicaments _____	- 55 -
VII.1.7. Analyse pharmaco économique du palmitate de palipéridone _____	- 55 -
Partie Pratique _____	- 56 -
Matériel et méthodes _____	- 57 -
I. But _____	- 58 -
II. Objectif principal : _____	- 58 -
III. Objectifs secondaires : _____	- 58 -
IV. Population et méthodes _____	- 58 -
IV.1. Type de l'étude : _____	- 58 -
IV.2. Population d'étude : _____	- 59 -
IV.2.1. Critères d'inclusion _____	- 59 -
IV.2.2. Critères de non-inclusion _____	- 59 -
IV.2.3. Critère d'exclusion _____	- 59 -
IV.2.4. Recueil de données _____	- 60 -
V. Critères de jugement _____	- 61 -
V.1. Critère Principale _____	- 61 -
V.2. Critère Secondaires : _____	- 61 -
VI. Analyse statistique _____	- 62 -
VII. Les limites de l'étude _____	- 62 -
Résultats _____	- 63 -
I. Données sociaux démographiques _____	- 64 -
I.1. Répartition de la population selon le sexe _____	- 64 -
I.2. Tranche d'âge _____	- 65 -
I.3. Situation familiale _____	- 66 -
I.4. Niveau d'instruction _____	- 67 -
I.5. Profession _____	- 68 -
I.6. Habitudes toxiques _____	- 69 -

Table des matières

II. Caractérisations cliniques et thérapeutiques de la population d'étude	- 70 -
II.1. Antécédents personnels	- 70 -
II.2. Taux de rechute 1- sous APO	- 71 -
II.3. Taux de rechute 2-sous LAI-PP	- 71 -
II.4. Motif d'hospitalisation sous APO	- 72 -
II.5. Effets secondaires des APO	- 72 -
II.6. Effets secondaires APAP	- 72 -
II.7. Effets secondaires sur le site d'injection LAI-PP	- 73 -
II.8. La moyenne PANSS totale	- 74 -
II.9. Cout annuel d'APO et de LAI-PP	- 75 -
II.10. Moyenne du cout des médicaments	- 75 -
II.11. Moyenne du cout d'hospitalisation	- 76 -
II.12. Moyenne du cout total	- 76 -
Discussion	- 77 -
I. Paramètres Sociaux démographiques :	- 78 -
I.1. Nombre de rechutes	- 80 -
I.2. Délais avant rechute	- 80 -
I.3. Effets secondaires	- 81 -
I.4. Cout total	- 82 -
Conclusion	- 83 -
Références Bibliographiques	- 85 -
Annexe : Questionnaire	- 92 -
Résumé	Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- 5-HT₂, 5-HT₃** : 5-hydroxytryptamine
- AMP** : Acide adénosine-mono phosphorique
- APAP** : antipsychotique à action prolongée
- APO** : Antipsychotiques oraux atypique
- ASG** : antipsychotique de seconde génération
- CATIE**: Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness
- CHU** : Centre hospitalo-universitaire
- CYP** : Cytochrome P
- D1, D2, D3, D4, D5** : Récepteurs dopaminergique
- DCI** : Dénomination commune Internationale
- DSM-5**: Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders
- EI** : Effets indésirables
- IAL** : Long action injectable
- IM** : intra musculaire
- LAI-PP** : palmitate- paliperidone Long action injectable 1 month
- mPANSS** : moyenne de l'échelle PANSS
- NAP** : Neuroleptique à action prolongée
- NL** : Neuroleptique
- NLPG** : Neuroleptique de première génération
- NLSG** : Neuroleptique de seconde génération
- NMDA** : acide N-méthyl-D-aspartique
- OLAI** : olanzapine Long action injectable
- OMS**: Organisation mondiale de sante
- PANSS** : Positive and Négative Syndrome Scale
- QTc** : Intervalle QT (corrigée)
- RLAI** : Respidone long action injectable
- SEP** : Syndrome extrapyramidaux

Liste des abréviations

TOC : Trouble obsessionnel-compulsif

VS : Versus

Liste des figures

Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE GENERALE D'UNE PHENOTHIAZINE.....	- 36 -
FIGURE 2 : STRUCTURE GENERALE D'UNE THIOXANTHENE.....	- 36 -
FIGURE 3 : STRUCTURE GÉNÉRALE D'UNE BUTYROPHÉNONE.....	- 36 -
FIGURE 4 : STRUCTURE GÉNÉRALE DU SULPIRIDE (DOGMATIL®).....	- 37 -
FIGURE 5 : STRUCTURE DE L'ARIPRAZOLE.....	- 43 -
FIGURE 6 : STRUCTURES CHIMIQUES DES DIBENZODIAZÉPINES (OLANZAPINE, CLOZAPINE, QUETIAPINE).....	- 44 -
FIGURE 7: STRUCTURE CHIMIQUE DES BENZIOXAZOLES (RISPÉRIDONE).....	- 44 -
FIGURE 8 : STRUCTURE CHIMIQUE DES BENZAMIDES.....	- 44 -
FIGURE 9 : REPARTITION DES DEUX POPULATIONS SELON LE SEXE.....	- 64 -
FIGURE 10 : REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE SELON LE SEXE.....	- 64 -
FIGURE 11 : REPARTITION DES TRANCHES D'AGE DE CHAQUE POPULATION.....	- 65 -
FIGURE 12 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TRANCHE D'AGE.....	- 65 -
FIGURE 13 : REPARTITION DE CHAQUE POPULATION SELON LA SITUATION FAMILIALE.....	- 66 -
FIGURE 14 : REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE SELON LA SITUATION FAMILIALE..	- 66 -
FIGURE 15 : REPARTITION SELON LE NIVEAU D'INSTRUCTION DES DEUX POPULATIONS.....	- 67 -
FIGURE 16: REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE NIVEAU D'INSTRUCTION.....	- 67 -
FIGURE 17 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROFESSION DES DEUX POPULATIONS....	- 68 -
FIGURE 18 : REPARTITION SELON LA PROFESSION DE LA POPULATION GENERALE.....	- 68 -
FIGURE 19 : REPARTITION SELON LES HABITUDES TOXIQUE DES DEUX POPULATIONS.....	- 69 -
FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES HABITUDES TOXIQUES.....	- 69 -
FIGURE 21 : REPARTITION DES DEUX POPULATIONS SELON LES ANTECEDENTS PERSONNELS..	- 70 -
FIGURE 22 : REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE SELON LES ANTECEDENTS PERSONNELS.....	- 70 -
FIGURE 23: TAUX DE RECHUTE SOUS APO.....	- 71 -
FIGURE 24 : TAUX DE RECHUTE SOUS LAI-PP.....	- 71 -
FIGURE 25: REPARTITION DES PATIENTS HOSPITALISES SELON LE MOTIF D'HOSPITALISATION.-	72
-	
FIGURE 26 : EFFETS SECONDAIRES APO.....	- 72 -
FIGURE 27 : EFFETS SECONDAIRES LAI-PP.....	- 73 -
FIGURE 28 : EFFETS SECONDAIRES AU SITE D'INJECTION LAI-PP.....	- 73 -
FIGURE 29 : MOYENNE DE L'ECHELLE PANSS D'APO ET D'APAP.....	- 74 -
FIGURE 30 : REPARTITIONS DES PATIENTS SELON LES DIFFERENTS APO.....	- 75 -

Liste des figures

FIGURE 31 : COMPARAISON DE LA MOYENNE COUT ANNUEL DES MEDICAMENTS D’APO ET LAI-PP	- 75 -
FIGURE 32 : MOYENNE COUT DES HOSPITALISATIONS ANUELLE D’APAP ET APO.....	- 76 -
FIGURE 33 : MOYENNE COUT DES SOINS ANNUEL DES APO ET LAI-PP	- 76 -
FIGURE 34 : REPRESENTATION DES VOIES DOPAMINERGIQUES IMPLIQUEES DANS LA SCHIZOPHRENIE	- 99 -
FIGURE 35 : METABOLISME ET ELIMINATION DE RISPIRIDONE	- 99 -

Liste des tableaux

Liste des tableaux

TABLEAU 1: COMPARAISON DE L'AMELIORATION DES MOYENNES PANSS	- 74 -
TABLEAU 2 : SEUIL DE SIGNIFICATION (TEST DE WILCOXON).....	- 79 -
TABLEAU 3: DELAIS AVANT RECHUTE DES APO ET LAI-PP	- 81 -
TABLEAU 4 : TABLEAU COMPARATIF DES SOINS ANNUELS.....	- 82 -
TABLEAU 5 : EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES SELON LA VOIE DOPAMINERGIQUE CONCERNÉE [84]	- 95 -
TABLEAU 6 : LES CONTRE-INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES [84]	- 96 -
TABLEAU 7 : NEUROLEPTIQUES D'ACTION PROLONGEE NAP SOUS FORME INJECTABLE[28].	- 97 -
TABLEAU 8 : LES DIFFERENTS ANTIPSYCHOTIQUES D'ACTION PROLONGEE [28].....	- 98 -
TABLEAU 9 : PRIX DE LAI-PP DURANT L'ANNEE 2021.....	- 98 -

Introduction

Introduction

La schizophrénie est un désordre psychotique majeur qui se manifeste plus communément vers la fin de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte avec une prévalence à vie d'environ 1% de la population générale [1] altérant considérablement la qualité de vie des patients dans toute ses dimensions rendant ainsi leurs prise en charge très couteuse et constituant un réel problème de santé public.

Le traitement de la schizophrénie comprend un ensemble de modalités thérapeutiques différentes, il y a les traitements pharmacologiques, les traitements psycho-sociaux et le soutien de la communauté.

Le volet chimio thérapeutique représente le volet le plus important, rendu difficile par le refus de soin des patients ainsi que leurs méconnaissances des troubles (mauvais Insight).

En effet, malgré l'existence des antipsychotiques oraux (APO) et d'antipsychotiques à action prolongée (APAP), les rechutes et exacerbations aiguës sont fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie, effectivement 50% des patients rechute dans l'année après arrêt du traitement, 75% des patients arrêtent leurs traitements dans les 18 mois qui suivent la prescription d'un antipsychotique (étude CATIE). [2]

La schizophrénie est fréquemment caractérisée par une évolution chronique et récurrente, par conséquent des couts significatifs associés aux soins de santé sont reliés à la maladie. Cependant les différences de prix entre les antipsychotiques oraux APO et d'APAP ainsi que leur profil pharmacologique propre laissent présager que le rendement cout-efficacité pourrait varier d'un médicament à l'autre.[1]

A partir de ce que nous venons de développer se pose les questions suivantes : Les APAP sont ils plus efficaces dans le traitement de la schizophrénie que les APO ?

Le nombre et le délai avant rechute sont ils plus importants chez les patients sous APAP que ceux sous APO ?

Le cout de des APAP revient il plus cher que celui des APO ?

L'hypothèse de notre travail est que les APAP sont plus efficaces que les APO atypiques en monothérapie sur les symptômes de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif ainsi que sur la prévention des rechutes.

Partie Théorique

Chapitre 1 : Les troubles mentaux

I. Définition :

Il existe toute une gamme de troubles mentaux, qui se manifestent sous des formes différentes ainsi ils se caractérisent généralement par un ensemble anormal de pensées, de perceptions, d'émotions et de comportements et de relations avec autrui.

Parmi les troubles mentaux on peut citer la dépression, les troubles affectifs bipolaires, la schizophrénie et autres psychoses, la démence, la déficience intellectuelle et les troubles du développement, y compris l'autisme. [3]

I.1. Santé mental :

La santé mentale est plus que l'absence de maladie mentale ou de troubles mentaux : elle constitue une forme de bien-être complet et interpelle notre capacité à jouir de la vie et à faire face aux défis que nous sommes confrontés. [4]

I.2. Maladie mental :

Les maladies mentales sont caractérisées par des altérations de la pensée, de l'humeur ou du comportement associé à un état de détresse et à un dysfonctionnement marqué. Elles découlent d'interactions complexes de facteurs biologiques, psychosociaux, économiques et génétiques. Les maladies mentales peuvent toucher les personnes de tout âge, mais elles apparaissent souvent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il existe de nombreux types de maladies mentales, qui prennent la forme d'épisodes uniques de courte durée jusqu'aux troubles chroniques.[5]

I.3. Trouble mental :

Les troubles mentaux (psychiatriques ou psychologiques) impliquent des perturbations de la pensée, de l'émotion et/ou du comportement. De petites perturbations de ces aspects de la vie sont fréquentes, mais lorsque ces troubles entraînent une détresse importante de la personne et/ou interfèrent avec sa vie quotidienne, ils sont considérés comme une maladie mentale ou un trouble mental. Les effets d'une maladie mentale peuvent être temporaires ou de longue durée.[6]

II. Historique:

II.1. Avant la révolution française :

Il n'y avait pas avant la révolution de spécialiste de la psychiatrie, encore moins d'établissement dédié à la prise en charge psychiatrique, quelques-uns d'entre eux étaient dans les prisons royales, les autres étaient placés à l'hôpital.

II.2. La révolution française et les origines de la médecine aliéniste:

A cette étape le fou devient malade, les travaux de Philippe Pinel (1791) et de Jean-Etienne Dominique Esquirol (1805) sont vraiment marquants. La médecine aliéniste, c'est comme une « médecine spéciale » qui fait de la maladie mentale son domaine.

II.3. Le XIXe siècle, la loi de 1838 et l'« aliéniste » :

La psychiatrie devient une discipline médicale à part entière, permettant au malade mental d'être pris en charge par un vrai spécialiste et son traitement s'appuyant sur la psychanalyse et l'inconscience du sujet.

Au total, cette loi, inspirée de Jean-Etienne Esquirol, oblige chaque département à instituer l'asile et à définir les modalités de détention .

Dès la fin du 19e siècle, la psychiatrie entre ainsi dans une autre dimension, avec la formation de nombreuses théories décrivant la maladie mentale, sur la paranoïa, la démence, la dégénérescence, la névrose, l'hystérie... Dès 1860, on fonde la clinique des symptômes de la schizophrénie.

L'âge du développement de la psychanalyse. La « psychiatrie » devient une profession médicale et lui donne les moyens d'envisager les pathologies qui lui sont associées d'un point de vue thérapeutique. Les initiateurs de ce mouvement sont Jean-Martin Charcot et Sigmund Freud. Le premier est un adepte de l'hypnose pour traiter les crises de démence. Le second s'appuiera sur les travaux du premier pour ses propres travaux sur les concepts d'hystérie, d'hypnose et de psychogénèse.[7]

II.4. Le XXe siècle et le traitement des troubles mentaux:

Pas seulement un intérêt pour la psychiatrie, mais aussi un désir de soigner les malades mentaux au XXe siècle.

Dans les années 1930 et jusque dans les années 1950, les troubles mentaux étaient traités par des électrochocs, d'abord « insuline », puis Cardiazol, puis « électricité ». Dans les années 1950, les gens se tournent davantage vers divers traitements de chimiothérapie, tandis

que dans les années 1960, l'utilisation de sédatifs, de neuroleptiques, d'antidépresseurs et même d'hypnotiques se développent. [7]

III. Epidémiologie :

La maladie mentale touche une personne sur cinq chaque année, ou un tiers si l'on se réfère à la prévalence au cours de la vie. Ils sont responsables du taux élevé de mortalité par suicide, en plus d'augmenter le taux de mortalité non suicidaire disproportionné et une morbidité importante : baisse de productivité, mauvaise qualité de vie et incapacité. Les maladies mentales représentent 10 % des dépenses de santé et une grande partie de l'offre de soins. [8]

- 450 millions de personnes souffrent de maladies mentales et comportementales dans le monde (OMS).
- 10% de la population adulte est atteinte de maladie mentale et comportementale à un instant donné (OMS) .[9]

IV. Principaux troubles mentaux

Il existe différentes façons de définir les troubles mentaux. Deux classifications diagnostiques internationales sont reconnues en psychiatrie, la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la classification de l'American Psychiatric Association. Nous donnons des définitions des troubles mentaux majeurs selon ces catégories. Ils sont développés par sous-chapitres avec des pistes pour les étayer .[9]

IV.1. Troubles psychotiques

Le trouble psychotique est défini dans DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la manière suivante une altération importante de l'expérience de la réalité et création d'une néo-réalité. Le terme peut être utilisé pour décrire soit une personne à un moment donné soit un trouble mental impliquant qu'à un moment de l'évolution les sujets atteints sont psychotiques. Quand une personne est psychotique, elle évalue mal la précision de ses perceptions et l'exactitude de ses pensées et elle tire des conclusions erronées à partir de la réalité extérieure. [10]

IV.1.1. Les psychoses aiguës

IV.1.1.1. Trouble psychotique bref

Le trouble psychotique bref est défini par la présence d'un (ou plus) des symptômes suivants:

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

Au cours d'un épisode, la perturbation persiste au moins 1 jour, mais moins d'1 mois, avec retour complet au niveau de fonctionnement pré-morbide.

La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, un trouble schizo-affectif, ou une schizophrénie et n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale. [11] 

IV.1.1.2. Trouble schizophréniforme

Les caractéristiques essentielles du trouble schizophréniforme sont identiques à celles de la schizophrénie (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisés, comportement désorganisé et symptômes négatifs tels que l'émoussement de l'affect et la perte de volonté) à l'exception de deux différences: la durée totale de la maladie est d'au moins un mois, mais inférieure à six mois et il n'y a pas nécessairement une dégradation du fonctionnement social ou des activités à un moment ou l'autre de la maladie. Si les symptômes persistent au-delà de six mois, le diagnostic doit alors être modifié pour celui de schizophrénie.[12]

IV.1.2. Les psychoses chroniques

IV.1.2.1. La schizophrénie

Le terme de la schizophrénie revient au psychiatre suisse Eugen Bleuler qui en 1911, attribue la dénomination définitive de schizophrénie du grec schizo (séparé) et phren (esprit) [13]

La schizophrénie touche environ 1 % de la population des deux sexes. Elle débute chez l'adolescent ou le jeune adulte avant trente ans, et évolue de manière chronique (un traitement

prolongé est nécessaire) en perturbant gravement la vie relationnelle, sociale et professionnelle.

L'évolution est cependant variable selon les cas, se faisant vers l'aggravation (25 % des cas), la stabilisation ou l'amélioration progressive (50 %), une amélioration nette ou une rémission (25 %). Le traitement associe les médicaments (surtout les neuroleptiques) et la psychothérapie, c'est-à-dire différentes méthodes thérapeutiques fondées sur la parole et la relation. L'hospitalisation est nécessaire à certains moments, mais le traitement à long terme est le plus souvent ambulatoire.

La maladie peut parfois se faire de manière brutale et bruyante, par une bouffée délirante aiguë ou un acte spectaculaire. Le diagnostic de la maladie, souvent difficile, repose uniquement sur la clinique.

La symptomatologie schizophrénique peut être schématiquement définie à trois différents niveaux d'observation :

D'abord celui de la production et de l'organisation de la pensée, du langage, ou plus généralement des actions ; ensuite celui de l'expérience subjective ou de la conscience de soi, de « l'identité », enfin celui de la relation avec la réalité et surtout avec autrui : l'interaction. [14]

IV.1.2.2. Le trouble délirant

Le trouble délirant, anciennement connu sous le nom de trouble paranoïaque, est une maladie mentale grave - appelée "psychopathie" - dans laquelle une personne ne peut pas distinguer le réel de l'imaginaire. La principale caractéristique de ce trouble est la présence de délires, qui sont des croyances inébranlables en quelque chose de faux. Bien que les délires puissent être un symptôme de troubles plus courants, comme la schizophrénie, le trouble délirant lui-même est plutôt rare. Le trouble délirant se manifeste le plus souvent au milieu ou à la fin de la vie.

Parmi les symptômes de ce trouble la présence de délires non-bizarres est le symptôme le plus évident. D'autres symptômes peuvent apparaître, notamment une humeur irritable, colérique ou dépressive ainsi des hallucinations (voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas vraiment) liées au délire .[15]

IV.1.2.3. Le trouble schizo-affectif ou schizophrénie dysthymique

Le trouble schizo-affectif est caractérisé par une psychose, d'autres symptômes de schizophrénie et des symptômes thymiques notables. Il se distingue de la schizophrénie par la survenue de ≥ 1 épisode de dépression ou de manie dans la vie du sujet.

Cette psychose correspond à des symptômes tels que des délires, des hallucinations, des pensées et un discours désorganisé, ainsi qu'un comportement moteur étrange et inapproprié (y compris la catatonie) qui indiquent une perte de contact avec la réalité. Le trouble schizo-affectif est évoqué lorsque la psychose et des symptômes de l'humeur coexistent. Le diagnostic nécessite la présence de symptômes thymiques (dépression ou manie) $> 50\%$ de l'évolution totale, accompagnés de ≥ 2 symptômes de schizophrénie (délire, hallucinations, discours désorganisé, comportement sévèrement désorganisé ou nerveux, symptômes négatifs).[16]

IV.1.2.4. La schizophrénie résistante

Le concept de schizophrénie résistante peut être traduit selon deux axes de compréhension : d'une part, les symptômes de la schizophrénie persistent chez les patients recevant un traitement médicamenteux dit efficace ; ou d'autre part, l'inefficacité des traitements disponibles dans certaines formes de schizophrénies non clairement étiquetées. [17]

IV.2. Trouble dépressif :

Le trouble dépressif se caractérise par une tristesse suffisamment grave ou persistante pour interférer avec le fonctionnement quotidien et se manifeste généralement par une diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités. La cause exacte est inconnue, mais peut être multifactorielle, y compris la génétique, Le diagnostic est basé sur l'anamnèse. Le traitement comprend généralement des médicaments et/ou une psychothérapie.

Le terme de dépression est souvent utilisé en référence à plusieurs types de troubles dépressifs. Certains sont classés dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) par symptômes spécifiques:

- Trouble dépressif majeur (souvent appelé dépression majeure)
- Trouble dépressif persistant (dysthymie) : les symptômes dépressifs qui persistent ≥ 2 ans sans rémission

- Autre trouble dépressif spécifié ou non

D'autres sont classés par étiologie:

- Trouble dysphorique prémenstruel : le trouble dysphorique prémenstruel comprend des symptômes d'humeur et d'anxiété qui sont clairement liés au cycle menstruel
- Trouble dépressif dû à un autre trouble somatique
- Trouble dépressif induit par une substance/traitement

Les troubles dépressifs peuvent survenir à tout âge, mais se développent généralement au milieu de l'adolescence, au cours de la vingtaine ou de la trentaine. En consultation de médecine générale, près de 30% des patients signalent des symptômes dépressifs, mais < 10% d'entre eux présentent une dépression majeure. [18]

IV.2.1. Dépression psychotique

Les personnes souffrant de dépression psychotique vivent en dehors de la réalité. Ce trouble se caractérise par la présence d'hallucinations. Par exemple, le patient entend un son. Ou ils ont des pensées bizarres, comme si les gens les entendaient. L'humeur du sujet est également variable, car il peut se mettre en colère à tout moment sans raison. [19]

IV.3. Les troubles de la personnalité :

Les troubles de la personnalité désignent des modes prédominant de fonctionnement à l'origine de comportements inadaptés et rigides, au cours desquels l'individu répète les mêmes attitudes et les mêmes conflits. Ces troubles apparaissent à l'adolescence et persistent tout au long de la vie. Ils entraînent une souffrance de l'individu et/ou de l'entourage et une plus grande vulnérabilité dans les relations sociales.

Le DSM-5, définit les troubles de la personnalité par des « comportements ou traits caractéristiques à la fois d'un comportement récent et du comportement au long cours depuis l'âge adulte. L'ensemble de ces comportements, ou de ces traits, est responsable soit d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, soit d'une souffrance subjective ».

Ces manifestations sont à différencier d'épisodes psychopathologiques ainsi, le diagnostic de personnalité ne peut être porté qu'en dehors d'épisodes psychopathologiques ou alors de manière anamnétique. [20]

On distingue trois grandes catégories de troubles de la personnalité :

- Le groupe A comprend des sujets qui se caractérisent par leur comportement étrange ou excentrique. Il comprend les troubles de la personnalité suivants avec leurs traits distinctifs:
 - ✓ Paranoïaque : méfiance et suspicion
 - ✓ Schizoïde : désintérêt envers les autres
 - ✓ Schizotypique : idées et comportement excentriques
- Le groupe B comprend des sujets qui se caractérisent par leur comportement dramatique, émotionnel ou erratique. Il comprend les troubles de la personnalité suivants avec leurs traits distinctifs :
 - ✓ Antisocial : irresponsabilité sociale, mépris pour les autres, fourberie et manipulation à des fins personnelles
 - ✓ Limite : vide intérieur, relations instables et dysrégulation émotionnelle
 - ✓ Histrionique : recherche d'attention et excès émotifs
 - ✓ Narcissique : schéma persistant de grandiosité, de besoin d'admiration et de manque d'empathie
- Le Groupe C, les sujets semblent anxieux ou craintifs. Il comprend les troubles de la personnalité suivants avec leurs traits distinctifs :
 - ✓ Évitant : le sujet évite les contacts interpersonnels car il est sensible au rejet
 - ✓ Dépendant : soumission et nécessité d'être pris en charge
 - ✓ Obsessionnel-compulsif: perfectionnisme, rigidité et obstination.[21]

IV.4. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) se caractérise par des pensées, des pulsions ou des images récurrentes, persistantes, non désirées et intrusives (obsessions) et/ou des comportements répétitifs ou des comportements mentaux que le patient se sent obligé de faire des comportements excessifs, répétitifs, motivés que les sujets sentent qu'ils doivent effectuer pour prévenir ou réduire l'anxiété causée par leurs pensées obsessionnelles ou neutraliser leurs obsessions (compulsions) dans une tentative pour réduire ou éviter l'anxiété induite par le TOC ainsi Les troubles obsessionnels compulsifs sont légèrement plus fréquents chez les femmes que chez les hommes et concernent environ 1 à 2% de la population . Le diagnostic est basé sur l'anamnèse. [22]

IV.5. Les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire se caractérise par des épisodes de manie et de dépression, qui peuvent alterner, bien que les patients aient une prédominance de l'un ou l'autre état ; débutent généralement à l'adolescence et entre 20 et 30 ans .La cause exacte est inconnue, mais peut être liée à la génétique, à des modifications des neurotransmetteurs cérébraux et à des facteurs psychosociaux.

Les troubles bipolaires sont classés comme suit :

- Trouble bipolaire de type I: défini par la présence d'au moins un épisode. L'incidence est à peu près identique chez l'homme et chez la femme.
 - Trouble bipolaire de type II: défini par la présence d'épisodes dépressifs majeurs avec au moins un épisode hypomaniaque mais aucun épisode maniaque à part entière. L'incidence est un peu plus élevée chez les femmes.
 - Trouble bipolaire non spécifié: troubles présentant des caractéristiques bipolaires claires qui ne remplissent pas les critères spécifiques des autres troubles bipolaires.
- [23]

IV.6. Les troubles de comportement

IV.6.1. Chez l'enfant

Les troubles de comportement externalisés se manifestant chez les enfants par de l'agitation, de l'impulsivité et un manque d'obéissance ou de respect ainsi une certaine agressivité, sont le motif d'un grand nombre de consultations dans les services de neuro pédiatrie et de pédopsychiatrie. Avant l'âge de six ans, ça concerne toujours l'agitation, le manque d'obéissance, l'impulsivité ou l'agressivité. Chez les enfants de plus de six ans, les plaintes découlent de difficultés scolaires se traduisant par des résultats insuffisants, un manque de concentration ou encore des comportements inappropriés en classe.

Les origines de ces troubles du comportement externalisés sont multifactorielles on peut citer trois domaines étiologiques.

- Premièrement, les facteurs constitutionnels liés à « l'équipement neurologique » de l'enfant. Dans ce domaine interviennent des facteurs génétiques mais aussi à des séquelles de lésions périnatales (prématurité ou souffrance fœtale) ou à des maladies neurologiques.

- Deuxièmement, les facteurs épigénétiques liés à l'éducation.

La manière plus ou moins calme et posée, ou au contraire, plus ou moins impulsive et agitée dont un enfant va se comporter, provient en partie de son équipement neurologique mais c'est aussi le résultat de la façon dont il a été éduqué.

- Enfin, le comportement de l'enfant est fonction de facteurs environnementaux actuels: l'excitation ou la sérénité d'un enfant dépend du contexte dans lequel il se trouve et des événements qui vont l'influencer à court et à moyen terme.[24]

IV.6.2. Chez la personne âgée :

Les personnes âgées présentent parfois des symptômes d'inadaptation à l'environnement social.

Les manifestations de ces comportements sont assez variées, et sont généralement la conséquence de problèmes très divers. En particulier, ces troubles peuvent venir d'un problème purement somatique, ou des effets de certains médicaments ou des changements d'environnement ainsi une rupture mal vécue avec leur vie active antérieure.

On peut classer les classer selon deux grandes catégories :

- **Troubles positifs du comportement :**

Ces troubles sont propres à l'environnement, aux proches, et à tous ceux qui entrent en contact avec les personnes âgées. En fait, le mot "positif" signifie une perturbation de l'environnement. Les manifestations connues de ces types de troubles sont souvent : agressivité intense, cris, irritabilité, agitation, et même inhibition sexuelle.

- **Troubles négatifs du comportement :**

Ces troubles, beaucoup moins dérangeants pour l'environnement que les troubles dits « positifs », se manifestent au contraire par des signes de retrait de la vie sociale : tristesse, apathie et refus de s'alimenter.

Ces manifestations plutôt bien tolérées par l'environnement n'en demeurent pas moins des modalités anormales, qui traduisent de réels troubles. A ce stade, le maintien à domicile peut encore être envisagé à conditions de prendre certaines mesures. Il n'existe pas de solution miracle à ce type de troubles, tant médicamenteuse que purement psychologiques.

C'est pourquoi, à long terme, ces personnes âgées devront être suivies dans des services ou des maisons de retraite adaptés à ce type de troubles.[25]

IV.7. Troubles anxieux :

Selon le DSM-IV [5], le trouble anxieux généralisé, ou anxiété généralisée, est caractérisé par une anxiété et des soucis excessifs que le sujet n'arrive pas à contrôler. Cette anxiété est accompagnée de symptômes tels que l'agitation, la fatigabilité, les difficultés de concentration, l'irritabilité, la tension musculaire et la perturbation du sommeil. [26]

V. Prise en charge de la schizophrénie

L'amélioration des symptômes, la diminution du risque de rechute et l'amélioration de l'ajustement psychosocial sont des buts majeurs du traitement de la schizophrénie ou de schizo-affectif. Rarement, une seule modalité thérapeutique sera suffisante pour atteindre les buts fixés. Plus souvent des soins cliniques optimaux nécessitent l'intégration des traitements pharmacologique, psychothérapeutique ainsi que le soutien de la communauté.[27]

La prise en charge fait intervenir tous les professionnels de santé acteurs du parcours de soin du patient et le pharmacien d'officine a un rôle crucial à jouer dans le bon déroulement des soins en tant que premier professionnel de recours pour le patient de par sa proximité et son accessibilité. Ses missions sont d'ordre éducatives autant que sécuritaires. Elles sont conduites dans le cadre de la continuité de la prise en charge du patient. [28]

Chapitre 2 : Les antipsychotiques

I. Historique

Elle est partie d'un précurseur synthétisé des 1883 par un Allemand (Bernsthen) la phénothiazine. En 1934 et jusque l'après-guerre, on s'intéressa aux propriétés anti-malariques de ce produit. Les résultats ne furent pas probants, mais par contre, on découvrait ses propriétés antihistaminiques et sédatives et cela a abouti à la mise au point d'un précurseur, encore commercialisé aujourd'hui : la prométhazine (Phenergan™). Pendant ce temps, un chirurgien militaire, Henri Laborit engagé en Indochine, recherchait un moyen de mettre en "hibernation artificielle" les blessés afin de prétraiter le « choc chirurgical ». Ses travaux aboutirent à un échec et Laborit fut muté en métropole (au Val de Grâce). Où il continua néanmoins ses recherches sur l'intérêt de la prométhazine associée aux anesthésiants et à des procédés d'hibernation.

Dans cette optique, Rhône-Poulenc lui procura un nouveau produit synthétisé en 1950 : la chlorpromazine. Laborit et l'anesthésiste Pierre Huguenard (1921-2006) par la suite, réanimateur à Henri Mondor, notent dans un article « l'état de désintéressement psychique » des malades. Suite à cette publication, Delay et Deniker, testèrent cette nouvelle molécule, en abandonnant de façon fortuite les vessies de glace (difficultés de la pharmacie de Sainte Anne à fournir les glaçons en quantité suffisante !) : le produit en question sera commercialisé sous le nom de LARGACTIL, (large action) c'était en 1952.

L'apaisement de schizophrènes délirants permettait –enfin - une communication avec ces patients réputés incurables. Une « libération » façon Pinel retirant les chaînes des aliénés. On reprochera ensuite, de façon malveillante à tous les psychotropes de redevenir « une camisole chimique » Delay et Denicker créent le mot « neuroleptique (du grec « qui saisit le nerf ») en 1957. La révolution pharmacologique de ces années-là allait substituer aux chocs électriques et autres chocs insuliniques une véritable chimiothérapie psychotrope et orienter la recherche vers la neuro-psycho-pharmacologie, qui, elle allait se servir des procédés physiques nouveaux, comme le scanner, l'IRM et la médecine nucléaire De ces balbutiements, retenons déjà l'action assez large, sédative en particulier et l'action sur les centres thermiques de la chlorpromazine. Quant à Laborit, il continua ses travaux jusqu'à sa

mort en 1995 à l'Hôpital Boucicaut de Paris, dans le laboratoire d'eutonologie, autofiancé par les redevances de ses brevets.[29]

II. Définition

II.1. Définition d'ensemble des psychotropes

«Les psychotropes sont des médicaments qui ont la propriété de modifier l'activité mentale, soit par leurs propriétés sédatives (du latin sedare, soigner, apaiser) soit par leurs propriétés stimulantes. [29]

Un aspect « ponctuel » est défini, venant du fait que l'effet neurologique ne dure que le temps du traitement et disparaissait à l'arrêt. Aujourd'hui, ce terme de neuroleptique est de moins en moins utilisé car les nouvelles molécules présentent moins d'effets neurologiques indésirables.

Le terme d'antipsychotique est apparu au début des années 1960 et son utilisation courante fut controversée principalement du fait que le traitement semblait symptomatologique plutôt qu'étiologique. L'atypicité est conférée aux molécules dont les effets secondaires notamment les effets extrapyramidaux (type hypertonie, tremblements) sont moindres par rapport aux premières molécules antipsychotiques utilisées (les antipsychotiques typiques ou de première génération).[30]

III. Classification :

III.1. Selon l'apparition

III.1.1. NL de première génération (NLPG)

➤ Phénothiazines

- Chlorpromazine LARGACTIL
- lévomépromazine NOZINAN
- Cyamémazine TERCIAN
- fluphénazine MODITEN, MODECATE
- pipotiazine PIPORTIL
- périciazine NEULEPTIL
- flupenxitol FLUANXOL

- loxapine LOXAPAC
- **Butyrophenones**
- Halopéridol HALDOL
- pipampérone DIPIPERON
- pimozide ORAP

- **Benzamides substitués**
- sulpiride DOGMATIL
- sultopride Sultopride PANPHARMA
- amisulpride SOLIAN
- tiapride TIAPRIDAL

III.1.2. NL de seconde génération (NLSG)

- **Dibenzodiazépines**
- clozapine LEPONEX
- olanzapine ZYPREXA
- Quetiapine SEROQUEL
- **Quinolinone**
- aripiprazole ABILIFY
- Benzisoxazole
- risperidone RISPERDAL

III.1.3. Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)

Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) sont, comme leur nom l'indique, des médicaments qui s'administrent tous par voie intramusculaire, à raison d'une injection toutes les deux à trois ou plus, semaines selon la spécialité avec une exception (le clopixon ASP™ d'une durée seulement de 3 jours).

Ils permettent un traitement dans des structures légères d'hospitalisation mais ne sont utilisables que chez des malades stabilisés.

Lors de la première injection, (technique générale des relais) on procède à une administration simultanée d'un NL « classique » à demi-vie courte et du NAP. Le NL à demi-vie courte doit être poursuivi jusqu'à ce que le NAP commence à agir.[29]

IV. Les antipsychotiques conventionnels

IV.1. Définition

La définition classique des neuroleptiques est celle donnée par Delay et Deniker en 1957. Ils proposèrent le terme de « neuroleptique » pour qualifier la chlorpromazine.

Les neuroleptiques (du grec neuron, nerf et leptos, qui affaiblit) de Delay et Deniker remplissent cinq critères :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous-corticale dominante.[30]

IV.2. Classification

IV.2.1. Classification par effet chimique

La classification par effet chimique repose sur l'apparition de certains effets indésirables communs à plusieurs molécules antipsychotiques. Pour un bon maniement des neuroleptiques, la classification par effet thérapeutique est plus utile.

La pertinence de la distinction selon ce second critère est liée au fait que les médicaments appartenants à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En fait, les effets cliniques d'un antipsychotique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs.

La classification par effet chimique répertorie les antipsychotiques comme suit :

- Les phénothiazines : chlorpromazine, levomépromazine, fluphénazine
- Les butyrophénones : halopéridol
- Les thioxanthènes : flupenthixol, clopenthixol
- Les benzamides : sulpiride, amisulpride, tiapride

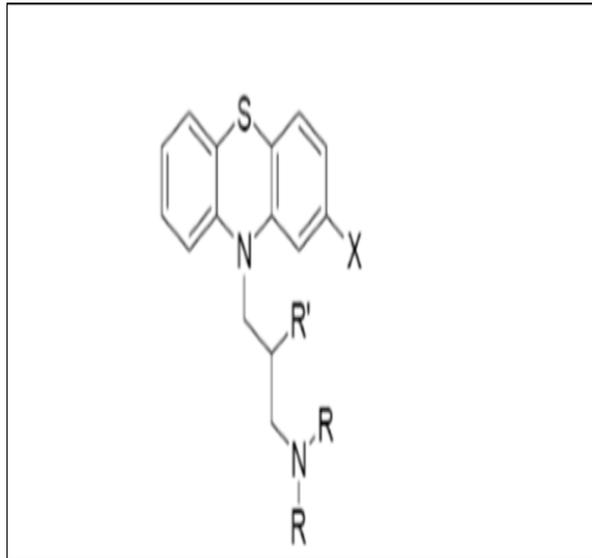


Figure 1 : Structure générale d'une phénothiazine.

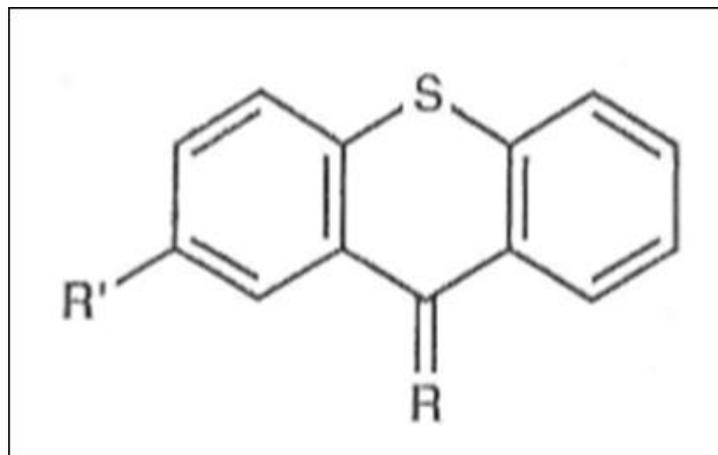


Figure 2 : structure générale d'une thioxanthène

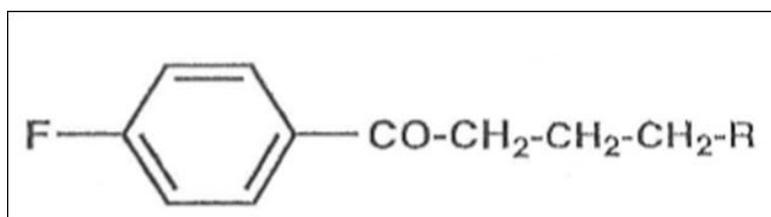


Figure 3 : structure générale d'une butyrophénone

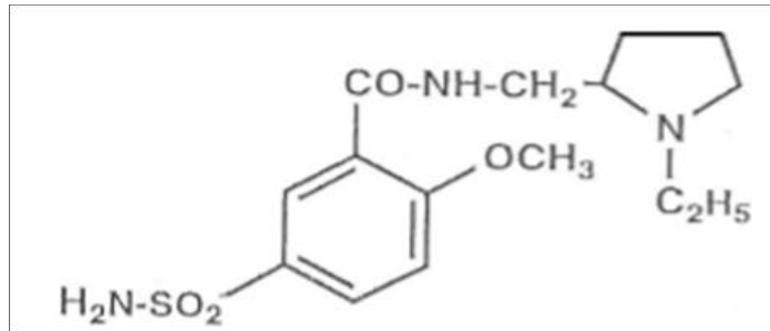


Figure 4 : Structure générale du sulpiride (Dogmatil®).

IV.2.2. Classification par effet thérapeutique

Ce type de classification est utilisé depuis 1963. Il contient les antipsychotiques ayant une action :

- Sédatif : la lévomépromazine et la cyamémazine sont également considérées comme étant des molécules monopolaires puisqu'elles ont également un effet adrénolytique.
- Incisive : l'halopéridol agit sur les symptômes délirants et/ou hallucinatoires.
- Désinhibitrice : l'amisulpride est également considéré comme une molécule dite bipolaire puisqu'à de fortes doses, elle présente une action incisive.

L'effet sédatif se manifeste dès le début du traitement, les autres effets se développent plus lentement. Ces trois effets ne se manifestent pas avec la même intensité selon les principes actifs et ils varient également selon la posologie utilisée. Le choix d'un principe actif et sa posologie doivent donc se faire en fonction de la symptomatologie prédominante chez le patient.

- Renforcement de toutes les influences hypnotiques et modification de la qualité du sommeil
- Effet antiémétique : efficacité sur les vomissements induits par l'irradiation, les opiacés ou par certains anticancéreux mais pas sur le mal des transports. Ce mécanisme est attribué à l'inhibition des récepteurs D2 mais aussi au blocage des récepteurs 5-HT3
- Dépression du fonctionnement des centres thermorégulateurs
- Dépression des centres modérateurs de l'appétit avec tendance boulimique
- Action épileptogène. [30]

IV.3. Mécanisme d'action

Même si les affinités sur les différents récepteurs sont plutôt bien maîtrisées, les mécanismes d'action des antipsychotiques sont encore mal connus. La voie la plus connue est la voie dopaminergique, que l'antipsychotique agit en bloquant le recaptage de la dopamine, ce qui augmente sa concentration dans la synapse. [30]

IV.3.1. Rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née à partir de deux observations cliniques : d'une part, la découverte empirique de l'efficacité de la chlorpromazine, suivie en 1963 par les travaux de Carlsson et Lindqvist puis une douzaine d'années plus tard par ceux de Seeman, qui ont mis en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine et, surtout, l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique et l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D2 ; d'autre part, l'observation, dès 1958, par Connell d'états délirants aigus après administration d'amphétamine (qui accroît la libération de dopamine et également de noradrénaline). [31] (Tableau 1) (Figure 5)

IV.3.2. Point important

Les symptômes extrapyramidaux apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux dépasse 80 %. Les antipsychotiques de seconde génération se lient également aux récepteurs 5-HT_{2A}, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les antipsychotiques, d'où une diminution de la prévalence des symptômes extrapyramidaux. [31]

IV.3.3. Effets biochimiques des antipsychotiques

Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les antipsychotiques actuels, qu'ils soient de première ou de deuxième génération [9]. À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables. Chaque antipsychotique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux. Certains récepteurs, qui pourraient être la cible d'antipsychotiques n'ayant pas d'action D2 (il s'agit en particulier des récepteurs NMDA [N-méthyl-D-aspartate] et alpha-7 nicotiniques).

IV.3.4. Système dopaminergique

La dopamine interagit avec les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles :

- Celle des D1 (comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5), qui sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et qui aboutissent à la production d'AMP (acide adénosine-mon phosphorique) cyclique,
- Celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et qui diminuent la production d'AMP cyclique.

Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau.

IV.3.5. Système sérotoninergique

Cet effet antagoniste des récepteurs 5-HT₂ à la sérotonine est particulièrement important avec les antipsychotiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale. Meltzer a proposé dès 1989 que le rapport entre le taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ et celui des récepteurs D₂ soit utilisé pour classer un antipsychotique dans la première ou la seconde génération. Les antipsychotiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} et un fort taux d'occupation des récepteurs D₂, [31] alors que les antipsychotiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} supérieur au taux d'occupation des D₂. Cet effet sur les récepteurs 5-HT_{2A} augmenterait en particulier la tolérance neurologique des antipsychotiques au niveau nigrostriatal. [31]

IV.3.6. Système cholinergique nicotinique

L'incidence du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie est très élevée : elle atteint en effet 80 à 90 % .[32] Il avait été envisagé que les patients fumaient par ennui, mais des études ont démontré une diminution du sous-score négatif de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et une diminution des effets indésirables extrapyramidaux chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs .[33] [34]

IV.3.7. Système glutamatergique et récepteurs de type NMDA

L'induction par la kétamine (un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA) d'une dissociation et de troubles déficitaires des patients schizophrènes est à l'origine de l'hypothèse « glutamatergique » de la schizophrénie. [35] L'observation d'une réduction d'environ 10 % de l'épaisseur du cortex chez les patients atteints de schizophrénie serait due non pas à une diminution du nombre de neurones, mais à une diminution des épines dendritiques des cellules pyramidales du cortex préfrontal. [36] Ces neurones pyramidaux utilisent le glutamate comme principal neurotransmetteur excitateur et seraient contrôlés par des interneurons Gabaergiques dits en « chandelier » qui reçoivent directement une innervation des axones dopaminergiques. [37] Le récepteur hétéromérique NMD nécessite pour son activation la présence de deux ligands : le glutamate et la glycine ou la D-sérine. [38]

IV.4. Pharmacocinétique

La résorption gastro-intestinale des antipsychotiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les antipsychotiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité d'antipsychotique disponible.

Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie. [39]

IV.4.1. Biodisponibilité

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration. Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes, car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé. [40]

Administrés sous forme intramusculaire, les antipsychotiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après une heure). [31]

IV.4.2.Métabolisme

La plupart des antipsychotiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450.

Les iso enzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques et dans certaines interactions médicamenteuses. [41]

IV.5. Contre-indications et usages difficiles

- Troubles hépatiques
- Troubles rénaux
- Troubles cardiovasculaires
- Maladie de Parkinson
- Épilepsie
- Dépression
- Hypertrophie prostatique
- Glaucome (y compris antécédents familiaux)
- Veiller aux hypotensions orthostatiques chez les personnes âgées
- Veiller aux hyper-et hypothermie saisonnière (surtout personnes âgées). [42]

IV.6. Les effets indésirables les plus invalidants :

IV.6.1.Les syndromes extrapyramidaux (moteurs)

- Surtout observés avec les phénothiazines, les butyrophénones et les préparations ‘dépôts’
- Facilement identifiés, mais difficile à prédire (variables selon le composé, selon la posologie, selon le patient)
- Symptômes : –Symptômes parkinsoniens (chez le patient âgé) : bradykinésie, tremblements –Dystonies (chez le patient jeune) : (mouvements anormaux de la face et du corps) –Dyskinésies tardives (très fréquentes, après traitements prolongés, chez la personne âgée)
- Les symptômes parkinsoniens disparaissent lors de l’arrêt du traitement ou avec un anti-muscarinique.
- Les dyskinésies tardives ne disparaissent pas toujours lors de l’arrêt du traitement et sont parfois irréversibles.

IV.6.2. Syndrome neuroleptique malin

- Complication précoce (24-72 h) lors de l'administration de doses élevées
- Surtout avec butyrophénone (halopéridol) ou phénothiazines
- Symptômes : –akinésie–rigidité musculaire + contractures–hyperthermie (parfois dramatique, >40-42°C) –troubles végétatifs (sueurs, dysrégulation de la pression artérielle) –perte de conscience (et à l'extrême, décès)
- Signes prémonitoires : tachycardie, transpiration, hypotension

IV.6.3. Traitement :

- Interruption du traitement ! (Danger des préparations 'dépôts')
- dopaminergique ! : L-DOPA
- symptomatiques (refroidissement, réhydratation,).[42]

V. Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques démontrent des profils pharmacologiques différents de ceux des antipsychotiques typiques.[43] [44]

Ces médicaments sont associés à une diminution des réactions extrapyramidales et à la non (ou faible) élévation de la prolactine [45]. Le caractère atypique d'un antipsychotique est aussi relié à la dose et donc, en partie, relié aux habitudes du prescripteur. [46]

La clozapine est le prototype des antipsychotiques atypiques. La rispéridone, l'olanzapine ainsi que la quétiapine sont approuvés pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés.[45]

Neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques):

- Dibenzodiazépines (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine)
- Benzisoxazoles (Rispéridone et Sertindole)
- Quinolines (Aripiprazole)

V.1. Définition :

Antagonistes à la fois sérotoninergiques et dopaminergiques (bonne tolérance et leur efficacité sur les symptômes négatifs et aussi positifs de la Schizophrénie).

5 critères cliniques permettent de les définir :

1. Faible incidence d'effets extrapyramidaux
2. Faible incidence d'effets endocriniens
3. Bonne tolérance hématologique
4. Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie
5. Intérêt clinique dans les formes dites résistantes de la schizophrénie.

V.2. Classification

- Les dibenzodiazépines : Possèdent une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. Trois substances commercialisées: Clozapine (Leponex®), Olanzapine (Zyprexa®), Quétiapine (Séroquel®).
- Les benzisoxazoles : Elles possèdent une structure bicyclique. Elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au Dropéridol. Deux substances commercialisées : Risperidone (Risperdal®) et Sertindole (Serdolect®).
- Les quinolinones : Un médicament appartenant à la classe des Quinolinones (l'Aripiprazole), proche de celle des Diphénylbutylpipérazines, vient d'être commercialisé. Certains le considèrent comme un neuroleptique de troisième génération, contrairement aux autres neuroleptiques l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2.

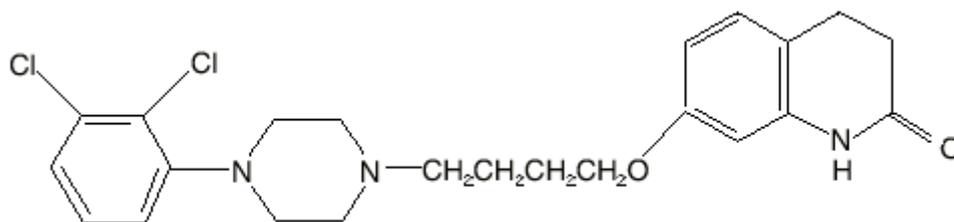


Figure 5 : Structure de l'aripiprazole

- La Ziprasidone est une benzothiazolylpipérazine (structure bicyclique) ; elle n'est apparentée à aucune structure chimique neuroleptique connue. [28]

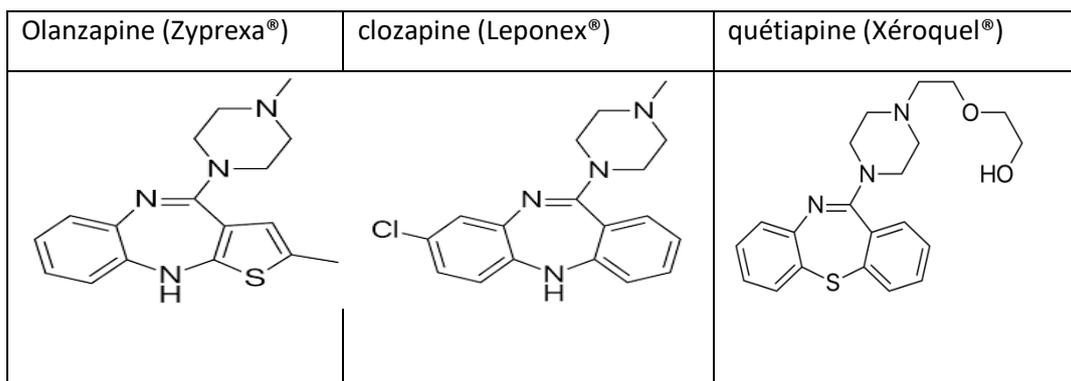


Figure 6 : structures chimiques des dibenzodiazépines (Olanzapine, clozapine, quétiapine).

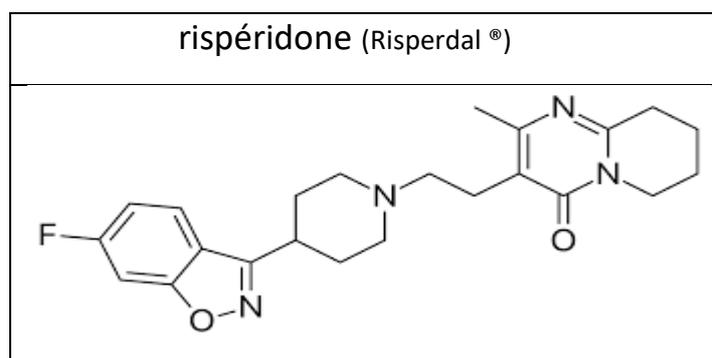


Figure 7: Structure chimique des benzoxazoles (rispéridone)

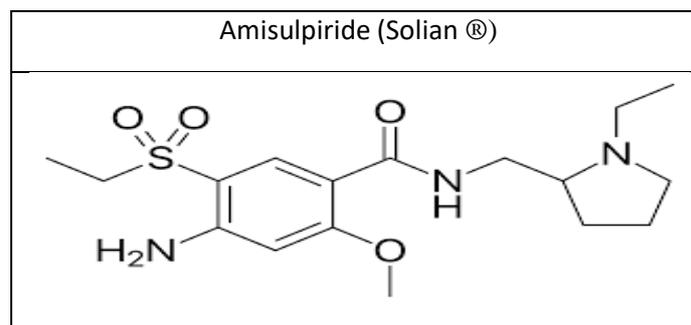


Figure 8 : Structure chimique des benzamides

V.3. Le mécanisme d'action

Contrairement aux antipsychotiques typiques, il y aurait une implication importante des composantes sérotoninergiques avec les antipsychotiques atypiques [47]. Leur affinité est d'ailleurs plus élevée pour les récepteurs sérotoninergiques que pour les récepteurs dopaminergiques.

Le ratio d'affinité {sérotonine (5HT₂) / dopamine (D₂)} serait un bon indicateur de l'atypicité des antipsychotiques. [48]

Les antipsychotiques typiques conventionnels présentent un ratio d'affinité faible 5HT-2 / forte D₂, l'olanzapine et la rispéridone ont un ratio d'affinité forte 5HT-2 / forte D₂, la clozapine présente un ratio d'affinité forte 5HT-2 / faible D₂ et la quétiapine un ratio d'affinité faible 5HT-2 / faible D₂. En plus de leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, la quétiapine et la clozapine se lient aux récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques ainsi qu'aux récepteurs histaminiques [49]. La clozapine possède des propriétés anticholinergiques assez fortes contrairement à la quétiapine. La rispéridone et l'olanzapine se lient aussi aux récepteurs histaminiques mais de façon plus marquée pour la rispéridone. [48] C'est cette combinaison d'affinités pour les différents récepteurs qui confère au médicament ses propriétés antipsychotiques et son profil d'effets indésirables.[1]

V.4. Les effets indésirables et contre-indications

Les antipsychotiques atypiques présentent un profil avantageux par rapport aux antipsychotiques typiques quant à l'efficacité et à la tolérabilité [15]. Ils peuvent tout de même occasionner plusieurs effets indésirables à différents degrés : de la sédation, des effets cardiovasculaires, des effets anticholinergiques, des dysfonctions sexuelles, des effets hépatiques, une diminution du seuil de convulsion (surtout la clozapine), et une agranulocytose (clozapine seulement). Ils peuvent aussi occasionner des réactions extra-pyramidales dépendantes de la dose utilisée mais sont associés à un risque plus faible que les antipsychotiques typiques.[50] [51]. La clozapine et la rispéridone (aux doses de 2 à 6 mg par jour) semblent avoir un potentiel faible de ce type de réaction. [52] On note également un faible potentiel pour l'olanzapine. [53] [54] ainsi que pour la quétiapine. [55] [56] Ce faible potentiel serait le résultat d'une affinité sélective pour les récepteurs D₂ des régions méso limbiques du cerveau impliquées dans le contrôle des psychoses plutôt que pour ceux des régions nigro-striées qui seraient impliquées dans l'apparition des réactions extrapyramidales.[57]

L'utilisation de la clozapine nécessite un suivi sanguin régulier afin de déceler une agranulocytose ou d'en prévenir le risque. Il est rapporté que 0,8 % des patients traités pendant quatre semaines ou plus développent une agranulocytose. Le taux de mortalité global relié à cet effet indésirable est de 1/10 000 malgré une surveillance appropriée. Un monitoring sanguin est nécessaire à chaque semaine pendant les six premières semaines de traitement et aux deux semaines par la suite.

La clozapine et l'olanzapine semblent être les deux antipsychotiques atypiques en causant le plus. Les mécanismes pharmacologiques associés au gain de poids sont le blocage des récepteurs centraux H_1 et 5HT. Quelques études suggèrent que ce gain de poids puisse être relié à un risque plus élevé de développer un diabète de type I.

Par ailleurs, le gain de poids est aussi relié à l'apparition de problèmes de dyslipidémies. Les résultats d'études récentes confirment que les utilisateurs d'olanzapine seraient plus à risque de développer un diabète ou des dyslipidémies que les utilisateurs de rispéridone. Toujours en comparaison avec la rispéridone, l'olanzapine a récemment été associé à une augmentation supérieure de l'hémoglobine glycosylée, du cholestérol total ainsi que des triglycérides. [1] (TABLEAU 2).

V.5. Intérêt des neuroleptiques atypiques :

- Traitement des symptômes positifs
- Traitement des symptômes négatifs (avec souvent amélioration de l'humeur)
- Peu d'effets extrapyramidaux
- Améliorent les symptômes cognitifs (! Personnes âgées, démences)

Mais certains effets indésirables persistent (ou sont même très sévères). Grande variation d'un composé à l'autre, en rapport avec leur activité sur la multitude de cibles :

- Sédation
- Troubles endocriniens
- Crises épileptiques
- Prise de poids
- Troubles sanguins [42]

VI. Les formes injectables retards

VI.1. L'observance médicamenteuse

L'un des enjeux pour tout professionnel de santé impliqué dans le traitement de la schizophrénie est d'obtenir une bonne observance médicamenteuse. [28]

Les conséquences d'une mauvaise adhésion au traitement antipsychotique chez le patient atteint de schizophrénie peuvent aller d'un plus mauvais contrôle des symptômes telles que la perte de l'autonomie, de l'insertion professionnelle ou scolaire à un arrêt complet des soins voire la rechute. [58]

On estime que le manque d'observance au traitement est de 40 à 60% chez les patients bénéficiant de traitements antipsychotiques par voie orale. [59]

La mauvaise adhérence peut être particulièrement marquée et fréquente les premiers temps de traitement avec 20% de non observance médicamenteuse la première année. [60] L'implication en phase initiale est majeure, car c'est à cette période que la dégradation fonctionnelle est maximale et qu'il faut éviter le passage à la chronicité. [61] Il faut étudier avec le patient sa vision du médicament et de son observance. C'est pourquoi toutes les études convergent pour démontrer l'importance de poursuivre le traitement médicamenteux et ainsi d'éviter les rechutes ou l'installation trop rapide dans la maladie et ses conséquences dans les deux ans qui suivent un premier épisode psychotique. [62] [63]

VI.2. Les neuroleptiques à action prolongée NAP

Après la découverte de la chlorpromazine, les neuroleptiques ont permis de faire sortir les patients des hôpitaux psychiatriques. Toutefois, Un obstacle majeur au succès des soins extra-hospitaliers semblait être la réticence des patients à prendre quotidiennement leur traitement après leur sortie de l'hôpital, notamment à cause des symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. [64]

Le premier NAP, l'énanthate de fluphénazine, fut introduit en 1966. Ces formes ont été développées grâce à l'association à une autre substance afin de produire des composés qui se dissolvent progressivement après l'injection. Chimiquement, tous les NAP, contrairement aux APAP, sont des esters associant un neuroleptique avec un acide gras à longue chaîne, comme le 60 décanoate (chaîne de 10 atomes de carbones, C10), l'énanthate (C8), le palmitate (C16). Les NAP sont des prodrogues liposolubles conditionnés dans une formulation huileuse. La

molécule active est libérée progressivement après l'injection intramusculaire. Une instauration préalable de 15 jours de traitement per os est d'abord recommandée pour évaluer de la sensibilité à la molécule. La fréquence des injections varie selon les principes actifs entre 2 et 4 semaines. Concernant l'injection : elle doit être en intramusculaire (IM) profonde, réalisée par l'infirmière avec changement de site d'injection à chaque fois afin de limiter les réactions indésirables. Celle-ci se réalise dans le muscle glutéal mais peut aussi avoir lieu dans le deltoïde pour respecter la pudeur.

D'un point de vue pharmacologique, la corrélation entre la dose administrée et le taux sanguin de produit obtenu est significativement plus importante avec les NAP qu'avec un neuroleptique donné per os. L'un des premiers intérêts des NAP est donc une réduction de la posologie globale délivrée. Néanmoins, le majeur problème avec ces principes actifs reste encore le syndrome extra pyramidal ainsi que le peu de contrôle sur les symptômes négatifs et la cognition des patients. Tout ceci explique peu à peu le recours à ces produits en deuxième intention en cas d'échec aux médicaments injectables retard plus récents appelés APAP. [28](Tableau 3).

VI.3. Les antipsychotiques d'action prolongée (APAP)

Dans les années 2000. Formulés à partir des antipsychotiques atypiques de deuxième génération, ceux-ci entraînent par définition moins d'effets extrapyramidaux et de dyskinésies tardives.[64] Avec les APAP, le produit actif n'est pas estérifié avec un acide gras et l'ensemble n'est pas dissous dans une base huileuse. La rispéridone est encapsulée dans des microsphères et les trois autres APAP (palipéridone, olanzapine, aripiprazole) sont des sels ou des particules microcristallines en suspension aqueuse. Les APAP diffèrent entre eux par l'intervalle entre les injections, la nécessité d'une supplémentation orale ou non en début de traitement, et par l'utilité ou non d'une dose de charge lors de l'initiation du traitement afin d'arriver plus vite à un état d'équilibre. Pour tous, une évaluation mensuelle de leur efficacité et de leurs effets secondaires par le psychiatre ou les membres de l'équipe soignante est recommandée.[28]

VI.4. Risperidone injectable retard

Premier des APAP. Le produit actif est libéré à partir de microsphères biodégradables contenues dans une suspension aqueuse et d'un copolymère biodégradable. Il requiert un délai de 2 à 3 semaines avant qu'une dose thérapeutique de produit soit libérée après une première

injection. Cette formulation nécessite donc une supplémentation orale de 3 semaines à un mois et demi au moment du démarrage et les injections sont bimensuelles. On estime qu'il faut environ trois injections pour obtenir un taux sanguin constant et efficace. [65] [66] [64]

VI.5. Palipéridone injectable 1 mois

Le palmitate de palipéridone est le premier APAP développé à injection mensuelle. Contrairement à son prédécesseur celui-ci ne se conserve pas au réfrigérateur et une supplémentation avec la palipéridone ou rispéridone orale n'est pas nécessaire après l'injection cependant elle est souvent retrouvée la première semaine en pratique. Les effets indésirables avec cette forme injectable sont dans l'ensemble similaires à ceux constatés avec la voie orale. [28]

VI.6. Palmitate de palipéridone injectable retard 3 mois

Le palmitate de palipéridone, administré tous les trois mois, traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes cliniquement stables et anciennement traités par des injections mensuelles de palipéridone. Les injections mensuelles doivent avoir été conduites pendant au moins 4 mois auparavant. Cette formulation est un métabolite actif de la rispéridone et c'est le premier à présenter un délai de 3 mois entre deux injections. Aucune différence concernant l'apparition ou la réduction d'effets indésirables par rapport aux formes précédentes n'est constatée. [28]

VI.7. Olanzapine palmoate injectable retard

Pour cette formulation, aucune supplémentation par voie orale n'est nécessaire à l'initiation. La solution injectable est composée de sels d'olanzapine et d'acide pamoïque. L'injection est réalisée uniquement par voie intramusculaire profonde, dans le muscle glutéal, toutes les 2 à 4 semaines selon la dose administrée. Les effets indésirables de cette forme injectable sont strictement les mêmes qu'avec la forme per os. [67]

VI.8. Aripiprazole injectable retard

Il s'agit d'un médicament lyophilisé commercialisé aux dosages 300 et 400 mg. Il est observé par rapport à la forme orale une augmentation des troubles sexuels avec notamment des problèmes d'impuissance, ainsi qu'une augmentation des troubles métaboliques.

- Pour chacune des formes injectables, l'incidence des effets indésirables propres aux ASG tels que le syndrome extrapyramidal, les troubles métaboliques et autres effets neurologiques reste toujours d'apparition fréquente.[28]

D'un point de vue pharmacologique certain des formes galéniques à libération prolongée est de supprimer le pic plasmatique pour le remplacer par un plateau maintenant le plus longtemps possible les concentrations sériques dans la fourchette thérapeutique. L'absence du métabolisme de premier passage hépatique permet une meilleure relation entre la dose injectée et le taux sanguin du médicament retrouvé après quelques jours, et moins d'écarts entre les taux sériques, *ce qui réduit les risques de sous ou surdosage*. Par ailleurs il a été montré que la perte de substance cérébrale dans la schizophrénie ; le volume cérébral total et surtout frontal ainsi que l'ensemble de la substance grise serait directement proportionnel au nombre de rechutes (toxicité glutamatergique ou un stress oxydatif sous-tendu par les systèmes dopaminergiques) mais serait également provoquée par des doses élevées de traitement antipsychotique .C'est pourquoi le prescripteur doit s'efforcer de maintenir un traitement régulier (pour prévenir les rechutes) avec des doses efficaces pour contrôler les symptômes les plus faibles possibles. C'est en cela que ces formes injectables à action prolongée peuvent être utiles car leur faible dosage permet de réduire la fréquence des effets indésirables et la perte tissulaire dues à l'utilisation des antipsychotiques à long terme. D'autres rapports concluent à une amélioration de l'observance et donc une réduction des taux d'hospitalisation ou de rechutes grâce aux APAP et c'est ce qui en fait le premier motif de prescription.[28]

Les modifications posologies peuvent prendre un temps important et il est impossible de fractionner et d'ajuster les doses. La peur de ne pas pouvoir interrompre le traitement en cas de survenue d'effets secondaires invalidants ou de syndrome malin freine certains prescripteurs car il est alors beaucoup plus difficile d'agir étant donné la diffusion du produit sur des semaines.

Toute rechute provenant sous NAP ou APAP devra faire l'objet d'un traitement par voie orale transitoirement (**Tableau 4**).

VII. Palmitate de Paliperidone

VII.1. Palmitate de palipéridone injectable retard

La rispéridone injectable à action prolongée (RLAI) a été le premier antipsychotique de deuxième génération disponible sous forme d'injection à action prolongée.

La palipéridone (9-hydroxyrispéridone) est le métabolite actif de la rispéridone.

La palipéridone (PLAI) a été développée sous la forme d'une suspension de nano cristaux de palmitate de palipéridone dans une formulation aqueuse (Invega Sustenna®, Xeplion®), administrée mensuellement par injection intramusculaire (deltoïde ou fessier).

Les doses de PLAI peuvent être exprimées soit en milligrammes équivalents (mg eq) de Palmitate de palipéridone ou en milligrammes de la fraction active de la palipéridone.

PLAI s'est révélé efficace pour contrôler les symptômes aigus de la schizophrénie ainsi que pour retarder le moment de la rechute. PLAI représente l'ester palmitate de la palipéridone (prodrogue) humide broyé en une nano suspension aqueuse qui sert de formulation LAI pour l'administration parentérale. Les nano cristaux sont environ dix fois plus petits que les particules présentes dans une poudre de médicament standard.

Cette technologie permet d'augmenter la solubilité, l'absorption et la biodisponibilité du médicament. Pour le PLAI, ce profil de libération prolongée permet un bénéfice thérapeutique sur un intervalle d'injection intramusculaire (IM.) de 4 semaines. [68]

VII.1.1. Pharmacocinétique :

La palipéridone (\pm) -3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol3-yl) -1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-9-hydroxy-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one, est le principal métabolite actif de la rispéridone. Produit par hydroxylation alicyclique en position 9 de la tétrahydro-4H-pyrido[1,2-a] -pyrimidin-4-one. [69]

La palipéridone est un mélange racémique d'énantiomères de (+)-paliperidone (R078543) et de (-)-paliperidone (R078544) [70]

La palipéridone se lie principalement aux récepteurs α_1 glycoprotéine et à l'albumine. La liaison du racémate aux protéines plasmatiques est de 74 %, et la liaison de la (+)-paliperidone aux protéines plasmatiques est plus importante par rapport à la (-)-paliperidone

Le volume apparent de distribution est de 391 L. La palipéridone subit un métabolisme hépatique minimal, avec quatre voies métaboliques majeures impliquées dans son élimination rénale chez l'homme. Chacune représentant jusqu'à 6,5 % de la quantité totale de palipéridone. En outre, il n'est pas un inducteur des systèmes microsomaux hépatiques, ce qui réduit globalement le risque d'interactions médicamenteuses. Après injection IM, le PLAI se dissout lentement en raison de sa faible solubilité aqueuse, mais il est ensuite rapidement hydrolysé en palipéridone avant d'être absorbé par voie systémique. [68] (**figure35**)

Une seule injection IM (25-150 mg éq) entraîne une augmentation progressive de la concentration plasmatique qui atteint un maximum dans un Tmax médian de 13 jours .[71]

La libération du médicament commence dès le premier jour et se poursuit jusqu'à 126 jours.

De plus, l'injection dans le muscle deltoïde par rapport au muscle fessier donne lieu à une Cmax qui est plus élevée que celle de l'autre muscle. Le Tmax et l'exposition cumulée après quatre injections (100 mg eq) ne diffèrent pas selon le site d'administration. [72]

VII.1.2. Pharmacodynamie

On pense que les effets thérapeutiques de la palipéridone, comme ceux de la rispéridone, sont principalement médiés par son profil d'antagonisme au niveau du récepteur D2 et 5-HT2A. La palipéridone présente une affinité plus élevée pour les récepteurs 5-HT2A que pour les récepteurs D2 avec une affinité environ 15 fois plus grande pour les récepteurs 5-HT2A par rapport à la clozapine et 120 fois par rapport à l'halopéridol.[71]

L'affinité de ce médicament pour les sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C et 5-HT1D) est au moins 100 fois inférieure à son affinité pour les récepteurs 5-HT2A. [68]

VII.1.3. Administration

Le PLAI est fourni dans des kits d'administration composés de seringues préremplies à usage unique disponible en 25 mg eq/0,5 ml (Europe), 50 mg eq/0,5 ml, 75 mg eq/0,75 ml, 100 mg eq/1 ml et 150 mg eq/1,5 ml.[73]

Les excipients comprennent le polysorbate 20, le polyéthylène glycol 4000, l'acide citrique monohydraté, l'hydrogénophosphate disodique anhydre, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydroxyde de sodium (pour le pH) et eau pour injection. .Les kits

contiennent également une aiguille de 1,5 pouce, de calibre 22 ($38,1 \times 0,72$ mm) et une aiguille de 1 pouce, de calibre 23 ($25,4 \times 0,64$ mm) pour l'administration en fonction du poids corporel et du site d'injection, il n'est pas nécessaire de réfrigérer ou de reconstituer le produit avant de l'administrer, comme c'est le cas pour la RLAI. Cependant, il est recommandé d'agiter vigoureusement la seringue pré remplie pendant au moins deux minutes et immédiatement avant l'administration pendant au moins 10 secondes afin d'obtenir une suspension homogène avant de choisir et de fixer l'aiguille appropriée.[68]

VII.1.4. Recommandations générales sur la posologie

PLAI est recommandé pour un usage IM. Uniquement, administré lentement par une injection profonde unique dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier (uniquement dans le deltoïde pour les deux premières doses de charge).

La dose initiale de PLAI est de 150 mg eq administrée le premier jour de traitement, suivie de 100 mg eq le huitième jour. Au jour 8 (± 2 jours). Les deux injections sont administrées dans le muscle deltoïde.

L'association des deux doses de charge au site d'administration permet d'atteindre des concentrations thérapeutiques rapidement et sans couverture antipsychotique orale.

Par la suite, les doses d'entretien peuvent varier de 25 à 150 mg eq toutes les 4 semaines ± 7 jours. Lors du passage d'un autre antipsychotique oral, PLAI peut être initié le jour suivant l'arrêt du traitement antipsychotique oral précédent.

Chez les patients passant d'un autre IAL (y compris le RLAI), le PLAI doit être initié à l'heure de ce qui aurait été la prochaine injection prévue du précédent traitement. L'injection suivante prévue de l'IAL précédent et continuer mensuellement par la suite. Le PLAI n'est pas destiné à un contrôle aigu, mais le dosage d'initiation permet néanmoins d'obtenir un potentiel de l'apparition précoce d'une réponse sans couverture antipsychotique supplémentaire, ce qui est un avantage dans les établissements de soins aigus. [68]

VII.1.4.1. Populations particulières

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq$ clairance de la créatinine ≤ 80 ml/min), il est recommandé d'adapter le schéma d'initiation de PLAI soit ajusté à 100 mg eq au jour 1 et 75 mg eq au jour 8 avec une dose d'entretien mensuelle de 50 mg eq.

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (<50 ml/min). [74] [71] [73]

VII.1.5. Données de sécurité précliniques, contre-indications, effets indésirables

Une irritation locale avec PLAII a été observée au niveau des sites d'injection dans les études animales. [73]

Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal ont été comparables à ceux de la palipéridone orale, avec des effets pharmacologiques tels que la sédation et les effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et les organes génitaux. Cependant, avec le PLAII à des doses de 160 mg/kg/jour chez les rats, aucune embryotoxicité ou malformation n'a été observée. Aucune génotoxicité n'a été observée. Une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes des glandes mammaires a été observée chez les rats femelles à des doses de 10, 30 et 60 mg/kg/mois. ainsi que des adénomes et des carcinomes de la glande mammaire chez les rats mâles aux doses de 30 et 60 mg/kg.

PLAII est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit.

Pour les patients qui n'ont pas été exposés à la palipéridone orale ou à la rispéridone orale. Il est recommandé de confirmer la tolérance de la rispéridone ou de la palipéridone par voie orale avant de recevoir le PLAII. [75]

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de PLAII pendant la grossesse.

L'exposition à des antipsychotiques (y compris la palipéridone) au cours du troisième trimestre de la grossesse peut entraîner des effets indésirables néonataux, notamment des symptômes extrapyramidaux (SEP) et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. La palipéridone est excrétée dans le lait maternel et des effets sur le nourrisson allaité sont probables si des doses sont administrées à des femmes qui allaitent. Aucun effet sur la fertilité n'a été signalé.

La palipéridone peut entraîner une légère augmentation de l'intervalle (QTc) et ne doit donc pas être prescrite en même temps que des médicaments qui allongent l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une bradycardie, une hypokaliémie, une hypomagnésémie, un syndrome du QT long congénital ou une arythmie cardiaque.

Le taux d'abandon dû à des événements indésirables (EI) dans les études à court terme contrôlées par placebo était l'akathisie et l'infection par injection, une prise de poids $\geq 7\%$ par rapport aux valeurs initiales a été rapportée.

VII.1.6. Interaction avec d'autres médicaments

Des interactions médicamenteuses potentielles ne sont pas attendues avec PLAI.

Étant donné son implication limitée dans les systèmes enzymatiques microsomaux hépatiques Cependant, la coadministration de carbamazépine avec la palipéridone orale a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la palipéridone à l'état d'équilibre, en raison de l'induction de la P-glycoprotéine rénale par la carbamazépine. La dose de PLAI doit donc être revue lors de l'initiation ou de l'arrêt de la carbamazépine. La prudence est recommandée lors de la prescription de PLAI avec des agents connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple, les anti arythmiques de classe IA et les anti arythmiques de classe III, ou les agents associés à l'hypotension orthostatique. [68]

VII.1.7. Analyse pharmaco économique du palmitate de palipéridone

Une analyse du rapport coût-efficacité du PLAI (paliperidone long acting injection) par rapport au RLAI (risperidone long acting injection) à l'OLAI en Suède, utilisant un modèle analytique de décision de Markov, a indiqué que le PLAI était un meilleur choix que les comparateurs et s'est avéré être une option de traitement moins coûteuse sur un horizon temporel de 5 ans .

Selon une Analyse pharmaco économique du palmitate de palipéridone pour le traitement de la schizophrénie en Grèce Les patients recevant PP-LAI ont connu plus de jours avec une maladie stable et moins de jours en rechute. Moins d'entre eux se sont rendus aux urgences ou ont été hospitalisés. Étant donné que le PP-LAI a un coût inférieur et que tous les résultats étaient supérieurs, il a dominé le RIS-LAI dans tous ces scénarios.[76] (**TABLEAU 5**)

Partie Pratique

Matériel et méthodes

I. But

- Attirer l'attention des praticiens prescripteurs sur l'efficacité de LAI-PP et la prévention des rechutes chez les patients atteints de la schizophrénie ou trouble schizo-affectif suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen en leurs fournissons des preuves solides.

II. Objectif principal :

- Comparer l'efficacité des (LAI-PP) versus APO atypiques évaluer par échelle PANSS au cours de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie ou trouble schizo-affectif observants traités en monothérapie suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen durant 12 mois.

III. Objectifs secondaires :

- ✓ Comparer le délai avant rechute, le taux de rechute et les effets secondaires chez des patients atteints de schizophrénie observants traités en monothérapie par palmitate de paliperidone (LAI-PP) versus les antipsychotiques oraux (APO) sur une durée de 12 mois.
- ✓ Comparer le cout des soins annuelle (cout de LAI-PP + cout hospitalisation) versus (les antipsychotiques atypiques oraux + cout hospitalisation) impliqué dans la prise en charge de la schizophrénie.

IV. Population et methodes

IV.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective a visée comparative évaluant l'efficacité des antipsychotiques a action prolongée par rapport aux antipsychotiques oraux dans l'amélioration de la symptomatologie évaluer par l'échelle PANSS ainsi que le taux de rechute, le delai avant rechute et l'apparition d'éventuelles effets secondaires chez les patients atteints de schizophrénie.

Enfin on a comparé les coûts annuels des deux traitements chez les deux populations.

L'étude a été menée durant une période d'une année allant de janvier 2021 au décembre 2021 au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen.

IV.2. Population d'étude :

- 64 patients atteints de schizophrénie ou trouble schizo-affectif suivis au niveau du service de psychiatrie - CHU Tlemcen ont été inclus dans notre étude dont 32 patients sous LAI-PP et 32 patients sous APO durant une année.

IV.2.1. Critères d'inclusion

- Patients atteints de schizophrénie ou trouble schizo- affectif suivis au service de psychiatrie -CHU Tlemcen ayant une PANSS <120.
- Patients observants sous antipsychotiques en monothérapie durant une année.
- Agé de 18 à 65ans.
- Résidants dans la wilaya de Tlemcen.

IV.2.2. Critères de non-inclusion

- ❖ Patients suivis au niveau du service de psychiatrie-CHU Tlemcen et traité par autres classes des psychotropes (thymorégulateurs, anxiolytiques, antidépresseurs) ou un autre trouble que la schizophrénie ou trouble schizo-affectif.
- ❖ Mis sous antipsychotiques en bi / poly thérapie.
- ❖ Sujets âgés de moins 18 ans ou de plus de 65 ans.
- ❖ Non résidants dans la wilaya de Tlemcen.
- ❖ Les patients présentant une allergie à la palipéridone ou à l'un des autres composants contenus dans l'injection.
- ❖ Pour le groupe sous LAI-PP : Patients présentant des antécédents de syndrome malins sous APO.
- ❖ Tous patients ayant une PANSS>120 (pour homogénéiser l'échantillon : un biais de sélection a été éliminé)

IV.2.3. Critère d'exclusion

- ❖ Patients non observants
 - 13 Patients sous APO ont été retirés de notre étude à cause de leur arrêt du traitement avant 12 mois.
 - 4 patients sous APAP ont été retirés de notre étude à cause de leur arrêt du traitement avant 12 mois.

IV.2.4. Recueil de données

Dans l'étude effectuée au niveau du service de psychiatrie CHU-Tlemcen, la randomisation s'est faite de la façon suivante :

- Pour le premier groupe tous les patients sous LAI-PP suivis au niveau du CHU Tlemcen durant 12 mois ayant un score PANSS < 120.
- Pour le deuxième groupe sous APO tout venant reçu en consultation mis sous APO en monothérapie observant durant 12 mois ayant un score PANSS < 120.
- Une fois le diagnostic des troubles mentaux est confirmé par le psychiatre chez ces patients lors des consultations au sein du service de psychiatrie, nous proposons aux malades eux-mêmes ou aux leurs familles ce travail de recherche. En leur révélant le protocole d'étude. Un consentement éclairé des patients ou de leurs familles était suffisant pour inclure les patients dans l'étude. le questionnaire était anonyme par contact direct avec les patients ou leur tuteur légale (car le malade schizophrène présente souvent des troubles cognitifs) complété par des données retrouvées dans les dossiers médicaux des patients
- Pour chaque patient, nous avons relevé :
 - **Des données d'ordre sociodémographiques :**
 - Age.
 - Sexe.
 - Statut marital
 - Nombre d'enfants.
 - Profession
 - Niveau d'instruction.
 - **Des données cliniques :**
 - Antécédents personnels (médicaux et chirurgicaux).
 - Antécédents psychiatriques (personnels ou familiaux)
 - Les habitudes toxiques.
 - Motif d'hospitalisation
 - Durée totale d'hospitalisation
 - Effets secondaires

Puis on a réalisé la PANSS avant et après 12 mois de la prise d'antipsychotiques à action prolongée et oraux pour chaque patient.

V. Critères de jugement

V.1. Critère Principale

Efficacité sur les symptômes de la schizophrénie telle que mesurée par PANSS, qui est une échelle qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez la population schizophrénique. Elle permet de calculer les scores selon les symptômes, sur les éléments verbaux rapportés durant l'entretien, les manifestations physiques et comportementales observées. Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques le taux d'amélioration pour chaque groupe sera calculer de la façon suivante :

$$\frac{PANSS\ AP\ AVANT - mPANSS\ AP\ APRES}{PANSS\ AP\ APRES} \times 100$$

V.2. Critère Secondaires :

- ❖ Comparer le taux de rechute des patients schizophrènes sous APO et LAI-PP défini d'après Csernansky **et al** par les critères suivants :
 - ✓ Hospitalisation psychiatrique et/ou augmentation du niveau des soins psychiatriques
 - ✓ Et/ou augmentation de 25% d'échelle PANSS et/ ou automutilation volontaire ou idées suicidaires et/ou un comportement violent

Et par le risque relatif calculé par la formule suivante :

$$\frac{\frac{\text{nombre de patients hospitalisés sous LAI PP}}{\text{nombre total des patients}}}{\frac{\text{nombre des patients hospitalisés sous APO}}{\text{nombre total des patients}}}$$

- ❖ Comparer le délai avant rechute et effets secondaires
- ❖ Estimation des soins annuels (cout du palmitate de paliperidone+cout d'hospitalisation) versus (cout APO + hospitalisation).

VI. Analyse statistique

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec le logiciel SPSS version 23 et Excel 2016. Les résultats sont exprimés en moyenne, écart-type des variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives. Les comparaisons des résultats ont été faites par le test de Wilcoxon et le test Khi 2 de Pearson. On a considéré une différence statistiquement significative lorsque le degré de signification $p < 0.05$.

VII. Les limites de l'étude

- Manque de données antérieures sur la molécule de palmitate de paliperidone.
- Problèmes de disponibilités de la molécule sur le marché national.
- Difficultés d'avoir des réponses dans les questionnaires présentés aux patients compte tenu de certains tabous dans notre société et les déficits cognitifs chez les patients schizophrènes.

Résultats

I. Données sociaux démographiques

I.1. Répartition de la population selon le sexe

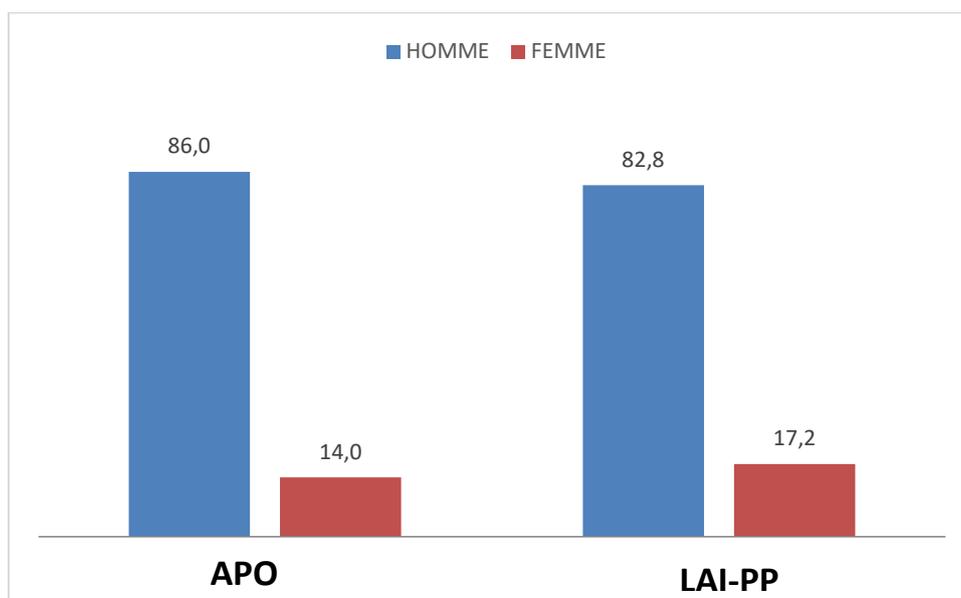


Figure 9 : Répartition des deux populations selon le sexe.

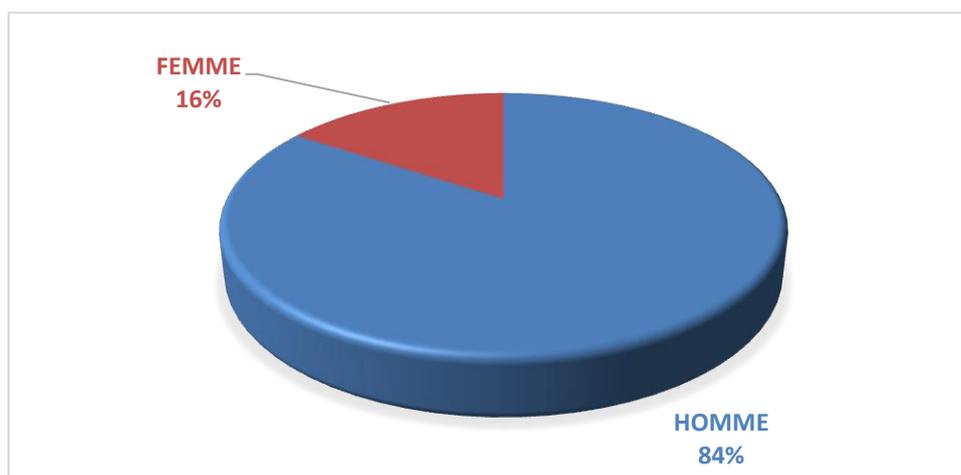


Figure 10 : répartition de la population générale selon le sexe.

- Il existe une prédominance du sexe masculin (84%) avec un sexe ratio qui est égale à 5.25.

I.2. Tranche d'âge

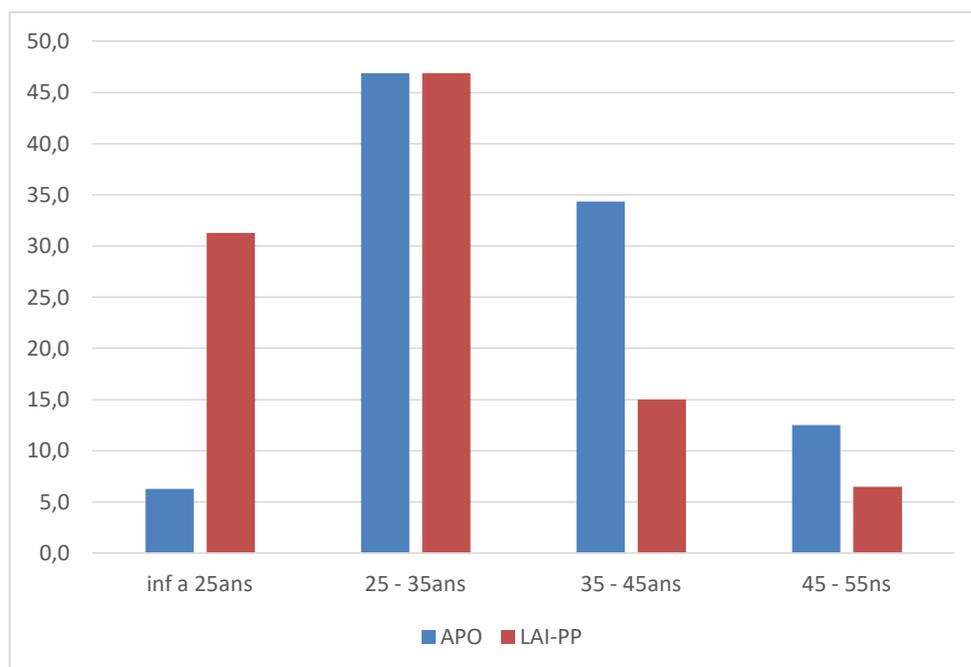


Figure 11 : répartition des tranches d'âge de chaque population

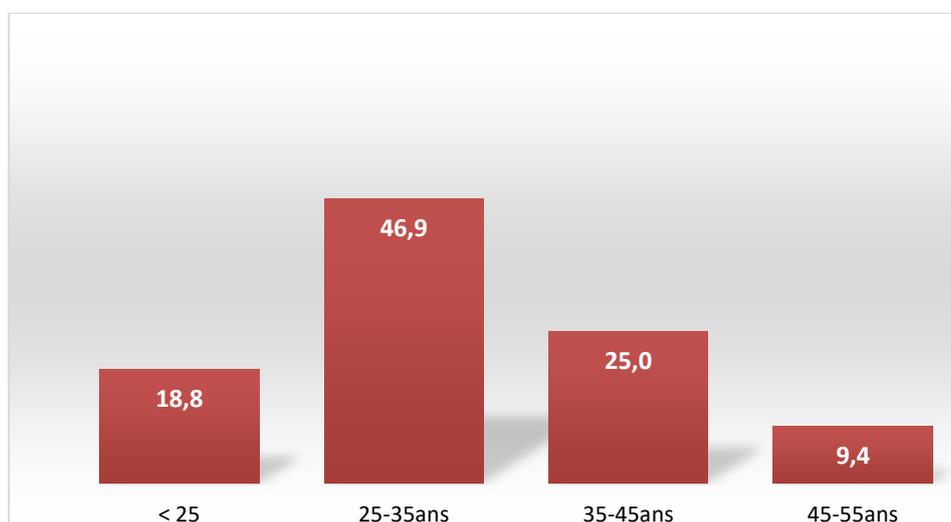


Figure 12 : répartition des patients selon la tranche d'âge

- La moyenne d'âge est de 38.18 avec un écart type de 7.861 et la tranche la plus représentée est de 25 à 35 ans (46.9%).

I.3. Situation familiale

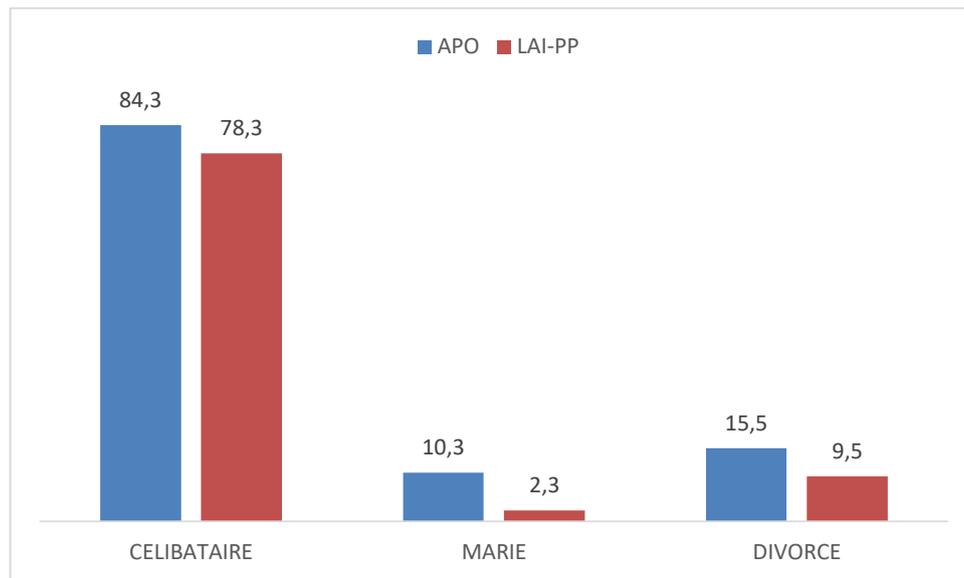


Figure 13 : répartition de chaque population selon la situation familiale.

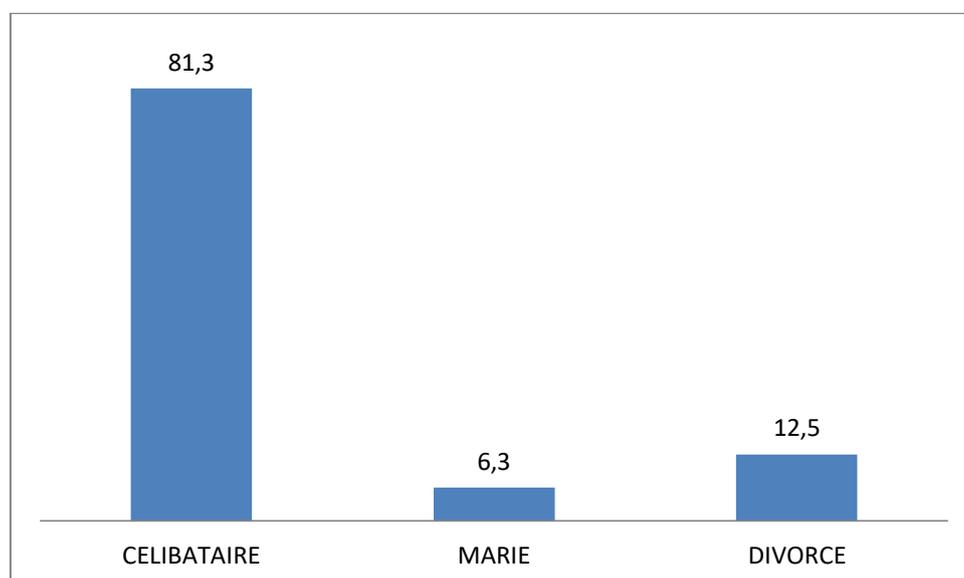


Figure 14 : répartition de la population générale selon la situation familiale

- Dans notre étude, la majorité des patients sont célibataires avec un pourcentage de 81,3. %
- 12.5% sont divorcés, et 6.3% sont mariées.

I.4. Niveau d'instruction

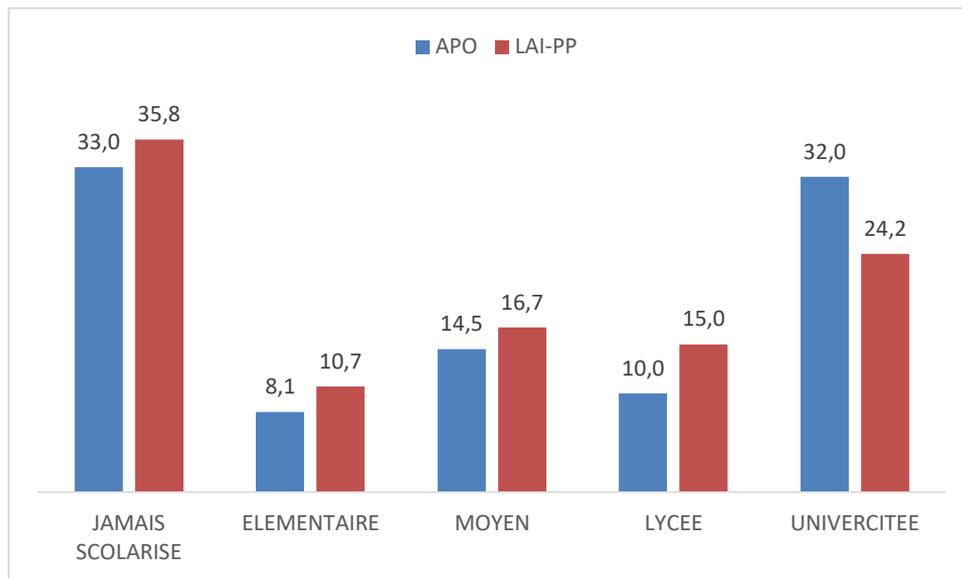


Figure 15 : Répartition selon le niveau d'instruction des deux populations



Figure 16: Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

- En tenant compte du niveau d'étude, 9.4% des patients ont le niveau élémentaire, 15.6% des sujets ont le niveau d'étude moyen, 12,5% des sujets ont le niveau secondaire, 28.1% des patients ont le niveau universitaire et le reste n'ont jamais été scolarisés.

I.5. Profession

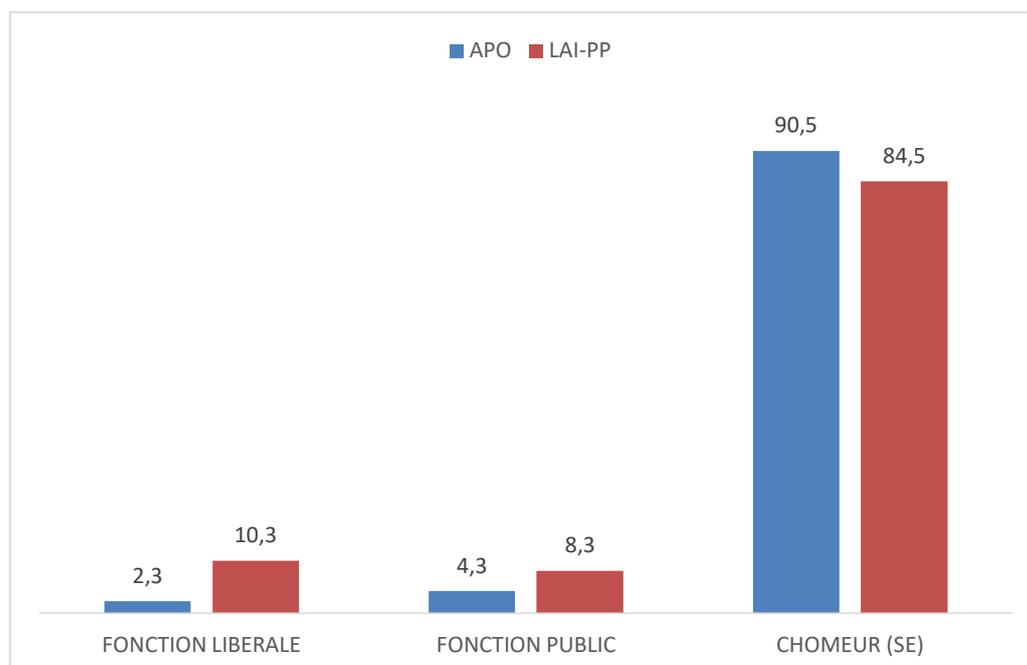


Figure 17 : Répartition des patients selon la profession des deux populations

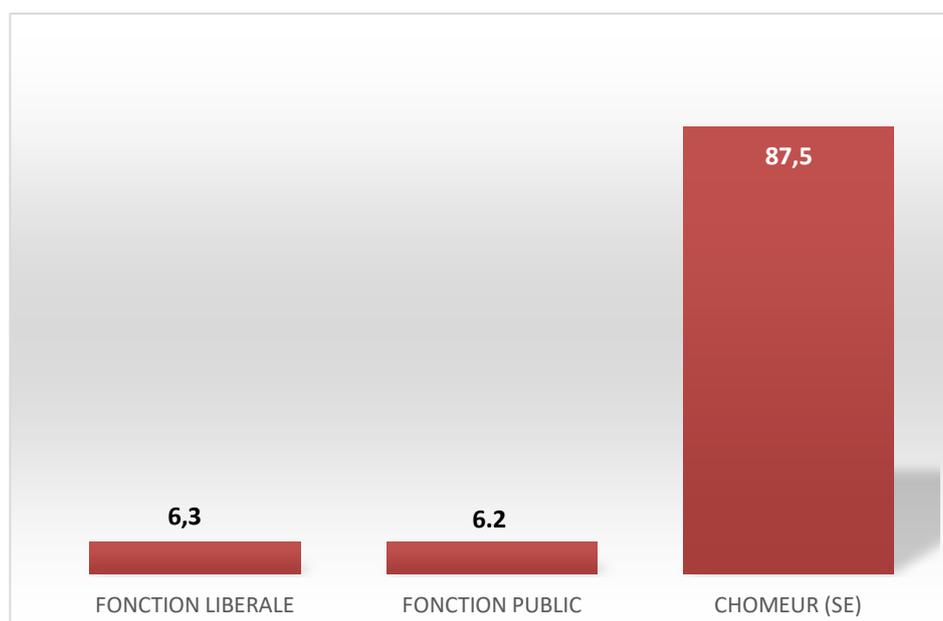


Figure 18 : Répartition selon la profession de la population générale

- Selon la profession des sujets, presque la totalité des sujets (87.5%) sont au chômage, le reste des patients se repartie entre (6.3 %) en fonction libérale et de (6.2%) en fonction public.

I.6. Habitudes toxiques

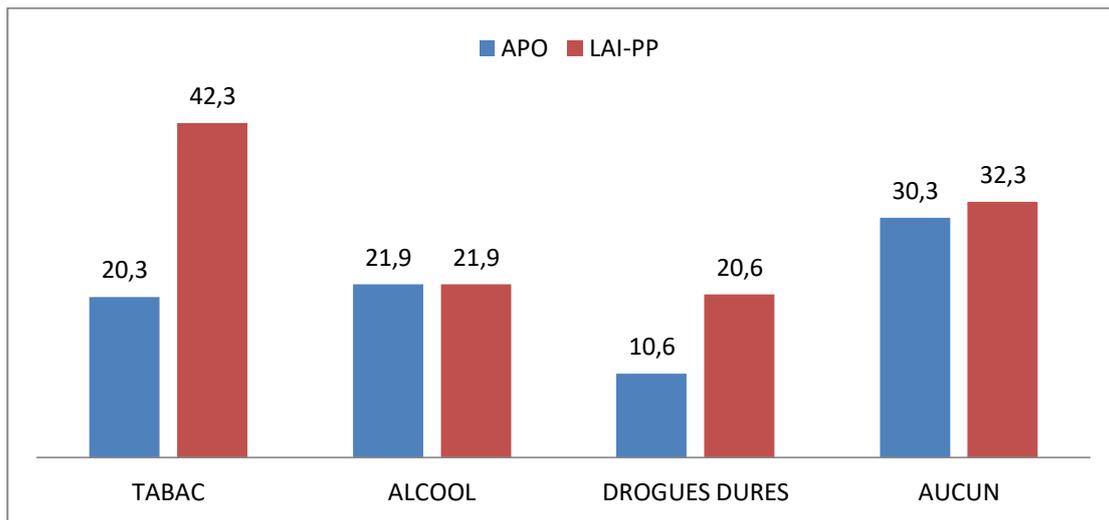


Figure 19 : Répartition selon les habitudes toxique des deux populations

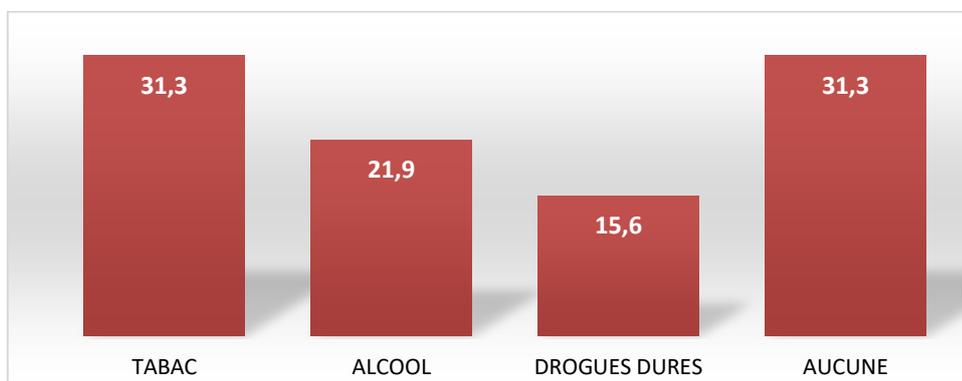


Figure 20 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques.

- Dans cette population d'étude, (31%) sont des fumeurs, (21.9%) sont alcooliques, (15.6%) consomme des drogues dures alors que le reste ne présente aucune habitude toxique (31.3%).

II. Caractérisations cliniques et thérapeutiques de la population d'étude

II.1. Antécédents personnels

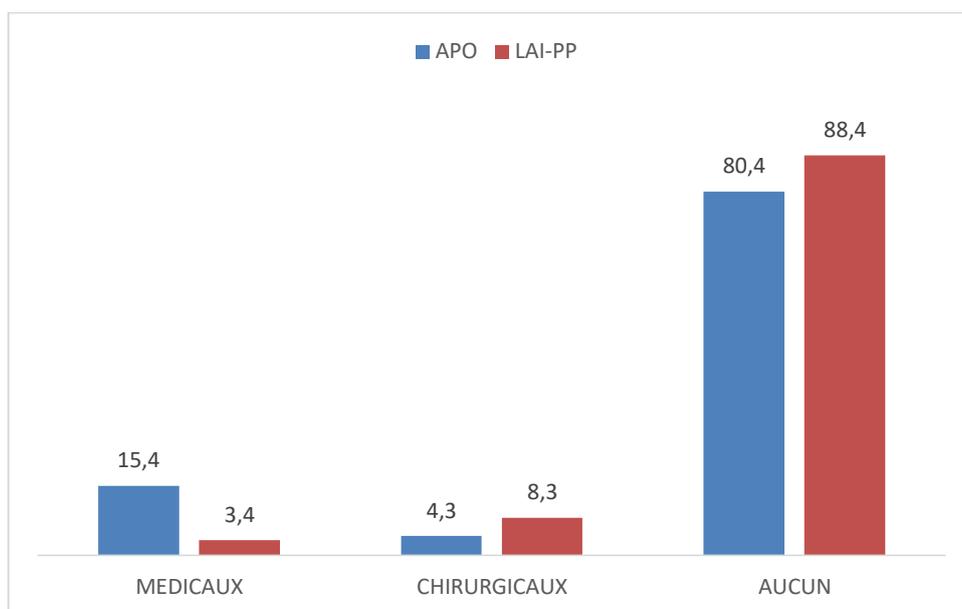


Figure 21 : Répartition des deux populations selon les antécédents personnels

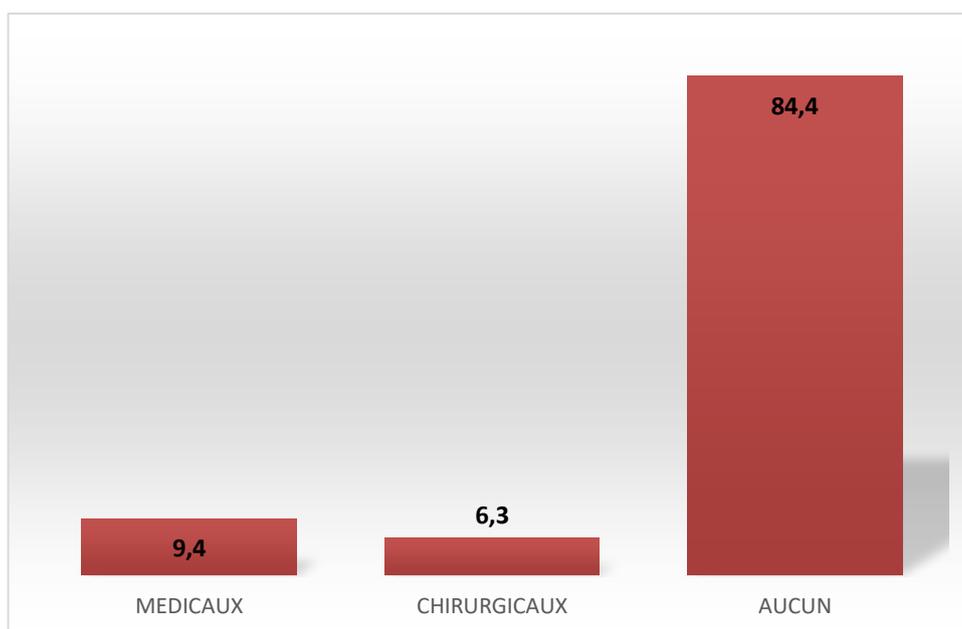


Figure 22 : Répartition de la population générale selon les antécédents personnels

- La majorité des cas (84.4%) n'ont pas d'antécédents personnels.

II.2. Taux de rechute 1- sous APO

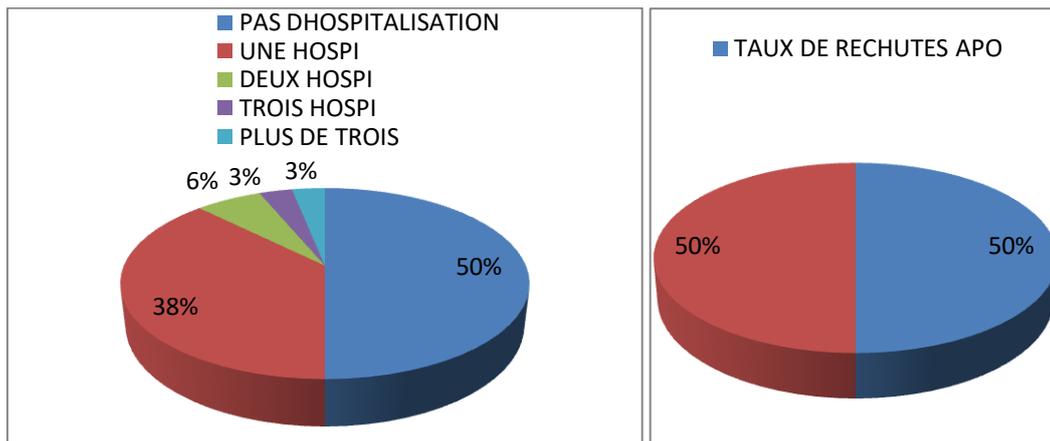


Figure 23: taux de rechute sous APO

- Dans notre population sous APO (38%) des patients ont eu une seule hospitalisation, (6%) deux hospitalisations les (6%) restants ont eu trois hospitalisations et plus.

II.3. Taux de rechute 2-sous LAI-PP

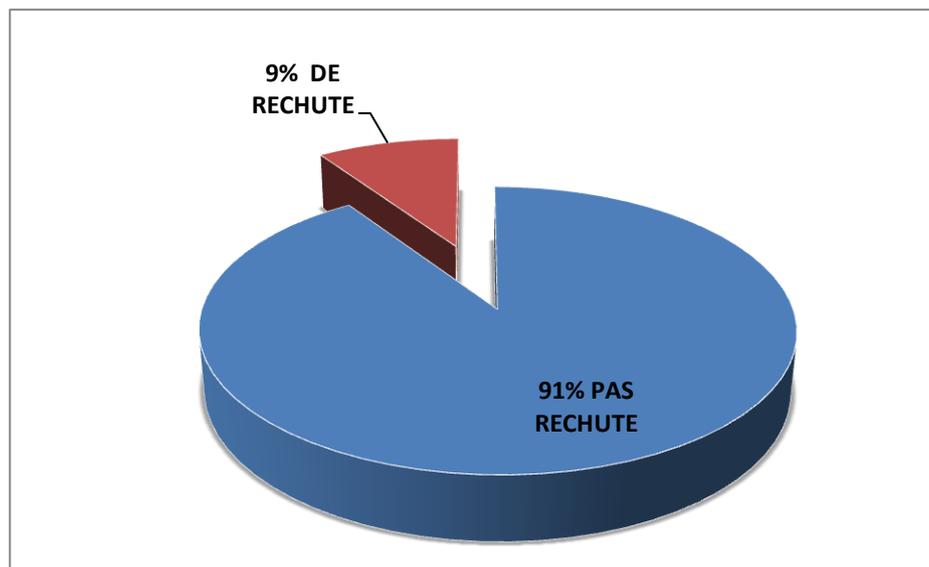


Figure 24 : taux de rechute sous LAI-PP

- Dans le cas des APAP on a eu que (9%) des patients hospitalisés.

II.4. Motif d'hospitalisation sous APO

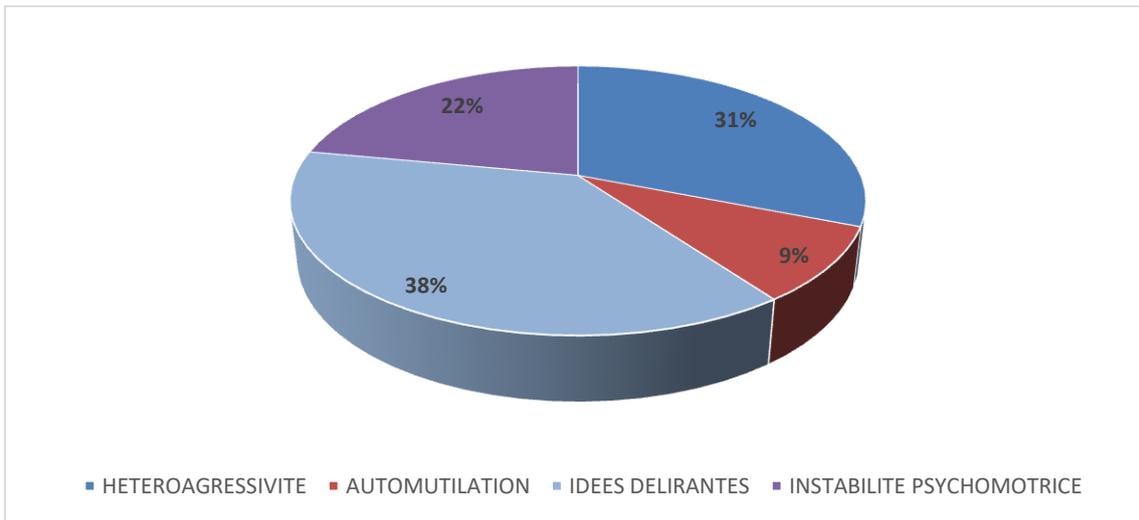


Figure 25: répartition des patients hospitalisés selon le motif d'hospitalisation.

- 50% des patients n'ont jamais été hospitalisés. Par contre, dans la moitié des sujets hospitalisés, 38% des patients présentent des idées délirantes, 31% ont une hétéro agressivité, 22% ont une instabilité psychomotrice et 9% ont une automutilation.

II.5. Effets secondaires des APO

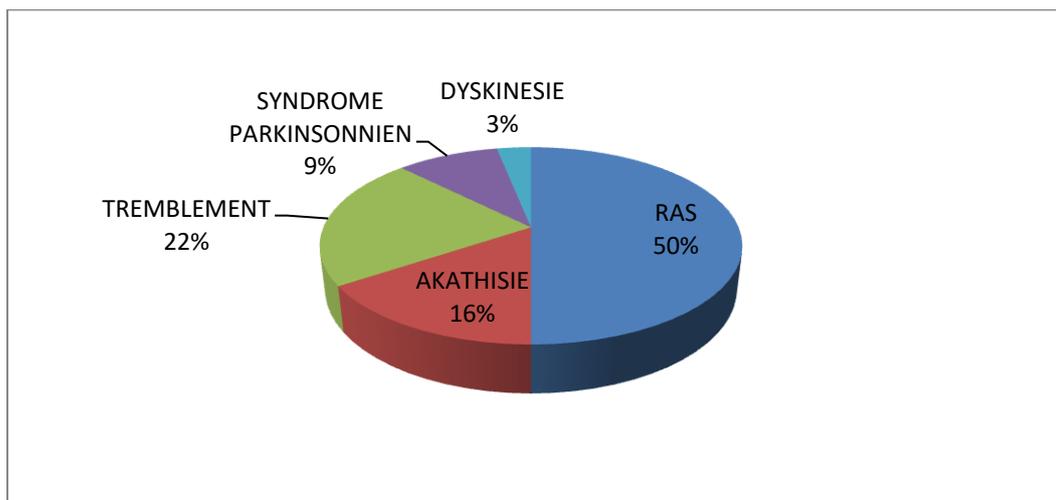


Figure 26 : Effets secondaires APO

- La moitié des patients de cette étude ne présentent aucun effet secondaire alors que (22%) ont des tremblements, (16%) une Akathisie, (9%) présentent un syndrome Parkinsonien et (3%) une Dyskinésie.

II.6. Effets secondaires APAP

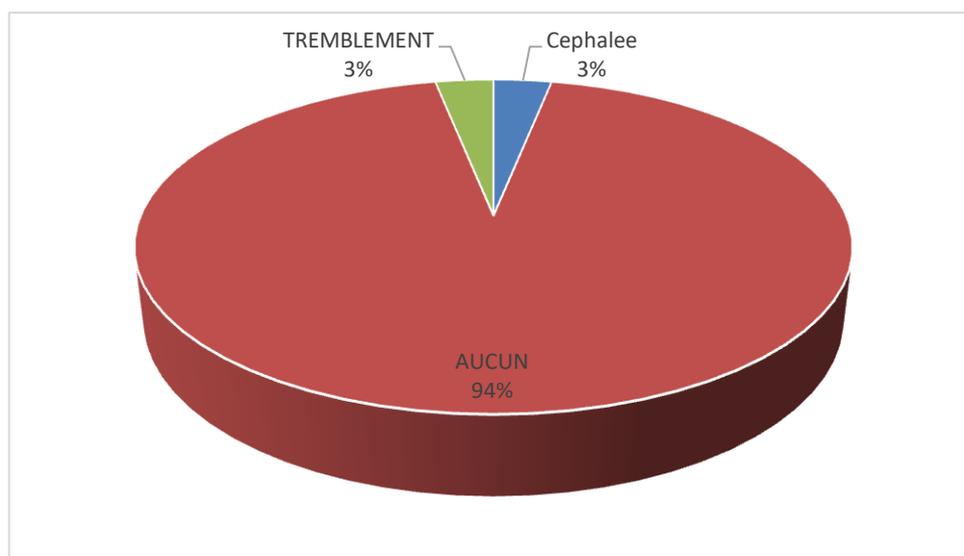


Figure 27 : Effets secondaires LAI-PP

- Seulement deux patients présentent des effets secondaires le premier a présenté des céphalées (3%) et l'autre des tremblements (3%).

II.7. Effets secondaires sur le site d'injection LAI-PP

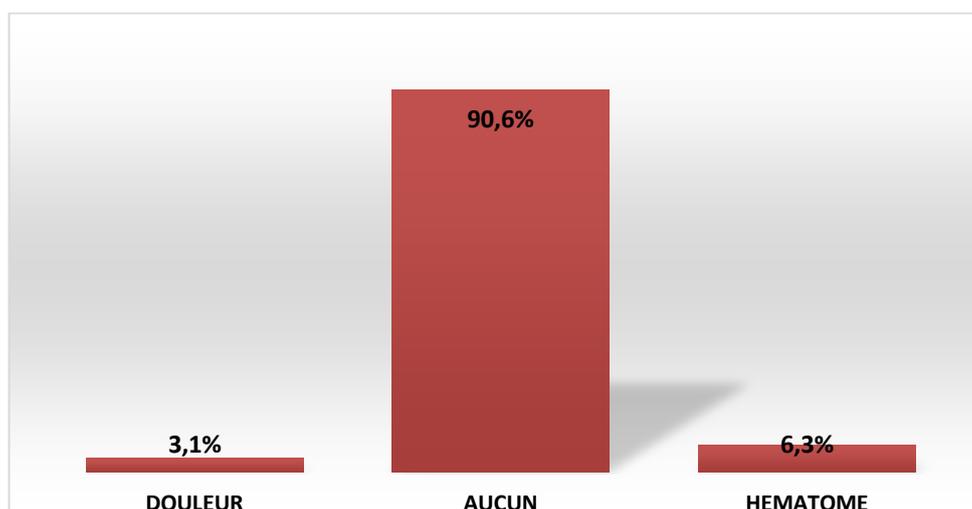


Figure 28 : Effets secondaires au site d'injection LAI-PP

- La plupart des patients de cette étude (90.6%), ne présentent aucuns effets secondaires au site d'injection.

II.8. La moyenne PANSS totale

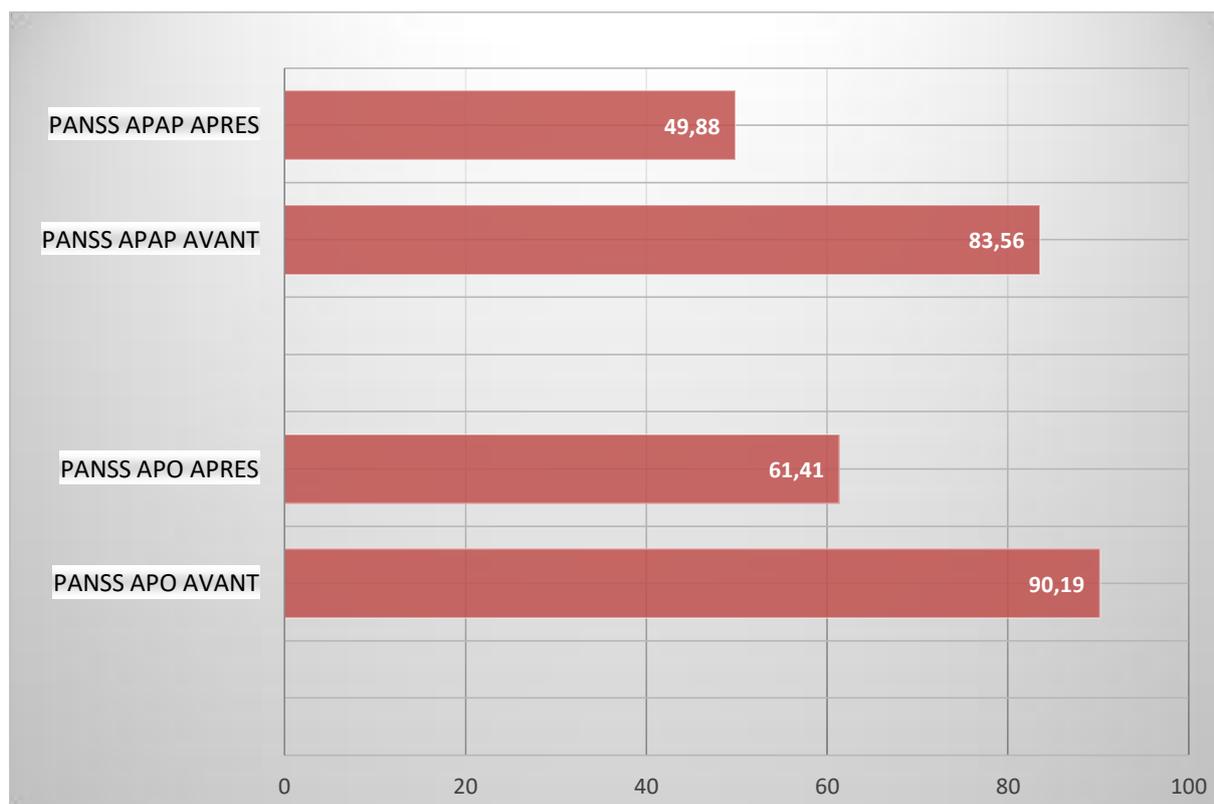


Figure 29 : Moyenne de l'échelle PANSS d'APO et d'APAP

- La moyenne PANSS des patients du groupe APO était de 90,19 avant traitement, qui a diminué à 61,41 après traitement.
- La moyenne PANSS des APAP était de 83.56 et s'est diminuer a 49.88.

Tableau 1: comparaison de l'amélioration des moyennes PANSS

	SCORE MOYEN (%)	FORMULE D'AMELIORATION DES MOYENNES PANSS
APO	46%	$\frac{mPANSS\ APO\ AVANT - mPANSS\ APO\ APRES}{mPANSS\ APO\ APRES}$
LAI-PP	67%	$\frac{mPANSS\ LAI\ PP\ AVANT - mPANSS\ LAI\ PP\ APRES}{mPANSS\ LAI\ PP\ APRES}$

II.9. Cout annuel d'APO et de LAI-PP

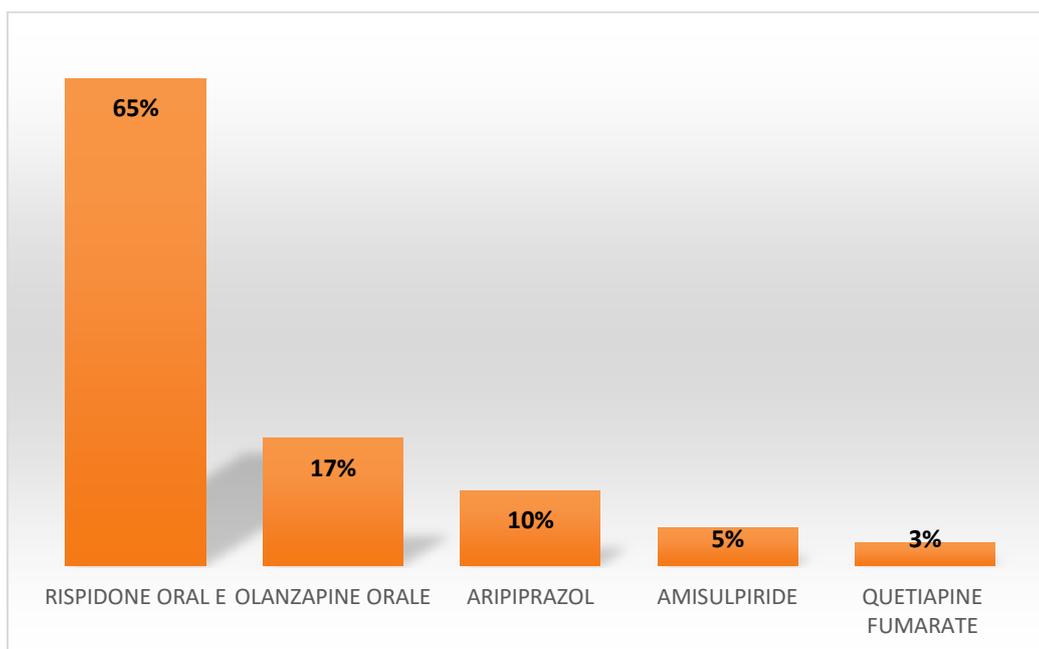


Figure 30 : répartitions des patients selon les différents APO

II.10. Moyenne du cout des médicaments

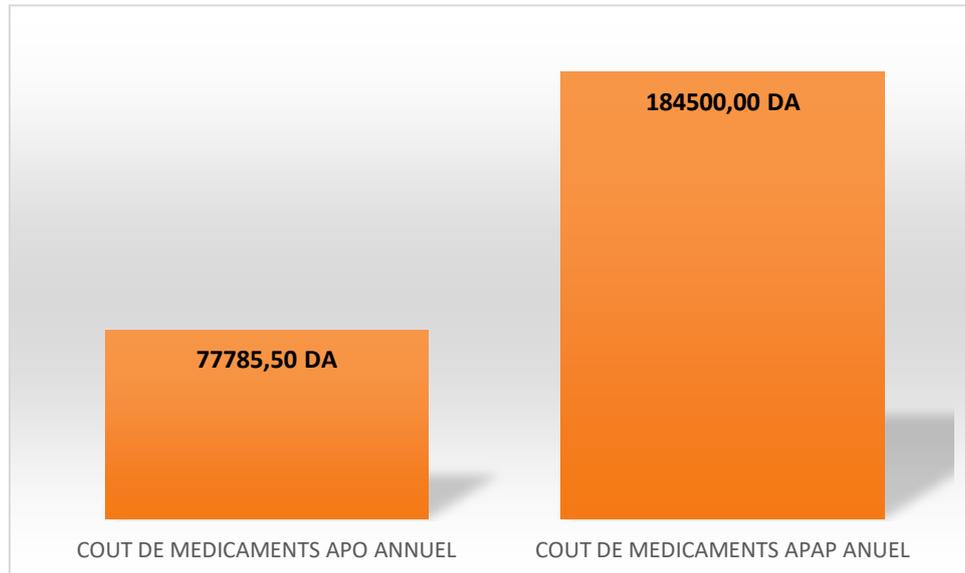


Figure 31 : Comparaison de la moyenne cout annuel des médicaments d'APO et LAI-PP

II.11. Moyenne du cout d'hospitalisation

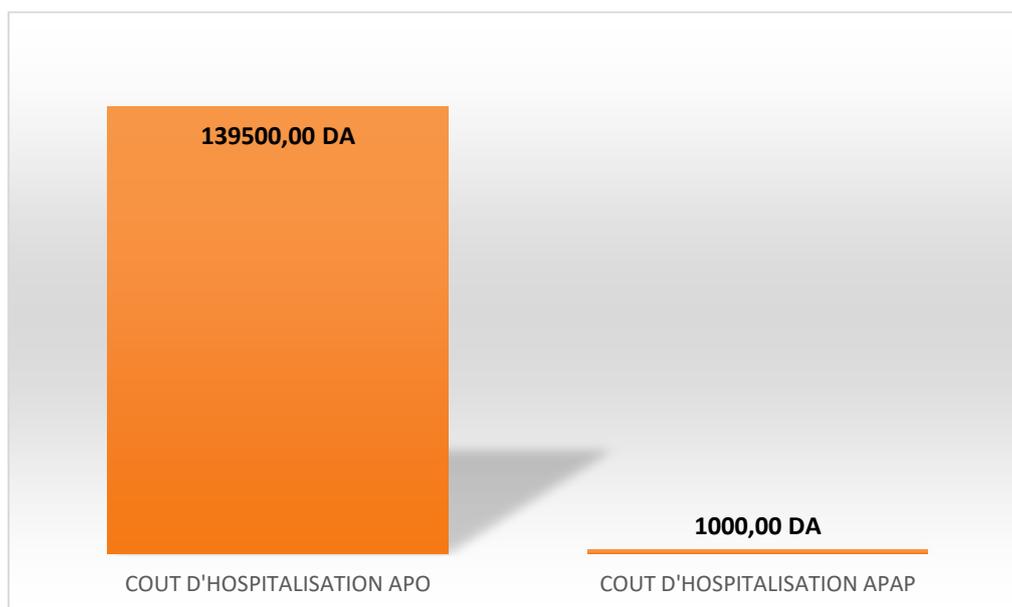


Figure 32 : Moyenne cout des hospitalisations anuelle d'APAP et APO

II.12. Moyenne du cout total

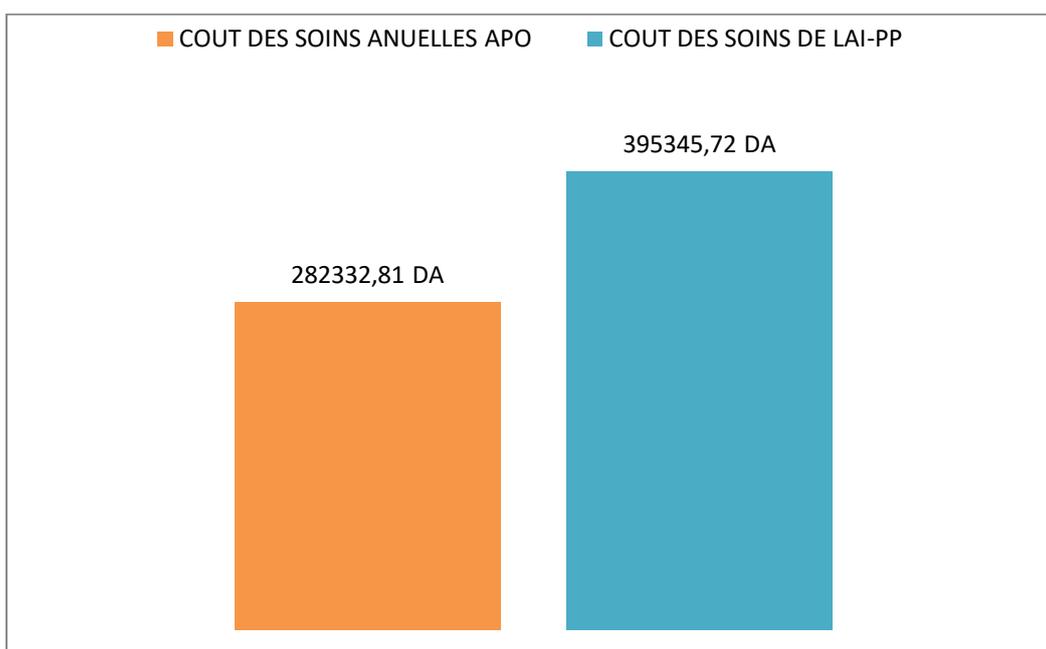


Figure 33 : moyenne cout des soins annuel des APO et LAI-PP

- Le traitement par la voie injectable est plus couteux que celui de la voie orale

Discussion

Nous avons mené une étude comparative prospective chez 64 patients présentant une schizophrénie suivie au niveau du service de psychiatrie - CHU Tlemcen ayant comme objectif la comparaison de l'efficacité des LAI-PP versus APO par l'estimation de l'indice de PANSS et le nombre de rechutes après une année de traitement.

Les résultats obtenus à partir des scores totaux sur l'échelle des syndromes positifs et négatifs (PANSS) sont de 83.56 avant LAI-PP et de 49.88 après traitement, et de 90.19 sous APO et s'est réduit vers 61.41.

Une amélioration de 46% pour les moyennes PANSS APO et de 67% pour les moyennes PANSS LAI-PP.

Notre étude comparative a fait un recrutement exhaustif des cas qui se sont présentés au service durant la période d'étude, de ce fait un biais de sélection a été éliminé.

Aucun patient n'a été perdu de vue essentiellement pour la mesure de critère de jugement présentant ainsi un point très fort dans notre étude (pas de biais de perdu de vue).

L'évaluation du critère de jugement principale a été faite par échelle PANSS publié en 1987 par **STANLEY KEY et LEWIS OPLER et ABRAHAM FISZBEIN** utilise à l'échelle mondiale éliminant ainsi un biais d'informations. La mesure de critère de jugement secondaire (nombres de rechutes) est objective éliminant ainsi un autre biais d'informations.

L'élimination de ses différents biais fait de notre étude des points forts renforçant la validité interne de notre étude.

Le point faible de notre étude est la non-application d'insu dont elle est impossible car les deux médicaments ont deux formes différentes injectables et orales.

I. Paramètres Sociaux démographiques :

Il s'agit d'une population d'étude majoritairement masculine (84%) avec un sexe ratio qui est égale à 5.25, cette prédominance masculine est une constante épidémiologique qui est statiquement non significative ($p > 0.05$ calculé par Khi 2) et souvent observée dans la littérature notamment l'étude PRIDE (86.3 % d'homme) [77].

La moyenne d'âge des patients (\pm l'écart type) est de 38.18 ± 7.861 , le plus âgé avait 55 ans et le plus jeune avait 25 ans. La tranche d'âge prédominante est celle de 25 à 35ans avec un taux de 46.9%.

En ce qui concerne les aspects sociaux, la plupart des sujets étaient sans emploi (87.5%) avec un pourcentage de (34.4%) des patients jamais scolarisés, ce qui peut être expliqué par l'impact des problèmes de santé mentale sur les performances éducatives et sociale ainsi que le niveau d'activité réduite.[78]

Concernant la situation matrimoniale, plus de (80%) de la population d'étude étaient célibataires, ce qui est souvent retrouvé dans des travaux sur les maladies mentales.

Le tabac est la substance toxique la plus consommée par les patients sous antipsychotiques suivis dans cette étude (31.3%), ce résultat concorde avec une étude menée au service de psychiatrie CHU-TLEMEN en 2014 sur 25 patients diagnostiqués schizophrènes 80% étaient des fumeurs.

PANSS

	AVANT	APRES	P
MOYENNE PANSS	90.19	61.41	<0.0001
APO			
MOYENNE PANSS	83.56	49.88	<0.0001
LAI-PP			

Tableau 2 : Seuil de signification (test de WILCOXON)

Une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les deux moyennes $p=0.0001$ calculer par le test de WILCOXON.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré une amélioration des scores totaux sur l'échelle (PANSS) de 46% sous APO versus 67% sous LAI-PP, cette amélioration a été confirmée par une étude menée au service CHU-Tlemcen de 24.68% sous APO et 70% sous LAI-PP ce qui nous donne une meilleure efficacité.

Notre étude (-12 points) est confirmée par les données de la littérature suivantes :

- (-5points) sur la moyenne PANSS total $p=0.0213$ (schreiner, 2015 durant 6 mois) [79]
- (-16 point) sur la moyenne PANSS total $p<0.05$ (étude local menée au service CHU Tlemcen présentée par les des médecins psychiatres pendant 6 mois).

I.1. Nombre de rechutes

Notre étude montre que PP-LAI réduit les taux de rechute chez les personnes atteintes de schizophrénie par rapport aux APO, avec une moyenne de 9% versus 50% respectivement, ce résultat présente une constante statiquement significative ($p=0.038$ calculé par le test de KHI2)

On note une diminution d'un risque relatif de 82% :0.18 IC (0.020-3.932) calculé par la formule suivante :

$$\frac{\frac{\text{nombre de patients hospitalisés sous LAI PP}}{\text{nombre total de patients}}}{\frac{\text{nombre de patients hospitalisées sous APO}}{\text{nombre total de patients}}} = \frac{\frac{3}{32}}{\frac{16}{32}} = 0.18 \longrightarrow \text{RR}=82\%$$

Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs recherches notamment l'étude de (Schreiner, A.Aadamsoo, al, 2015) reflétant une diminution du risque relatif de 29.4% [79]

Le LAI-PP réduit le 4/5 du nombre de rechute des patients schizophrènes ce qui a été confirmé dans l'étude(S.Druais) qui a trouvé un rapport de 1/5.[80]

I.2. Délais avant rechute

Dans notre étude le délai avant rechute sous APO était 136 jours versus 241 jours sous LAI-PP pendant une année.

Les résultats sont statiquement significatives avec un $P=0.025 < 0.05$ et 1.3 IC à 95%=[1,1, 2.2] calculé par le test de STUDENT

Notre étude rejoint l'ensemble des données des différentes études notamment l'étude locale menée au service CHU-Tlemcen présentée par les des médecins psychiatres pendant 6 mois qui ont trouvé un délai avant rechute sous APO de 124 jours versus APAP 172 jours. Et d'autres études internationales tel que étude PRIDE, H Lynn Starr et al (2017) qui ont trouvé un délai de 186 jours avant APO versus 291 jours sous LAI-PP pendant une année [77] et l'étude PROSIPAL 249 jours pour APO versus 469 jours sous LAI-PP pendant deux ans.[79]

On suggère que la réduction du nombre de rechutes et augmentation du délai avant rechute est bénéfique chez les patients mis sous LAI-PP.

Notre étude a été confirmée par étude PROSIPAL qui montre que LAI-PP peut protéger les patients plus tôt et plus longtemps que les thérapies antipsychotiques administrés par voie orale.

Tableau 3: délais avant rechute des APO et LAI-PP

	APO	LAI-PP	Durée d'étude	CI
Une étude menée au CHU-TLEMCEM	124	172	6 mois	95%
PRIDE	186	291	12 mois	95%
PROSIPAL	249	469	24 mois	95%
Notre étude	136	241	12 mois	95%

I.3. Effets secondaires

Les résultats obtenus dans notre étude concernant les effets secondaires sous APO touchent 50% de notre population, 22% des patients présentent des tremblements, 16% akathisie, 9% syndrome parkinsonien et 3% avaient une dyskinésie, contrairement à la voie injectable qui ne présentait qu'un seul cas qui avait des céphalées et un autre des tremblements avec un pourcentage de 3% pour chacun.

Les effets secondaires dans notre étude ont noté une réduction plus observée chez les patients recevant le LAI-PP qu'APO inversement a (l'étude Shreiner et al) qui étaient plus fréquents. L'utilisation de LAI-PP à permis une amélioration symptomatologique et fonctionnelle des patients atteints de schizophrénie. Le LAI-PP a été bien toléré avec une diminution des symptômes extrapyramidaux et ceci a été confirmé par l'étude PRIDE.

La tolérance locale au site d'injection était bonne (90.6% n'ont présenté aucun effet secondaire, une minorité de 3.1 % et 6.3% ont eu un hématome et douleur).

Ces résultats étaient similaires dans l'étude de David Hough sur des groupes placebo versus palmitate de palipéridone. Il rapporte que la plupart des patients ont signalé une

absence de douleur au point d'injection pendant les phases de transition et d'entretien (76 % à 80 %).[81]

I.4. Cout total

Tableau 4 : Tableau Comparatif des Soins Annuels

	MOYENNE COUT ANNUEL DU MEDICAMENT	MOYENNE COUT ANNUEL D'HOSPITALISATION estimé par le service Economat CHU-Tlemcen à 8000Da	MOYENNE COUT DES SOINS ANNUELS
APO	77785.50 DA	139500.00 DA	282332.81 DA
LAI-PP	184500.00 DA	1000.00 DA	395345.72 DA

Le cout annuel du LAI-PP est estimé de 395345.72DA et de 282332.81 pour APO.

Dans le cadre de notre étude pharmaco économique le cout de L'AI-PP était plus cher , mais l'efficacité était meilleure sur les points suivants :

- Amélioration meilleure de l'échelle PANSS,
- Diminution du nombre de rechutes et d'hospitalisation
- Augmentation des délais avant rechute

Contrairement au cout d'APO qui était moins mais le nombre d'hospitalisation qui nécessite une prise en charge médical et paramédical (alimentation, literies, personnels, ...) était plus élevé. L'étude portugaise pharmaco-économique menée par (Mala-Lopes) prouve que le cout LAI-PP étais plus cher (5326 euro) par rapport au Oral OLZ (4447euro)ce qui concorde avec notre étude [82].

Les antipsychotiques oraux restent en moyenne moins coûteux que LAI-PP, les écarts de coûts à moyen-long terme se réduisent lorsqu'on prend en compte tous les coûts induits par la prise en charge des patients.

Selon une étude menée en France les comparateurs ont montré que LAI-PP était un meilleur choix du traitement et s'est avéré être une option moins coûteuse sur un horizon temporel de 5ans.[83]

Conclusion

Conclusion

L'objectif principal de cette étude observationnelle, portée sur 64 patients souffrants de schizophrénie et suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen, est de comparer l'efficacité entre LAI-PP et les APO.

Notre étude démontre une augmentation significative du délai avant rechute comparativement à l'APO chez les patients schizophrènes

LAI-PP réduit le taux de rechute au cours d'une année en comparaison à l'APO, reflétant une diminution du risque relatif cliniquement significative de 82%.

LAI-PP a permis un meilleur contrôle de la symptomatologie (mesurer par le score PANSS totale) comparer à l'APO.

Ce travail nous a permis de constater que le palmitate de paliperidone a une meilleure efficacité par rapport APO malgré le cout élevé qu'il présente.

Ce médicament constitue par conséquent une option thérapeutique précieuse pour le traitement à long terme des patients diagnostiqués comme schizophrènes ou trouble schizo-affectif et aide les personnes à poursuivre leur traitement en continu et à éviter de nouvelles rechutes ce qui leur permet de reprendre leurs activités quotidiennes, Ceci confirme les dernières recommandations professionnelles françaises qui préconisent l'utilisation d'APAP en première intention dans le traitement de maintenance de la schizophrénie.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Dan, C., *Les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie: adhésion au traitement et analyse coût-efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone* 2006, Laval Québec.
2. Trichard, C., *Efficacité des antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie: les données de l'étude CATIE*. Perspectives Psy, 2005. **44**(4): p. 324-326.
3. organisation mondiale de la santé. *Troubles mentaux*. 28 novembre 2019; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
4. Briand, C. and M. Corbière, *Santé mentale des populations*. santé mentale au québec 2017. **42**: p. 125–145.
5. Canada, A.d.l.s.p.d., *rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques :les maladies mentales au canada*. Agence de la santé publique du Canada, mai 2015.
6. Michael B. First , M., Columbia University. *Présentation des maladies mentales*. mars 2020; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/>.
7. CNLE. *Historique de la prise en charge des troubles mentaux*. 21-02-2022]; Available from: <https://cnle.gouv.fr/>.
8. Rouillon, F. *Épidémiologie des troubles psychiatriques*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2008. Elsevier.
9. SM, S., *Essential psychopharmacology* 2000, Cambridge university Press: Cambridge.
10. deTofol, B., in *syndromes épileptiques et troubles psychotiques* paris p. 160.
11. psychoses, C.d.e.s.l. *Critères diagnostiques du trouble psychotique bref selon le DSM IV R (code F23.8)* 2003 06.03.2022]; Available from: <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/cim-et-dsm/dsm-ivr/tbl-psychotique-bref-f238/#c948>.
12. SQS. *LE SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE ET AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES*. 10.08.2022]; Available from: <https://www.schizophrenie.gc.ca/fr/spectre-de-schizophrenie>.
13. Llorca, P.-M., *La schizophrénie*. Encyclopédie orphane, 2004.
14. Georgieff, N., *Qu'est-ce que la schizophrénie?* 2004: Dunod.
15. Evaluations., C.W.G.o.C.T., *Adverse effects of the atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 1998: p. 59:17-22.
16. Carol Tamminga , M., UT Southwestern Medical Dallas. *Trouble schizoaffectif*. mai 2020 01.04.2022]; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/trouble-schizoaffectif>.
17. Nguimfack, P., *Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante »*. *Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques*. ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES,, 2004. **162-N 6**

Références Bibliographiques

18. William, C. *Troubles dépressifs*. août 2021; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs>.
19. sphere-sante. *Dépression psychotique : ses troubles et comment la soigner*. 02/05/2016; Available from: <https://www.sphere-sante.com/enuresie/depression-psychotique-depression.html>.
20. Docteur Marc DUBUC. *Troubles de la personnalité (286)*. 2003; Available from: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/psy/psyadulte/286/leconimprim.pdf>.
21. Mark Zimmerman. *Revue générale des troubles de la personnalité*,. LE MANUEL MSD, 2021 |; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/%EF%BB%BFtroubles-de-la-personnalit%C3%A9/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-de-la-personnalit%C3%A9>.
22. Katharine A. Phillips and Dan J. Stein *Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)*. janv. 2021; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-obsessionnels-compulsifs-et-troubles-similaires/trouble-obsessionnel-compulsif>.
23. William Coryell *Troubles bipolaires*. août 2021; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-bipolaires?query=trouble%20bipolaire>.
24. I. Roskama, P. Kinoob and M.-C.N. , *L'enfant avec troubles externalisés du comportement : approche épigénétique et développementale*. ELSEVIER MASSON 2007. **204–213**.
25. *Personnes âgées et Troubles du Comportement*. 2022; Available from: <https://www.retraiteplus.fr/blog/conseils-pour-maisons-de-retraite/personnes-agees-troubles-comportement>.
26. Anseau, M. and B. Sabbe, *Troubles anxieux*. Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P, Manuel de Psychopharmacothérapie. Academia Press, Gent, 2003: p. 231-240.
27. Dan, C., *Les antipsychotiques atypique dans le traitement de la schizophrénie adhésion aux traitements et analyses cout efficacité de l'olanzapine et la rispéridone* 2006, Laval Québec.
28. Bonnefoy, A., *La schizophrénie et les antipsychotiques injectables à action prolongée: optimisation et coordination de la prise en charge de l'hôpital à l'officine*. 2018-2019, Caen Normandie
29. Dominique, P., *LES NEUROLEPTIQUES* Centre hospitalier Leon Binet.
30. Girard, A., *Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée* 2014, Geriatrie de Montreal Canada.

Références Bibliographiques

31. Nicolas Franck, F.t., *EMC:Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques*. 2005.
32. Ripoll N, B.M., Bourin M *Nicotinic receptors and schizophrenia* Cur Med Res Opin 2004: p. 20:1057-74.
33. Goff DC, h.D., *Cigarette smoking in schizophrenia: relationship psychopathology and medication side effects* Am J Psychiatry, 1992: p. 149:1189-94.
34. Patkar AA, G.R., Lundy A, *Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia* J Nervment Dis, 2002: p. 190:604-10.
35. Beaulieu JM1, G.R., *The physiology,signaling,and pharmacology of dopamine receptors* Pharmacol Rev, 2011: p. 63:182-217.
36. Glantz LA, L.D., *Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia* Arch Gen Psychiatry, 2000: p. 57:65-73.
37. Woodruff A, Y.R., *Of mice and men, and chandeliers* PlaS Biol, 2008: p. 6:e243.
38. Rosenberg D, A.S., Segal AC,Kolodney G,Ratzishevsky I,Dikopoltsev E, et al., *Neuronal D-serine and glycine release via the asc-1 transporter regulates NMDA receptor-dependent synaptic activity* J Neurosci 2013: p. 33:3533-44.
39. Labaune J-P. Pharmacocinetique. In: Olie JP, D.J.A.J., editors *Medicaments antipsychotiques: evaluation ou revolution*. Paris Acanthe Edition 2001: p. 171-89.
40. Senon J-L, S.D., Richard D, *Therapeutique psychiatrique*. 1995, Hermann: Paris.
41. Spina E, d.L.J., *Metabolic drug intercatations with newer antipsychotics: a comparative review*. Basic Clin Pharmacol toxicol 2007: p. 100:4-22.
42. M.Stahl, S., *Les antipsychotiques (neuroleptiques)*. Psychopharmacologie essentielle, ed. Flammarion. 2002.
43. Association, A.P., *Practise guideline for the treatement of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1997: p. 154:1-63.
44. Markowitz JS, B.C., Moore TR *Atypical antipsychotics part 1 : pharmacology, pharmacokinetics and efficacy* Ann Pharmacother, 1999: p. 33:73-85.
45. Remington G, K.S., *Atypical antipsychotics: are some more atypical than others?*. Psychopharmacology, 2000: p. 148:3-15.
46. E, S., *Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics*. J Psychiatry Neurosci, 2000;: p. 25:137-53.
47. Misra LK, E.J., Hamlyn H, Fuller WC., *Quetiapine: a new atypical antipsychotic*. . S D J Med 1998: p. 51:189-93.
48. E., S., *Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics*. J Psychiatry Neurosci . 2000: p. 25:137-53.

Références Bibliographiques

49. McConville BJ, A.L., Thyrum PT, et al. ;, *Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders*. J Clin Psychiatry, 2000: p. 61:252- 60.
50. Markowitz JS, B.C., Moore TR. , *Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy*. Ann Pharmacother, 1999: p.;33:73-85.
51. Malla AK, N.R., Voruganti LP, *Improving outcome in schizophrenia: the case for early intervention*. CMAJ 1999: p. 160:843-6.
52. Evaluations, C.W.G.o.C.T., *Measuring outcome in schizophrenia: differences among the atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 1998: p. 59:3-9.
53. Procyshyn RM, Z.S., *Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with rispéridone or olanzapine*. Clin Ther 1998: p. 20:1203-17.
54. Beasley CM, J., Hamilton SH, Crawford AM, et al, *Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial*. Eur Neuropsychopharmacol 1997: p. 7:125-37.
55. Copolov DL, L.C., Kowalczyk B. , *A multicentre, double-blind randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia*. Psychol Med 2000: p. 30:95-105.
56. Arvanitis LA, M.B., *Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group*. Biol Psychiatry 1997: p. 42:233-46.
57. Keks N, M.P., Steele K, *The new antipsychotics. How much better are they?* Aust Fam Physician, 2000;: p. 29:445-50.
58. Charpentier A, G.M., Thomas P, *L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie* L'encephale, février 2009: p. 35(1):80-9.
59. Aarab C, E.F., Aalouane R, Rammouz T *Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophréniques: étude cas témoins*. Pan Afr Med J, Mars 2015: p. 20-273.
60. Viala A, C.F., Vacheron M-N, *Treatment Adherence with Early Prescription of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Recent-Onset Schizophrenia 131* Schizophr Res Treat, 2012: p. 2012:368687.
61. schizophrénie, I.c.d.r.d.l., - *stratégies de prescriptions*. Inf Psychiatr. 1 déc 2008: p. 84(10):949-54.
62. Kane JM, G.-R.C., *Clinical guideline recommendations for antipsychotic longacting injections*. Br J Psychiatry, nov 2009: p. 195(S52):s63-7.

Références Bibliographiques

63. Gaebel W, J.M., Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, et al., *First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies*. Schizophr Res Treat, 1 janv 2002: p. 53(1):145-59.
64. L'Encéphale., C.M.-A., *Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie*. 1 févr 2015: p. 41(1):84-92.
65. F., G., *Long acting injectable antipsychotics : a summary for prescribers*. Psychopharmacology Institute., janvier 2017: p. 1:5.
66. Klugh Kennedy W, P., BCPP, FASHP. , *When and how to use long-acting injectable antipsychotics*. Current Psychiatry, Aout 2012: p. 11(8):40-43.
67. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit Zyprexa.*; Available from: Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226144.htm>.
68. Pierre Chue, J.C., *A review of paliperidone palmitate*. 2012, Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, AL, Canada.
69. Betz R, G.T., Hosten E et al, *Paliperidone: 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9- hydroxy-2-methyl-1,6,7,8,9,9a-hexahydropyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one*. . Acta Cryst., 2012: p. 67, 2945–2946.
70. Agency, E.M.E., *Invega European Public Assessment Report*. EMEA, London, UK, . Scientifi discussion 2007: p. 1-58.
71. Sustenna., J.-O.I.I., *Product Monograph (2010) (revised 21 July 2010)*.
72. Cleton A, R.S., Hough D et al., *Assessment of the dose proportionality of paliperidone palmitate 25, 50, 100 and 150 mg eq., a new long-acting injectable antipsychotic following administration in the deltoid or gluteal muscles*. . Clin. Pharmacol. Ther. 83, S3, 2008.
73. Xeplion®, E.M.A., *Summary of product characteristics*.
74. Gopal S, G.-M.C., Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L., *Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia*. Curr. Med. Res. Opin, (2010: p. 26(2), 377–387.
75. Perry R, W.J., DiCrescento S., *Anaphylactoid reaction to paliperidone palmitate extended-release injectable suspension in a patient tolerant of oral risperidone*. . Am. J. Health. Syst. Pharm., 2012: p. 69(1), 40-43.
76. Einarson et al. Annals of General Psychiatry 2012, *Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece*. 2012: p. Page 5 of 8

Références Bibliographiques

77. H.L. Starr, L.M., S. Rodriguez, L. Alphs *Le traitement mensuel par palmitate de paliperidone (PP) versus les traitements antipsychotiques oraux journaliers retarde les conséquences négatives de la schizophrénie en « vie réelle » (étude PRIDE).*
78. Obunai, K., S. Jani, and G.D. Dargas,, *Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome.* Med Clin North Am, 2007: p. 91(6): p. 1169-84.
79. Andreas Schreiner *, K.A., A. Carlo Altamura , Manuel Franco , Philip Gorwood ,, J.S. Nikolaj . Neznanovf, Alp Ucok , Mathias Zink , Adam Janik , Pierre Cherubin ,, and L.H.a. Marjolein Lahaye *Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia.* 2015.
80. S. Druais, A.D., M. Cagnet, A. Godet ,C. Lançon ,P. Levy ,L. Samalin ,P. Guillon c, *Comparaison des bénéfices médico-économiques des antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie en France Comparaison des bénéfices médico-économiques des antipsychotiques dansle traitement de la schizophrénie en France.* L'encéphale, 2016.
81. David Hough , S.G., Ujjwala Vijapurkar , Pilar Lim , Margarita Morozova , Mariëlle Eerdeken, *Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.* ELSEVIER, 2010.
82. Thomas R Einarson , S.M.L., Pushpendra Goswami , Basile G Bereza , Kristel Van Impé *Analyse économique de la palipéridone injectable à action prolongée pour la schizophrénie chronique au Portugal.* 2016.
83. Guillon, S.D.A.D.M.C.A.G.C.L.o.P.L.L.S.P., *Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France* CroosMark, 2016.
84. ZEGAR Halima, Z.F., *Évaluation des effets métaboliques liés à la prise des antipsychotiques classiques versus atypiques chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie-CHU Tlemcen.* 2021.

Annexe : Questionnaire

Les donnes sociodémographiques

-Nom :

Date d'examen :

-Prénom :

-Sexe : Homme Femme

-Age :

-Numéro de téléphone :

-Adresse :

-Niveau d'instruction : jamais scolarisé élémentaire moyen lycée
université

-Situation familiale : Célibataire Marié Divorcé

-Nombres d'enfants :

-Profession : Fonction libérale Fonction public Etudiant Retraité

Chômeur (se)

Les antécédents

-Habitudes toxiques : Tabac alcool Drogue dures Aucune

-Antécédents personnels : Médicaux Chirurgicaux Aucun

-Hospitalisation sous Apo : Oui Non

-nombre d'hospitalisation durant une année sous APO :

-nombre d'hospitalisation durant une année sous LAI-PP :

- dose mensuelle de LAI-PP :

-Motif d'hospitalisation : automutilation hétéro agressivité

Idées délirant

- date de début de trouble :

-durée total des hospitalisations en jours :

Effets secondaires

-Effets secondai extrapyramidaux neurologiques prise de poids
maux de tête

- Effets extrapyramidaux : tremblements Akathisie rigidités musculaire

Dyskinésie syndrome parkinsonien

-effets secondaire au niveau du site d'injection :

Cout du traitement

- Salaire mensuelle si emploi :

-médicaments prescrit avec dose par mois :

-cout du médicament par mois :

-cout totale durant une année :

Tableaux

Tableau 5 : Effets des antipsychotiques selon la voie dopaminergique concernée [84]

VOIE DOPAMINERGIQUE CONCERNÉE	EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES
MÉSO-LIMBIQUE :	Activité thérapeutique antipsychotique sur les symptômes positifs : délire et hallucination mais aussi un blocage des mécanismes de récompenses physiologiques.
MÉSO-CORTICALE :	Augmentation des symptômes négatifs et cognitifs qui sont groupés par le terme de neuroleptic induced deficit syndrome. Déficits attentionnels et exécutifs
NIGRO-STRIÉE :	Troubles de la motricité Symptômes extrapyramidaux
TUBÉRO- INFUNDIBULAIRE :	<ul style="list-style-type: none"> - Aménorrhée Hyperprolactinémie : - Galactorrhée - Impuissance - Prise de poids

Tableau 6 : Les contre-indications des antipsychotiques atypiques [84]

<i>Classe chimique</i>	<i>Phénotiazine pipérazinée</i>		<i>Thioxanthènes</i>		<i>Butyrophénones</i>
<i>DCI</i>	<i>Fluphénazine décanoate</i>	<i>Pipotiazine palmitate</i>	<i>Flupentixol décanoate</i>	<i>Zuclopenthixol décanoate</i>	<i>Halopéridol décanoate</i>
<i>Spécialités</i>	<i>Modécate[®]</i>	<i>Piportil L4[®]</i>	<i>Fluanxol LP[®]</i>	<i>Clopixol AP[®]</i>	<i>Haldol decanoas[®]</i>
<i>Intervalle entre les deux injections</i>	<i>3-4 semaines</i>	<i>2-4 semaines</i>	<i>2-3 semaines</i>	<i>2-4 semaines</i>	<i>4 semaines</i>
<i>Dose</i>	<i>12,5 mg en dose initiale puis jusqu'à 50 mg en dose d'entretien</i>		<i>20 à 300 mg selon si symptômes négatifs ou positifs</i>	<i>100 mg en dose initiale puis jusqu'à 200 à 500 mg en dose d'entretien</i>	<i>50 mg en dose initiale puis jusqu'à 200 mg en dose d'entretien</i>

Tableau 7 : Neuroleptiques d'action prolongée NAP sous forme injectable[28]

	<i>Amisulpiride</i>	<i>Rispéridone</i>	<i>Clozapine</i>	<i>olanzapine</i>	<i>Aripiprazole</i>
Agranulocytose			+		
Hypersensibilité au produit	+	+	+	+	+
Grossesse/allaitement	+	+			+
Enfants					
Cardiopathie grave			+		+
Insuffisance rénale	+		+		
Insuffisance hépatique			+		
Glaucome, adénome			+	+	
Phéochromocytome	+				
Epilepsie non contrôlée			+		
Hémopathie			+		
Tumeur dépendante de la prolactine	+				

Tableau 8 : Les différents antipsychotiques d'action prolongée [28]

DCI	rispiridone	paliperidone	Aripiprazole	Olanzapine pamoate	Palipéridone
Spécialités	Risperdalconsta®	Xeplion®	Abilify Maintena®	Zypadhera®	Trevicta®
Intervalle entre les deux injections	2 semaines	2 semaines 4 semaines	4 semaines	2 à 4 Semaines	12 semaines
Doses	25 à 50 mg	25 à 150 mg	300 à 400 mg	Dépend de La dose Décidée par voie orale, jusqu'à 300 mg toutes les 2 semaines ou 405 mg toutes les 4 semaines	263 à 525 mg
Supplémentat ion oral	Pendant 3 semaines	Non	Voie orale maintenue pendant 14 jours à l'initiation (ente 10 et 20 mg)	Non	Non, injections de palipéridone antérieures

Tableau 9 : Prix de LAI-PP durant l'année 2021

Dose	Nombre de patient en %	Prix de l'unité
50mg	0	24298.70 DA
75mg	5	27943.21 DA
100mg	13	31399.83 DA
150mg	14	36167.40 DA

Figures

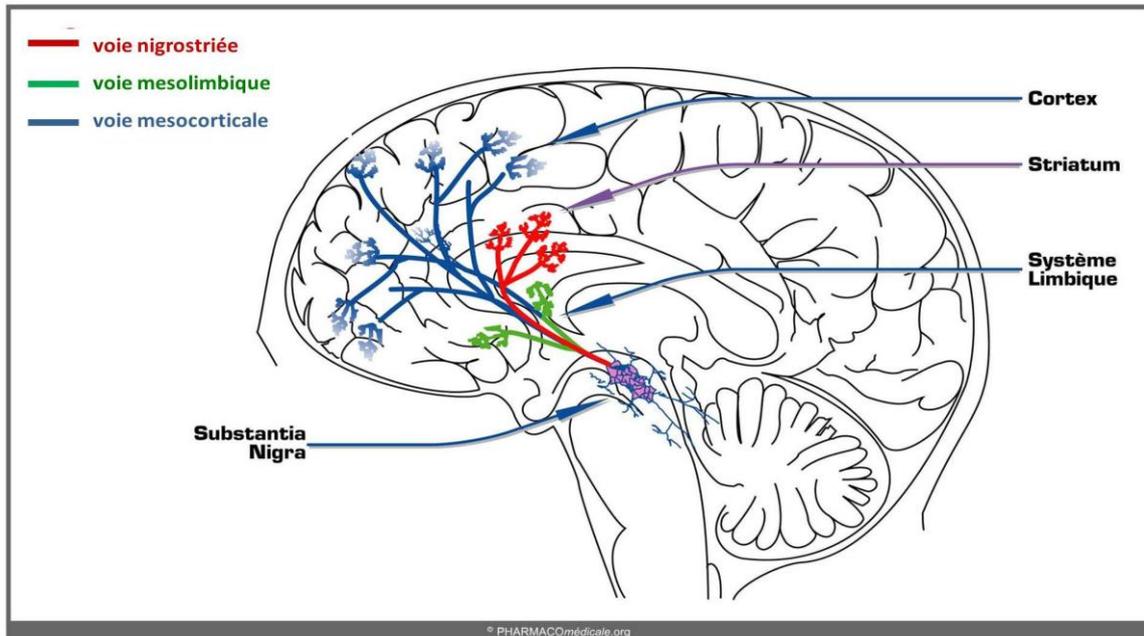


Figure 34 : Représentation des voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie

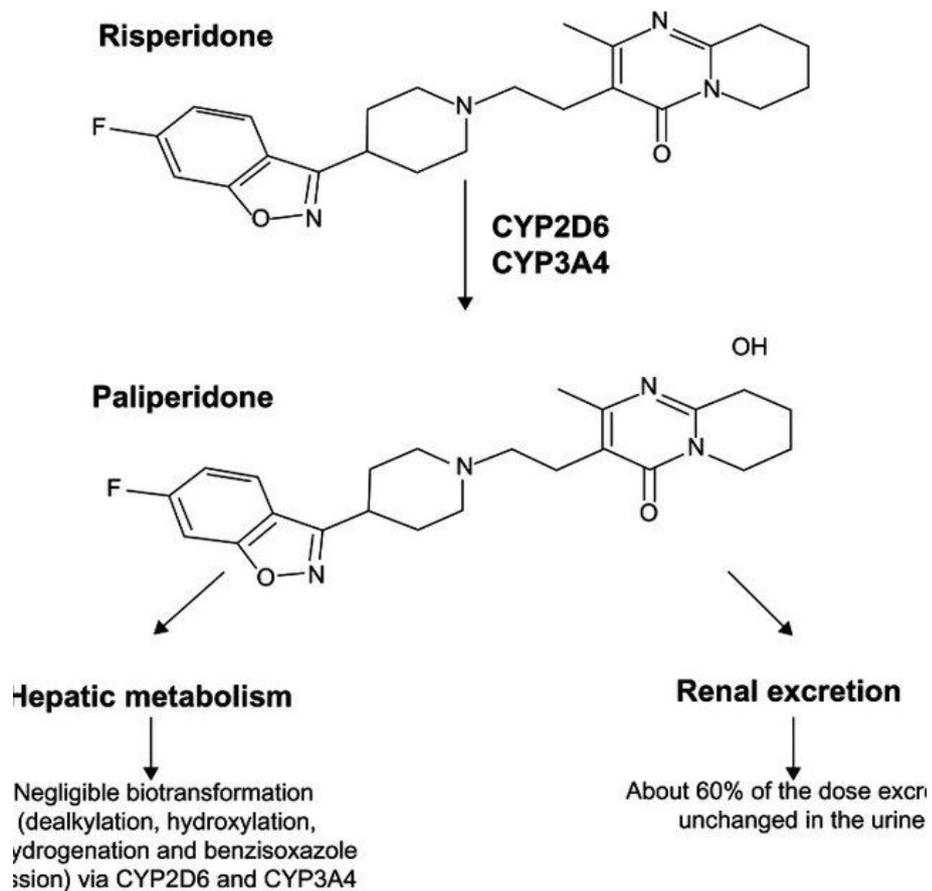


Figure 35 : métabolisme et élimination de RISPIRIDONE

Résumé

L'observance thérapeutique et le meilleur profil de tolérance des antipsychotiques atypique injectable à libération prolongée font d'eux un atout intéressant pour le traitement de la schizophrénie

Une étude observationnelle prospective à visée comparative a été réalisée au niveau de service de psychiatrie CHU Tlemcen, afin de comparer l'efficacité des antipsychotique a action prolonge LAI-PP versus les antipsychotiques atypiques oraux A cet égard, 64 patients ont été recrutés (moyen d'âge est de 38.18ans), 32 ont reçu LAI-PP et 32 patients sous APO. L'administration de LAI-pp une fois par mois, a démontré une meilleure efficacité dans la réduction de la gravité de la maladie et des réhospitalisations chez les patients schizophrènes ou atteints de troubles schizo-affectifs par apport à l'APO.

Mots clés : SCHIZOPHRENIE, APAP, APO ATYPIQUES, EFFICACITE, TAUX /DELAI AVANT RECHUTE

ملخص

إن الامتثال العلاجي ومظهر التحمل الأفضل لمضادات الذهان غير التقليدية القابلة للحقن طويلة الأمد تجعلها ميزة مثيرة للاهتمام لعلاج مرض انفصام الشخصية.

تم إجراء دراسة استباقية ذات هدف مقارن في قسم الطب الامراض العقلية بمستشفى تلمسان من أجل مقارنة فعالية مضادات الذهان طويلة المفعول مقابل مضادات الذهان الفموية غير التقليدية. في هذا الصدد تم تجنيد 64 مريضاً متوسط العمر هو 38.18 سنة تلقى 32 مريض الحقنة طويلة المفعول و 32 مريض مضادات الذهان الفموية.

اظهرت الحقنة فعالية جيدة في الحد من شدة المرض و عدم العودة الى المستشفى في مرضى انفصام الشخصية مقارنة بمضادات الذهان الفموية .

الكلمات الرئيسية: انفصام الشخصية , مضادات الذهان طويلة المفعول , مضادات الذهان الفموية غير التقليدية, فعالية المعدل / الوقت قبل الانهيار.

Abstract:

Therapeutic compliance and better tolerance profile of atypical injectable sustained-release antipsychotics (LAI-PP) make them an interesting asset for the treatment of schizophrenia.

A prospective comparative observational study was carried out at the level of the psychiatry department of the University Hospital of Tlemcen, in order to compare the efficacy of LAI-PP versus oral atypical antipsychotics. In this respect, 64 patients were recruited (average age 38.18%), 32 received LAI-PP and 32 patients received APO. The administration of LAI-pp once a month demonstrated good efficacy in reducing the severity of the illness and rehospitalizations in schizophrenic or schizoaffective patients compared to APO

Keywords : SCHIZOPHRENIA, APAP, ATYPICAL APO, EFFECTIVENESS, RATE/TIME BEFORE RELAPSE