

1h2:615-35/01

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE
ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme
de Docteur en Pharmacie

Présenté par :
Melle HELALI Amal
Melle BENCHACHOU Khadidja

Intitulé :
**Evaluation du syndrome métabolique chez les schizophrènes traités par
antipsychotiques**
Etude comparative population de schizophrènes VS population générale

Soutenu le 30-06-2012, devant le jury composé de :

Président:

Dr R.BENOSMANE

Maitre-assistant en psychiatrie à CHU Tlemcen

Membres:

Dr B. BENABADJI

Maitre assistant en microbiologie à CHU Tlemcen

Dr H. BENAMARA

Maitre de conférences de classe A en pharmacie galénique

Dr N. CHABNI

Maitre-assistant en épidémiologie à CHU Tlemcen

Encadreur:

Dr M.H. BOUCIF

Maitre-assistant en psychiatrie à CHU Tlemcen

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله و الصلاة و السلام على رسول الله و على اله و صحبه و من اتبع هداه

اما بعد :

يقول الله تعالى في كتابه الكريم : (إِنَّمَا يَخْشَى اللَّهَ مِنْ عِبَادِهِ الْعُلَمَاءُ) [فاطر:28]

وأخرج أبو داود و الترمذي عن أبي الدرداء قال: "سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ: مَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَبْتَغِي فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ، وَإِنَّ الْمَلَائِكَةَ لَتَضَعُ أُنْحَثَهَا لِطَالِبِ الْعِلْمِ رِضًا بِمَا يَصْنَعُ، وَإِنَّ الْعَالِمَ لَيْسْتَغْفِرُ لَهُ مَنْ فِي السَّمَوَاتِ وَمَنْ فِي الْأَرْضِ حَتَّى الْحَيَاتَانِ فِي الْمَاءِ، وَفَضَّلَ الْعَالِمُ عَلَى الْعَابِدِ كَفَضْلِ الْقَمَرِ عَلَى سَائِرِ الْكَوَاكِبِ، وَإِنَّ الْعُلَمَاءَ وَرَثَةُ الْأَنْبِيَاءِ، وَإِنَّ الْأَنْبِيَاءَ لَمْ يُورَثُوا دِينَارًا وَلَا دِرْهَمًا، وَإِنَّمَا وَرَثُوا الْعِلْمَ فَمَنْ أَخَذَهُ أَخَذَ بِحِطِّ وَافِرٍ"

و لما علمنا عظم منزلة العلم عند الله و رسوله نذرنا حياتنا لطلبه...

لقد كان لنا عظيم الشرف ان نقوم بإنجاز هذا البحث المتواضع, متحديتين مشقة المشوار بغية اخراجه على احسن وجه ممكن.

و على الرغم من هذا فإننا نردد مقولة العماد الاصفهاني:

اني رأيت انه لا يكتب انسان كتابا في يومه الا قال في غده:

لو غير هذا لكان احسن, و لو زيد هذا لكان يستحسن,

و لو قدم هذا لكان افضل, و لو ترك هذا لكان اجمل,

و هذا من اعظم العبر و دليل على استيلاء النقص على جملة البشر

و ختاماً نسال الله تعالى ان يجعل عملنا هذا خالصاً لوجهه الكريم

هلالي امال

بن شعشوع خديجة

Remerciements

A notre président de jury,

*Monsieur le chef de service de psychiatrie Dr **BENOSMANE***

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance

A notre encadreur,

*Monsieur le Dr **BOUCIF MH,***

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

Aux membres de notre jury,

*Madame le Dr **CHABNI**
Monsieur le Dr **BENABADJI**
Monsieur le Dr **BENAMARA***

*Vous avez accepté de siéger parmi nos juges
Soyez assurés de notre respectueuse considération*

*Nous remercions sincèrement l'équipe médicale auprès de laquelle nous avons travaillé :
Dr **BOUJEMAA**, Dr **BEDOU**, Dr **BOUCHENAK**, Dr **DAFI**, Dr **FEKAR**, Dr **HADJIDJ**,
Dr **SAFI BENSLIMANE** et Dr **SAIDI** et avec lesquelles nous avons partagé tant de
choses, sur la plan professionnel, mais aussi sur le plan humain*

Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience

Au personnel du service de psychiatrie :

*Les infirmiers : **SERIARI Abdelkader**, **GADIRI Boumediène**, **BOURICH Aboubakr** et
FARHAH Mohamed ;*

*Les infirmières et aides-soignantes : **BOURDIM Samia**, **MOULSEHOUL Sabrina** et
ZIAD Leila*

*Secrétaires : **ABDSALAM Abdelkader** et **SEFROU Amel***

*Agent de course : **AL ARBI CHRIF Boualam***

Merci pour votre aide

*Nous tenons à exprimer nos sincères et profonds remerciements au Dr. **REGAGBA
DERBALI** assistant en épidémiologie pour sa disponibilité, son accueil toujours aussi
chaleureux, pour le temps qu'il nous a consacré pour analyser les données et pour son
aide précieuse.*

Dédicaces

A nos chers parents,

*Qui nous ont toujours apporté le meilleur
Vous avez su nous guider et nous conseiller tout au long de notre parcours
Vous avez soutenu chacun de nos choix
Que ce travail soit le témoin de votre réussite*

A tous les membres de nos familles

*A nos amies et collègues de la promotion de la sixième année de pharmacie ,
Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissance et les moments inoubliables
passés ensemble. Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.*

... Amal

Et

...Khadidja

Table des matières

Liste des abréviations.....	8
Liste des tableaux	10
Listes des figures	11
I. Introduction :	13
II. Synthèse théorique :	15
Chapitre I : Troubles schizophréniques.....	16
I. Historique :.....	16
II. Epidémiologie :	17
III. Clinique :.....	18
IV. Diagnostic dans les classifications internationales :	19
V. Formes cliniques :.....	21
VI. Evolution :.....	22
VII. Etiopathogénie de la maladie :.....	24
VIII. Moyens et stratégies thérapeutiques :	26
VIII.1. Les méthodes biologiques :	27
VIII.2. Les psychothérapies :	27
Chapitre II : Les antipsychotiques	28
I. Définition et historique de découverte :	28
II. Les antipsychotiques typiques :.....	29
II.1. Classification :.....	29
II.1.1. Classification basée sur la structure chimique :.....	29
II.1.2. Classification basée sur le mode d'action neurochimique :.....	31
II.1.3. Classification basée sur l'activité thérapeutique :.....	31
II.2. Pharmacocinétique :.....	33
II.2.1. Absorption :	33
II.2.2. Distribution :	34
II.2.3. Métabolisme :	34
II.2.4. Elimination :	35
II.3. Pharmacodynamie :.....	35
II.3.1. Le système dopaminergique :.....	35
II.3.2. Effets des antipsychotiques sur le système dopaminergique :	38
II.3.3. Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs :	40
II.4. Indications :.....	41
II.4.1. Indications psychiatriques :	41
II.4.2. Indications non psychiatriques :	42

II.5.	Contre-indications :.....	43
II.5.1.	Contre-indications absolues :.....	43
II.5.1.	Contre-indications relatives :.....	43
II.6.	Les effets indésirables :.....	44
II.6.1.	Les effets psychiques :.....	44
II.6.2.	Les effets neurovégétatifs :.....	46
II.6.3.	Les effets neurologiques :.....	46
II.6.4.	Effets métaboliques et endocriniens :.....	48
II.6.5.	Toxicité hématologique :.....	49
II.6.6.	Complications digestives :.....	50
II.6.7.	Effets cutanés et oculaires :.....	50
II.6.8.	Atteintes cardio-vasculaires :.....	50
II.6.9.	Syndrome malin des neuroleptiques :.....	51
II.7.	Correction des effets secondaires des antipsychotiques :.....	52
II.7.1.	Correction des troubles psychiques :.....	52
II.7.2.	Correction des troubles neurologiques :.....	52
II.7.3.	Correction des autres troubles :.....	54
II.8.	Principales interactions des neuroleptiques :.....	56
II.9.	Précautions d'emploi des antipsychotiques typiques :.....	58
III.	Les antipsychotiques atypiques :.....	58
III.1.	Classification :.....	59
III.2.	Pharmacocinétique :.....	59
III.3.	Pharmacodynamie :.....	60
III.4.	Indications :.....	62
III.5.	Contre-indications :.....	62
III.6.	Effets indésirables :.....	63
III.6.1.	Risques cardiaques :.....	63
III.6.2.	Elévation de la prolactinémie :.....	63
III.6.3.	Prise de poids :.....	63
III.6.4.	Hypotension orthostatique :.....	63
III.6.5.	Dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose :.....	64
III.7.	Correction des effets secondaires :.....	64
III.8.	Principales interactions médicamenteuses :.....	64
III.9.	Précautions d'emploi des antipsychotiques atypiques :.....	65
Chapitre 3 : Syndrome métabolique.....		67
I.	Historique, définition :.....	67

II. Le syndrome métabolique chez le patient schizophrène :	71
III. Impact des antipsychotiques :	72
III.1. La prise de poids :	73
III.2. Troubles du métabolisme glucidique :	77
III.3. Perturbation du métabolisme des lipides :	79
IV. Complications du syndrome métabolique :	80
III. Partie pratique :	82
III.1.Problématique :	83
III.2.But de l'étude :	83
III.3.Objectif de l'étude :	83
III.4.Objectifs secondaires:	84
III.5.Matériels et méthodes :	85
III.5.1. Populations de l'étude :	85
III.5.2. Recueil de données :	86
III.5.3. Analyse statistique :	88
III.6.Résultats :	88
III.6.1. Présentation des deux populations :	88
III.6.1.1. Répartition des deux populations selon le sexe :	91
III.6.1.2. Répartition des deux populations selon le sexe et la tranche d'âge :	91
III.6.1.3. Répartition de la population schizophrène selon l'âge de début de trouble :	92
III.6.1.4. Répartition de la population schizophrène selon le niveau d'instruction :	93
III.6.1.5. Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle et le sexe :	93
III.6.1.6. Répartition des deux populations selon le sexe et l'état civil:	95
III.6.1.7. Répartition de la population schizophrène selon les modalités d'hébergement:	96
III.6.1.8. Répartition de la population schizophrène selon le sous type de schizophrénie :	96
III.6.1.9. Traitements antipsychotiques des sujets schizophrènes :	97
III.6.1.10. Traitements non antipsychotiques associés :	97
III.6.1.11. Les principales associations d'antipsychotiques :	98
III.6.1.12. Les antécédents familiaux chez les deux populations :	98
III.6.1.13. Les habitudes toxiques chez les deux populations :	100
III.6.1.14. Les troubles métaboliques chez les deux populations :	101
III.6.2. Syndrome métabolique chez les deux populations :	103
III.6.2.1. Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations :	104
III.6.2.2. Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe: ..	104
III.6.2.3. Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique:	105

III.6.2.4. Anciens et actuels traitements antipsychotiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique:	106
III.6.2.5. Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique:	106
III.7. Discussions des résultats :	108
IV. Conclusion :	116
ANNEXES	118
Références bibliographiques	127

Liste des abréviations

AGL : Acides gras libres

APA : Antipsychotique atypique

APT : Antipsychotique typique

AP1G: Antipsychotique de première génération

AP2G : Antipsychotique de deuxième génération

ATCD FAM: Antécédents familiaux

ATCD perso: Antécédents personnels

AVC : Accident vasculaire cérébral

CATIE: Clinical Antipsychotic Trial of Effectiveness

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CRP : Protéine C reactive

CYP : Cytochrome P

DCI : Dénomination commune internationale

GJA : Glycémie à jeun

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-VI

DTG: Diminution de la tolérance au glucose

EGIR: Européen d'Etude de la Résistance à l'Insuline

FDA: Food and Drug Organisation

GABA: Acide gamma-amino-butyrique

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HTA : Hypertension artérielle

IDF : International Diabetes Federation

IM : Intramusculaire

IMAO : Inhibiteurs des monoamines oxygénases

IMC : Indice de masse corporelle,

IV : Intraveineuse

KD : Constante de dissociation
LDL: Low Density Lipoproteins
LED: Lupus érythémateux disséminé
Min-Max: minimum-maximum
Moy: Moyenne
Nbr: Nombre
NCEP: ATP3: National Cholesterol Education's Program: Adult Treatment Panel 3
Nschiz: Non schizophrènes
OMS : Organisation mondiale de la santé
PET: Positron emission tomography
P systolique: Pression systolique
P diastolique: Pression diastolique
Schiz: Schizophrènes
Sign: Signification
SNC : Système nerveux central
SOHO: Schizophrenia Outpatient Health Outcomes
SPECT: Single-photon emission computed tomography
TA: Tension artérielle
TG : Triglycérides
TT: Tour de taille
T/H : Tour de taille/tour de hanches
VLDL: Very Low Density Lipoproteins
VS: Versus
5 HT: 5-Hydroxytryptamine

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des principales phénothiazines antipsychotiques

Tableau 2: Butyrophénones et apparentés

Tableau 3: Classification des antipsychotiques selon Simon et Puech

Tableau 4: Interactions pharmacologiques des neuroleptiques

Tableau 5: Contre-indications des antipsychotiques atypiques

Tableau 6: Principales interactions pharmacologiques des antipsychotiques atypiques

Tableau 7: Critères diagnostiques des trois définitions principales du syndrome métabolique

Tableau 8: Définition du syndrome métabolique IDF 2010

Tableau 9: Profil pondéral des antipsychotiques

Tableau 10: Affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs

Tableau 11 : Présentation des variables qualitatives

Tableau 12 : Présentations des variables qualitatives

Tableau 13 : Présentations des variables qualitatives

Tableau 14 : Prévalence du syndrome métabolique dans une population européenne de schizophrènes

Listes des figures

- Figure 01** : Classification clinique des antipsychotiques selon Bobon
- Figure 02** : Répartition des deux populations selon le sexe
- Figure 03** : Répartition des patients schizophrènes selon le sexe et la tranche d'âge
- Figure 04** : Répartition des témoins selon le sexe et la tranche d'âge
- Figure 05** : Répartition de la population schizophrène selon l'âge de début de trouble
- Figure 06** : Répartition des schizophrènes selon le niveau d'instruction
- Figure 07** : Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle
- Figure 08** : Répartition des patients schizophrènes selon l'activité et le sexe
- Figure 09** : Répartition de la population générale selon l'activité et le sexe
- Figure 10** : Répartition des patients schizophrènes selon le sexe et l'état civil
- Figure 11** : Répartition de la population générale selon le sexe et l'état civil
- Figure 12** : Répartition de la population schizophrène selon
- Figure 13** : Répartition de la population schizophrène selon le sous type de schizophrénie
- Figure 14** : Anciens et actuels traitement antipsychotiques des patients schizophrènes
- Figure 15** : Traitements non antipsychotiques pris par les patients schizophrènes
- Figure 16** : Principales associations d'antipsychotiques
- Figure 17** : Les antécédents familiaux de maladies métaboliques et psychiatriques chez la population schizophrène
- Figure 18** : Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez la population générale
- Figure 19** : La prise de toxiques chez les patients schizophrènes
- Figure 20** : Les habitudes toxiques chez la population générale
- Figure 21** : Les perturbations métaboliques chez la population schizophrène

Figure 22 : Les perturbations métaboliques chez la population générale

Figure 23 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations

Figure 24 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe

Figure 25 : Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

Figure 26 : Anciens et actuels traitements antipsychotiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique

Figure27 : Les habitudes toxiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique

Figure 28 : Les habitudes toxiques chez les témoins ayant un syndrome métabolique

I. Introduction :

Le syndrome métabolique, encore dénommé syndrome d'insulino-résistance ou syndrome X est devenu un problème médical fréquemment débattu et un sujet d'intérêt croissant pour les chercheurs et l'industrie pharmaceutique en raison de la fréquence des complications cardiovasculaires et de diabète type 2 qui y sont associés.^{1,2,3}

Depuis sa description, plusieurs définitions opérationnelles ont été proposées, notamment par l'OMS, le NCEP : ATP3, le groupe européen EGIR ou l'IDF, mais toutes incluent un ensemble de caractéristiques cliniques (obésité abdominale) au vu desquelles on peut suspecter un syndrome métabolique, mais qui ne peut être pleinement apprécié que par le recours à des analyses biologiques standards dont les valeurs limites sont variables en fonction de la définition retenue.^{4,5}

Actuellement, le syndrome métabolique touche environ 20% des sujets adultes et représente un important problème de santé publique du fait de son taux de progression qui risque de faire peser un coût considérable sur les systèmes de santé.¹

Les patients schizophrènes constituent une population particulièrement à risque à cet égard. En effet, les problèmes cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des patients atteints de schizophrénie, qui comparés, à la population générale, ont un risque doublé de mourir jeune d'une affection cardiovasculaire et une espérance de vie réduite de 20%.^{4,5,6,7,8}

A présent, il est établi que le syndrome métabolique est 2 à 3 fois plus fréquent chez les schizophrènes par rapport aux sujets sains.^{4,5,6,7,8}

Dans l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Effectiveness), qui regroupait 1460 patients schizophrènes, près de 52% des femmes et 31% des hommes étaient atteints de syndrome métabolique. La prévalence du diabète type 2 est aussi 4 à 5 fois plus élevée dans cette population de patients comparés à la population générale.^{4,5,6,8,9}

Ces derniers ont, selon plusieurs études, une tendance à développer une obésité abdominale et à manifester une résistance hépatique à l'insuline. En plus, une prédisposition génétique commune pourrait expliquer la grande comorbidité entre la schizophrénie et le syndrome métabolique.^{10,11,12,13}

Au niveau de leur mode de vie, plusieurs facteurs d'aggravation du syndrome métabolique découlent de la schizophrénie tels que le sédentarisme, le tabagisme, l'alcoolisme et les habitudes alimentaires malsaines.^{6, 8, 9, 10}

A tous ces problèmes s'ajoute la prise d'antipsychotiques, qui ont certes apporté une aide précieuse dans la prise en charge des patients schizophrènes, mais qui semblent, malheureusement être associés, à des degrés divers, à une constellation d'effets indésirables métaboliques, avec une risque accru d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique.^{6, 8, 10, 11, 12}

A partir de ce que nous venons de développer, se pose la question de savoir si le syndrome métabolique est réellement plus fréquent chez les schizophrènes traités par les antipsychotiques de première et/ou de seconde génération que chez la population générale ?

L'objectif de ce travail, est de confirmer la vulnérabilité des sujets schizophrènes traités par les antipsychotiques au syndrome métabolique par rapport aux sujets sains.

II. Synthèse théorique :

Chapitre 1 :
Troubles schizophréniques



Chapitre I : Troubles schizophréniques

I. Historique :

C'est à la psychiatrie de la deuxième moitié du XIX^e siècle qu'on doit la mise en ordre des notions cliniques qui vont donner naissance au cadre de la schizophrénie. Ainsi sont décrits des syndromes caractérisés par des affaiblissements intellectuels progressifs survenant chez des sujets jeunes, qui présentent une symptomatologie caractérisée par des délires, des hallucinations et par d'autres symptômes affectifs, cognitifs, psychomoteurs.

Les termes d'*idiotie acquise* chez Esquirol, puis de *démence précoce* chez Morel, puis chez Kraepelin, sont appliqués à ces tableaux, avant celui de schizophrénies, inventé par Bleuler.

Kraepelin sub-divise trois entités, soit *psychose maniaco-dépressive*, *démence précoce* et *paranoïa*, et d'autre part regroupe sous le terme de *démence précoce* l'*hébéphrénie* (de Hecker), la *catatonie* (de Kahlbaum) et la *démence paranoïde*. Pour Kraepelin, la *démence précoce* est marquée par une évolution déficitaire et par une désagrégation de la personnalité.

Hormis les différences entre les formes cliniques réunies sous le titre de *démence précoce*, cet auteur décrit les symptômes caractéristiques que sont les hallucinations auditives et tactiles, les délires, les troubles de la pensée, l'incohérence, l'affect émoussé, le négativisme, les stéréotypies et le manque de conscience morbide.

Pour Bleuler, psychiatre suisse, l'invention du terme de schizophrénie (esprit divisé) correspond à une théorie pathogénique basée d'abord sur la notion de dissociation ou altération des fonctions associatives. Cette altération est primaire et découle directement du processus morbide. Bleuler décrit des signes primaires rapportés à cette dissociation, qui en découlent spontanément, et des signes secondaires, réactions psychiques du malade à une atteinte interne ou externe, en quelque sorte surajoutés mais tout de même assez caractéristiques.¹⁴ Il définissait ainsi la schizophrénie : « il s'agit d'un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de *restitutio ad integrum* complète.¹⁵

A la suite de Bleuler, on assiste, surtout du côté anglo-saxon, à une extension du terme de schizophrénie, terme qui aura tendance à regrouper presque tous les délires chroniques et même certains plus aigus.

La psychanalyse s'est aussi intéressée de près à la schizophrénie, et à l'interprétation des contenus des délires mais aussi des autres symptômes.

D'autres conceptions de la schizophrénie ont eu en cours le long du XX^e siècle, dont celle, organodynamiste, de H.Ey, qui pose la schizophrénie comme une déstructuration autistique de la personnalité, avec une composante négative correspondant aux aspects déficitaires, et une composante positive correspondant à la recreation imaginaire d'un nouveau monde par les hallucinations et les délires.

A cette conception s'ajoutent ensuite des théories génétiques et neurobiologiques ou neurodéveloppementales qui font intervenir une vulnérabilité primordiale biopsychologique liée au développement du système nerveux central, et secondairement des facteurs d'environnement conduisant à l'éclosion clinique des troubles, l'état antérieur à la première décompensation représentant en quelque sorte une latence.¹⁴

II. Epidémiologie :

La prévalence de la schizophrénie est comprise aujourd'hui entre 0.8 et 1.2%. En France, 500000 patients seraient atteints de cette maladie. Elle touche surtout les sujets jeunes et elle est plus précoce chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen de début de la maladie est de 28.5 ans chez les hommes et de 32.4 ans chez les femmes. La plupart des schizophrènes sont célibataires, et le mariage tend à retarder le début de la maladie surtout chez les hommes.

Le risque de décès des schizophrènes est 20 fois plus important que dans la population générale. Les conduites addictives telles que l'alcoolisme, la toxicomanie et le tabagisme font souvent partie du mode de vie de certains schizophrènes : elles accompagnent la maladie.^{16,17}

En Algérie, il n'existe pas d'études épidémiologiques prospectives, menées à large échelle ou portant sur des échantillonnages étendus, mais seulement quelques études, surtout rétrospectives, entreprises en milieu hospitalier qui ont montré que 70% des lits d'hospitalisation en psychiatrie sont occupés par des schizophrènes et qu'il n'existe pas de différences significatives au niveau des deux populations algérienne et françaises en ce qui concerne l'épidémiologie, l'évolution et l'adaptation psychosociale et ce quelque soit la quantité ou la qualité des soins dispensés dans les deux pays.¹⁸

III. Clinique :

La schizophrénie est une des maladies les plus invalidantes, notamment chez les jeunes. Elle frappe surtout vers la fin de l'adolescence ou le début de l'âge adulte et peut durer toute la vie.

Les formes précoces débutant avant la puberté sont plus rares. L'OMS classe cette maladie dans le groupe des dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité. C'est un facteur majeur de désocialisation et de précarité.¹⁷

Elle est caractérisée par :

- ✓ Un syndrome dissociatif constant : manque de concordance entre le ton, la pensée, la cognition et l'exécution (alogie). Il se traduit par l'ambivalence, la bizarrerie, l'impénétrabilité et le détachement que l'on retrouve à tous les niveaux du fonctionnement mental d'un patient dont le comportement est volontiers dominé par des conduites négativistes (mutisme, refus du regard de l'autre, fugue, clinophilie, claustration) ;¹⁹
- ✓ Des manifestations positives (ou productives) plus spectaculaires. Le « délire » est la croyance irréductible et inébranlable à une conception fautive de la réalité. On le définit par l'étrangeté des perceptions, la dépersonnalisation avec vécu de morcellement du corps (sentiment qu'il se désagrège, perd son unité), des idées d'influence par lesquelles le malade est soumis à des communications, des téléguidages de la pensée, des paroles forcées, des hallucinations cénesthésiques (corporelles, visuelles ou auditives) sans rapport avec la réalité et angoissantes. L'évolution de la maladie se fait vers une désagrégation totale de la personnalité mais des rémissions totales ou partielles sont parfois décrites ;¹⁹
- ✓ Des symptômes déficitaires (ou négatifs) paraissent avoir une origine complexe. On distingue des signes primaires, persistants et des signes secondaires, liés au trouble induit par les manifestations productives, par la dépression souvent associée, par l'akinésie induite par la plupart des traitements médicamenteux antipsychotiques, par l'hypostimulation liée à l'institutionnalisation. Il est parfois difficile d'établir une distinction entre les signes négatifs primaires et secondaires ;¹⁹
- ✓ Des troubles cognitifs importants et qui imposent d'être reconnus afin de bénéficier d'un traitement les intégrant à part entière.¹⁹

Ces symptômes sont d'intensité variable et peuvent ou non s'associer au cours de l'évolution.

Les signes positifs, délire et dissociation, apparaissent généralement en début de maladie, alors que les signes déficitaires (retrait autistique) surviennent généralement plus tardivement.

A ces signes peuvent s'associer d'autres signes moins spécifiques. L'angoisse est fréquente et souvent intense. Elle peut s'exprimer sous la forme d'une angoisse de dépersonnalisation (le malade ne reconnaît plus son environnement).¹⁵

IV. Diagnostic dans les classifications internationales :

Depuis Bleuler, différents travaux, études ou enquêtes visant à obtenir un consensus international sur le diagnostic des troubles schizophréniques, n'ont cessé de se succéder du fait de nombreuses discordances. Aujourd'hui la classification internationale des troubles mentaux (CIM-10) et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM4 sont deux classifications de référence qui proposent une classification précise et consensuelle des critères symptomatiques des schizophrénies tout en tenant compte des sub-catégories.¹⁶

Selon le DSM4 le diagnostic de la schizophrénie repose les six critères suivants :

- A. Symptômes caractéristiques : deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :
1. Idées délirantes
 2. Hallucinations
 3. Discours désorganisé (c.à.d. coq à l'âne fréquent ou incohérence)
 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 5. Symptômes négatifs, p.ex., émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

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

- B. Dysfonctionnement social/des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).
- C. Durée : des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins six mois. Cette période de six mois doit comprendre au moins un mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.à.d. symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.
Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le critère A présents sous forme atténuée (p. ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).
- D. Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur : un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
- E. Exclusion d'une affection médicale générale/due à une substance : la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.à.d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou à une affection médicale générale.
- F. Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des

hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ou moins quand elles répondent favorablement au traitement.²⁰

V. Formes cliniques :

Les formes cliniques sont très diverses, cinq formes classiques ont été individualisées selon le DSM IV :

- Type paranoïde :

Un type de schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Une préoccupation par une ou plusieurs idées délirantes ou par des hallucinations auditives fréquentes.
- B. Chacune des manifestations suivantes n'est au premier plan : discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, ou affect abasé ou inapproprié.

- Type désorganisé :

Un type de schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Toutes les manifestations suivantes sont au premier plan :
 - 1) Discours désorganisé
 - 2) Comportement désorganisé
 - 3) Affect abasé ou inapproprié
- B. Ne répond pas aux critères du type catatonique.

- Type catatonique :

Un type de schizophrénie dominé par au moins deux des manifestations suivantes :

- 1) Immobilité motrice se manifestant par une catalepsie (comprenant une flexibilité cireuse catatonique) ou une stupeur catatonique
- 2) Activité motrice excessive (apparemment stérile et non influencée par des stimulations extérieures)

- 3) Négativisme extrême (résistance apparemment immotivée à tout ordre ou maintien d'une position rigide s'opposant aux tentatives destinées à la modifier) ou mutisme
- 4) Particularités des mouvements volontaires se manifestant par des positions catatoniques (maintien volontaire d'une position inappropriée ou bizarre), des mouvements stéréotypés, des maniérismes manifestes, ou des grimaces manifestes
- 5) Echolalie ou échopraxie.

- **Type indifférencié :**

Un type de schizophrénie comprenant des symptômes répondant au critère A, mais ne répondant pas aux critères du type paranoïde, désorganisé, ou catatonique.

- **Type résiduel :**

Un type de schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Absence d'idées délirantes manifestes, d'hallucinations, de discours désorganisé, et de comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- B. Persistance d'éléments de la maladie, comme en témoigne la présence de symptômes négatifs ou de deux ou plusieurs symptômes figurant dans le critère A de la schizophrénie, présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Les deux formes cliniques les plus fréquentes sont la forme désorganisée déficitaire ou « négative » et la forme paranoïde ou productive ou « positive », et elles ont toutes les deux une évolution, un pronostic et une réactivité au traitement distincts.²⁰

VI. Evolution :

Il faut savoir que 15 à 20% des schizophrénies débutantes évoluent favorablement. Sinon, la maladie évolue en général avec des rechutes de psychose aiguë dans les premières années puis se stabilise avec des symptômes résiduels d'intensité variable selon les sujets. Il est également important de savoir que des états dépressifs apparaissent souvent au décours d'un épisode aigu. Ils requièrent une prise en charge spécifique en raison du risque de suicide particulièrement important pendant cette période.¹⁷

L'évolution à la phase d'état de la maladie :

On distingue trois grandes modalités évolutives :

- Une première modalité d'évolution est celle où la phase prodromique est brève et les symptômes de la phase aiguë active sont essentiellement productifs (hallucinations et pensée délirante). Si le malade est soigné précocement et avec une thérapie appropriée, on peut observer dans de nombreux cas, une réduction progressive de la symptomatologie avec une rémission totale ou quasi-totale.
- Une deuxième modalité d'évolution est celle caractérisée par une phase prodromique lente et de longue durée et une évolution insidieuse et progressive jusqu'à la phase aiguë active. Dans ces cas la détérioration comportementale est également lente et progressive mais avec un fort appauvrissement de l'idéation et de la communication. L'aggravation progressive de la symptomatologie dans le temps est suivie par une stabilisation de la maladie après 10 à 15 ans d'évolution. Il faut souligner que, dans ces cas aussi, un traitement précoce peut améliorer le pronostic.
- Chez un nombre limité des patients, l'évolution tend à se poursuivre jusqu'à une désagrégation profonde de l'état mental.¹⁷

L'évolution à la phase résiduelle :

Le terme résiduel définit un état plus ou moins stabilisé depuis plusieurs années sans survenue de phases actives aiguës. Plusieurs études récentes montrent qu'on peut observer :

- Une restitution *ad integrum* chez 25 à 30% des sujets, avec un retour de l'état fonctionnel à un niveau quasi pré-morbide, c.à.d. avant l'apparition de la maladie aiguë.
- Une résolution partielle dans 50% des cas avec une évolution vers un état fonctionnel « disadaptatif » mais stabilisé et sans signes psychotiques.
- Une détérioration progressive dans 20 à 25% des cas avec chronicisation, dégradation sociale et psychique profonde et désagrégation totale. L'évolution ultime se fait dans ces cas vers un état terminal de démence.¹⁷

Pronostic à long terme :

Actuellement, il est admis que le pronostic dépend surtout de la qualité du soutien psychosocial, de l'accès aux soins et de l'adhérence aux prises en charge proposées. Un diagnostic précoce et le recours aux nouveaux médicaments antipsychotiques, la réduction de l'hospitalisation à long terme et une assistance psychiatrique améliorée, ont permis de modifier considérablement l'évolution à long terme de la maladie.

Ainsi les prises en charges actuelles permettent pour près de la moitié des cas de retrouver des sources d'investissement ainsi que de reprendre des activités sociales et parfois professionnelles.

En effet, il est aujourd'hui possible d'observer, pour un nombre considérable de sujets, une rémission satisfaisante de la symptomatologie avec une possibilité accrue de réinsertion sociale totale ou partielle. Pour les autres, la persistance des symptômes résiduels surtout négatifs ou la pérennisation des rechutes compromet fortement l'autonomie et nécessite parfois le recours à des hospitalisations successives.¹⁷

VII. Etiopathogénie de la maladie :

De nombreux travaux ont été réalisés pour étudier les causes et les mécanismes de la maladie (la pathogénie). Plusieurs modèles pathogéniques et hypothèses étiologiques ont été proposés mais aucun, à lui seul, ne permet d'expliquer la maladie.¹

Les modèles actuels postulent l'existence de plusieurs facteurs étiologiques intervenant à différents niveaux (clinique, cognitif, génétique...)¹⁵

- ✓ L'intervention de facteurs génétiques dans la schizophrénie paraît bien démontrée, cependant ce mode de transmission reste discuté et le lien entre les facteurs génétiques et les autres facteurs de la maladie est peu clair. Les études d'adoption vont dans le sens d'un risque accru de schizophrénie dans la famille au premier degré d'un patient schizophrène. Les études de jumeaux montrent un risque plus élevé pour la schizophrénie chez les jumeaux homozygotes que les hétérozygotes.¹⁵
- ✓ L'origine biologique de la maladie ne fait également plus doute aujourd'hui. L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système dopaminergique a été la première hypothèse biologique retenue. Elle reposait sur le fait que les antipsychotiques agissaient en bloquant les récepteurs dopaminergiques et qu'à l'inverse, les agonistes dopaminergiques aggravaient les symptômes schizophréniques.

Cependant, tous les symptômes ne pouvaient être expliqués par une hyperdopaminergie.¹⁵

L'hypothèse d'une hypodopaminergie sous-tendant les symptômes négatifs est venue compléter le modèle dopaminergique de la maladie.¹⁵

Depuis, d'autres systèmes neurotransmetteurs ont été explorés et semblent jouer également un rôle dans la maladie tels que : le système glutamatergique, système gabaergique et système sérotoninergique.¹⁵

Ces différents systèmes de transmission interagissent entre eux et c'est une perturbation de l'équilibre de leur fonctionnement qui pourrait être responsable des troubles observés.

Même si aucun de ces modèles ne permet à lui seul d'expliquer l'ensemble de la symptomatologie schizophrénique, ces travaux confirment l'existence d'anomalies biologiques sous-tendant la maladie schizophrénique et permettent d'orienter les recherches psychopharmacologiques vers de nouveaux produits.¹⁷

- ✓ Des hypothèses neuroanatomiques ont également été avancées.

Les études d'imagerie cérébrale (scanner et imagerie par résonance magnétique IRM) ont, dans un premier temps, mis en évidence des anomalies structurales du cerveau chez les schizophrènes déficitaires, et en particulier un élargissement des ventricules cérébraux.

Au vu des résultats d'études plus récentes, l'hypothèse d'anomalies lésionnelles a été remplacée par celle d'anomalies fonctionnelles du cerveau, n'apparaissant que lorsque certaines fonctions sont sollicitées. Ces anomalies fonctionnelles ont été mises en évidence grâce aux nouvelles techniques d'enregistrements de l'activité cérébrale, montrant une hypoactivité dans certaines régions cérébrales lors de la passation de tâches expérimentales mettant en jeu une fonction cognitive donnée.¹⁵

- ✓ Plus récemment, l'hypothèse d'une anomalie neurodéveloppementale a été postulée, permettant d'expliquer les anomalies cognitives des schizophrènes. D'après cette hypothèse, certaines capacités cognitives « de haut niveau » (organisation de l'action, conscience de l'action, attribution d'interventions) permettant un bon ajustement du sujet à son milieu et à autrui, ne se mettraient pas

en place normalement à l'adolescence chez le schizophrène. Ce déficit neurodéveloppemental pourrait être d'origine génétique, mais également viral.¹⁵

- ✓ En fin, les facteurs environnementaux et en particulier familiaux jouent également un rôle dans la survenue du trouble. L'attitude de l'entourage familial et notamment l'expression d'émotions négatives, hostiles, rejetantes vis-à-vis du schizophrène, influencent la fréquence des rechutes et l'évolution de la maladie.¹⁵

L'ensemble de ces facteurs participent à des degrés divers à l'étiopathogénie de la maladie.

VIII. Moyens et stratégies thérapeutiques :

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante, nécessitant une prise en charge spécialisée, prolongée et adaptée à chaque patient et sa famille. La chronicité des troubles impose une prise en charge ambulatoire et hospitalière, où l'intervention de toute une équipe pluridisciplinaire permet un dépistage précoce des rechutes, prévient le recours à l'hospitalisation et aide à maintenir une insertion socioprofessionnelle.¹⁵

Il n'existe pas de traitement « codifié » valable pour tout patient. Le traitement est fonction de la forme clinique de la maladie, du stade évolutif, de la personnalité du sujet, de la qualité de l'entourage familial, des possibilités de réinsertion sociale... il doit être le plus précoce possible.¹⁵

Le projet thérapeutique doit inclure trois dimensions : un traitement médicamenteux, une psychothérapie individuelle, une prise en charge du « milieu » (prise en charge familiale, sociale).¹⁵

La plupart des formes de psychothérapie individuelle ou en groupe proposées aux sujets schizophrènes sont d'inspiration cognitivo-comportementale et éducationnelle. Leur objectif est d'améliorer l'adaptation, le fonctionnement cognitif et social dans la vie quotidienne, en compensant les déficits liés à la maladie par un apprentissage et un entraînement. La psychoéducation sur la maladie est de plus en plus répandue. Elle semble améliorer l'adhésion aux soins et diminuer le risque de rechute.²¹

La thérapie familiale peut adopter différents modèles théoriques (thérapie systémique, psychoéducation familiale, etc.). Le retentissement de la maladie sur l'entourage et le fonctionnement familial comme le rôle du comportement de la famille

dans l'évolution du sujet étant très importants, cette prise en charge, qui n'est pas toujours réalisable, est précieuse.²¹

VIII.1. Les méthodes biologiques :

VIII.1.1. Les chimiothérapies :

Le traitement médicamenteux joue un rôle capital, il est basé sur la prescription des antipsychotiques.²¹ (dont nous allons parler ci-dessous)

VIII.1.2. Les thérapeutiques convulsivantes :

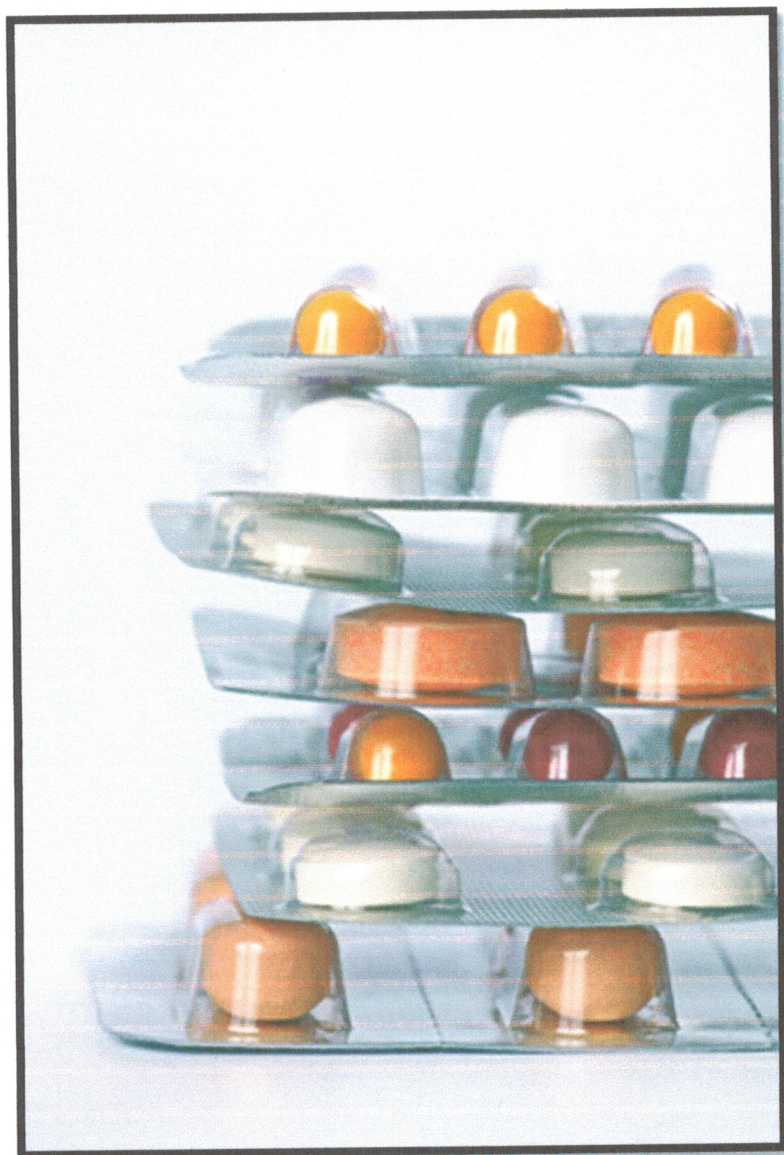
La schizophrénie n'est pas une indication de première intention des électrochocs ou électroconvulsivothérapie (ECT). L'utilisation des électrochocs peut, toutefois, être associée aux antipsychotiques en deuxième intention dans certaines formes cliniques où elle peut potentialiser l'action des antipsychotiques. Elle n'est indiquée qu'en phase active aiguë et grave.¹⁷

VIII.2. Les psychothérapies :

[17, 22, 23, 24, 25] Voir ANNEXE 2

Chapitre 2 :

Les antipsychotiques



Chapitre II : Les antipsychotiques

I. Définition et historique de découverte :

Jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (barbituriques...). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (électrochocs...) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique.²⁷

Dès 1952, Laborit et al. ont utilisé la chlorpromazine (une phénothiazine sans propriétés antihistaminiques) en anesthésie et dans l'hibernation artificielle. Ils avaient remarqué que ce médicament (utilisé seul ou en association) produisait un effet psychique de désintéressement et ils en avaient conclu qu'il pourrait être appelé à des applications psychiatriques.²⁷

Peu après, Delay et Deniker ont posé les principes de la cure neuroleptique et ont précisé les indications de la chlorpromazine utilisée seule dans les principaux types de psychoses aiguës.

Dès 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs effets secondaires décrits.

Le terme neuroleptique a été proposé en 1955; il signifie littéralement « qui prend le nerf ». Les premiers essais thérapeutiques de ces médicaments dans les psychoses aux États-Unis et au Canada datent de 1953.²⁷

Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck a observé que la réserpine (alcaloïde), possédait des propriétés thérapeutiques proches de celles de la chlorpromazine, ainsi que des effets secondaires neurologiques similaires.²⁷

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésies tardives ont été signalés par H. Ey dès 1956, puis décrits par Sigwald en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker avec l'halopéridol.²⁷

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie des cinq critères psychophysiologiques de la définition du terme de neuroleptique selon Delay et Deniker 1957 :

- ✓ Création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- Diminution de l'initiative motrice ;
- Rareté et lenteur des mouvements ;

- Indifférence psychique, neutralité émotionnelle ;
- Inhibition des réflexes conditionnés ;
- ✓ Efficacité sur l'excitation et l'agitation ;
- ✓ Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- Action anti délirante ;
- Action anti hallucinatoire ;
- Action désinhibitrice ou stimulante ;
- ✓ Apparition de syndromes extrapyramidaux et végétatifs ;
- Syndrome akinétique ou hyperkinétique ;
- Hypertonie extrapyramidale ;
- Tremblements, dyskinésies ;
- Action antiémétique ;
- Hypotension artérielle, constipation, sécheresse des muqueuses (hypo sialorrhée), modification de la régulation thermique ;
- ✓ Effets dominants sur les structures cérébrales sous corticales ;²⁸

Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptiques a été mise à la disposition des psychiatres. Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique.²⁸

La différence entre ces deux ensembles repose essentiellement sur des critères cliniques, mais il existe aussi des critères pharmacologiques d'appartenance à un des deux.²⁸

La dénomination « antipsychotique » a été adoptée au lieu de « neuroleptique » dans les textes des autorisations de mise sur le marché (AMM) comme dans ceux des références médicales opposables (RMO).¹⁹ Elle est préférée car elle est moins limitative que le terme « neuroleptique »²⁹

II. Les antipsychotiques typiques :

II.1. Classification :

II.1.1. Classification basée sur la structure chimique :

Les antipsychotiques conventionnels ou classiques sont classés en trois groupes principaux : Les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides, au sein des quels existent des sous groupes isostères (thioxanthènes, dibenzothiazépines, dibenzooxazépines, etc.).¹⁹

✓ **Les phénothiazines :**

Ces composés se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène.¹⁹

Deux substituants se greffent sur cette structure de base :

- R1 est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparée par trois carbones de l'azote intranucléaire (sinon, il s'agit de phénothiazines antihistaminiques ou antiparkinsoniennes).
- R2 sa nature détermine la sous classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline.

Selon qu'elle soit aliphatique, linéaire ou pipéridinée, les phénothiazines sont classés en trois groupes :¹⁹

Tableau 1 : Classification des principales phénothiazines antipsychotiques

Phénothiazines aliphatiques
Chlorpromazine Largactil®
Lévomépromazine Nozinan®
Cyamémazine Tercian®
Phénothiazines pipérazinées
Fluohénazine Modécate®
Phénothiazines pipéridinées
Pipotiazine Piportil®
Propériciazine Neuleptil®

D'autres structures tricycliques proches des phénothiazines ont été synthétisées : les thioxanthènes (structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone, les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopenthixol) ; les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine).

²⁷

✓ **Les butyrophénones :**

Sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques :²⁷

Tableau 2 : butyrophénones et apparentés

Butyrophénones pipéridiniées
Halopéridol Haldol®
Dropéridol Droleptan®
Pipampérone Dipipéran®
Dérivés apparentés
Pimazide Orap®

✓ **Les benzamides :**

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présente en ortho un groupe méthoxy. Ils sont chimiquement affiliés à la procaïnamide¹⁹

II.1.2. Classification basée sur le mode d'action neurochimique :

- ✓ Les antipsychotiques les plus antinoradrénergiques et antihistaminiques possèdent des propriétés sédatives marquées ; leurs effets anticholinergiques contrebalancent l'émergence des effets extrapyramidaux (cas général des phénothiazines) ;
- ✓ Les butyrophénones et les phénothiazines pipérazinées, aux effets antidopaminergiques puissants, non compensés par leurs très faibles effets anticholinergiques, exercent des effets antipsychotiques réducteurs et neurologiques puissants ;
- ✓ Les phénothiazines pipéridinées (exception faite de la pipotiazine) et les benzamides (exception faite de l'amisulpride) possèdent des effets antipsychotiques moyens, liés à des effets antidopaminergiques médiocres : elles sont réservées en général aux traitements d'entretien.¹⁹

II.1.3. Classification basée sur l'activité thérapeutique :

Il existe plusieurs classifications des antipsychotiques selon leurs effets cliniques :²⁷

En 1960, Lambert et Revol répartissent les antipsychotiques selon un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle incisif (ou antipsychotique).¹⁹

Sur cet axe, en allant de gauche à droite, ils ont ainsi situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs, c'est à dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'anxiété, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs, et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux.

Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres antipsychotiques en fonction de la prévalence de l'une ou de l'autre de ces deux caractéristiques.

Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir les indications préférentielles des antipsychotiques.²⁷

Deniker et Ginestet, en 1971, conservent le principe d'une classification biaxiale en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs, tout en intégrant une corrélation aux effets latéraux.¹⁹

Cette classification distingue quatre catégories d'antipsychotiques (selon un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur) :

1. Les sédatifs, ayant des effets végétatifs importants ;
2. Les moyens, ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
3. Les polyvalents qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
4. Les désinhibiteurs, qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.²⁷ (Voir ANNEXE 3)

Bobon (1972-1975) propose un modèle en étoile à six branches dont les longueurs sont proportionnelles de 0 à 5 à l'effet observé pour un antipsychotique prescrit à une posologie donnée.¹⁹

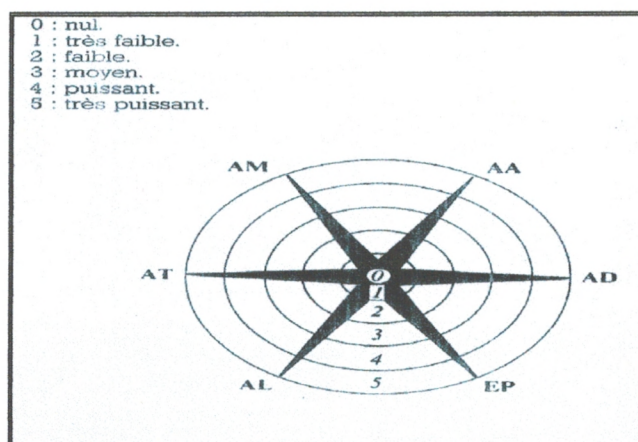


Figure 01 : Classification clinique des antipsychotiques selon Bobon

Aux actions psychiques classiques (AD antidélirante, AA antiautistique, AT ataraxique), il ajoute une quatrième propriété AM antimanique, et ne retient en revanche que deux effets latéraux (AL adrénolytiques, EP extrapyramidaux).¹⁹

La classification de Petit et Clonna, introduit le paramètre posologie et a ainsi distingué des antipsychotiques monopolaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée, des antipsychotiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu'ils sont réducteurs et sédatifs à fortes doses.²⁷

Simon, Puech et Lecrubien (1983), partant de la scission en molécules sédatives, antipsychotiques et désinhibitrices et la théorie des schizophrénies productives hyperdopaminergiques et des schizophrénies déficitaires hypodopaminergiques, proposent de considérer, de part et d'autre d'un groupe médian (Largactil, Haldol), des antipsychotiques :

1. Sédatifs à faibles doses et antiproductifs à fortes doses (Nozinan) ;
2. Antidéficitaires (au sens de désinhibiteurs) à faibles doses, antiproductifs à fortes doses et sédatifs à très fortes doses (Moditen, Dogmatil).¹⁹

Tableau 3 : Classification des antipsychotiques selon Simon et Puech

	Sédation	Antiproductif	Antidéficitaire	
Nozinan®	+++	+		sédatif à faible dose, antiproductif à fortes
Tercian®	+++	+		
Neuleptil®	+++	+		
Largactil®	++	+++		antidéficitaire à faibles doses, antiproductif à fortes doses, sédatif à très fortes doses
Haldol®	+	+++	+	
Moditen®	+	+++	++	
Piportil®	-	+++	++	
Fluanxol®	+	++	++	
Orap®		++	+++	
Dogmatil®		++	+++	

II.2. Pharmacocinétique :

II.2.1. Absorption :

Les antipsychotiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale.

Administrés par voie orale, les antipsychotiques sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Cette absorption dépend de la liposolubilité du produit (les phénothiazines les plus liposolubles sont les plus rapidement résorbées), de la dégradation éventuelle au niveau de l'intestin grêle et est extrêmement variable d'un individu à l'autre.

Ils subissent aussi un effet de premier passage hépatique important et très variable, diminuant ainsi la quantité d'antipsychotique disponibles.¹⁹

La résorption après injection intramusculaire est plus rapide et les taux plasmatiques sont obtenus plus rapidement qu'après administration per os.¹⁹

La résorption est totale, dans un délai variant de 3 à 4 heures. La biodisponibilité est généralement supérieure à 90%²⁷

II.2.2. Distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques : cette fixation concerne l'albumine, accessoirement les lipoprotéines. Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, plutôt élevé, ce pourcentage est plus faible pour les métabolites.

Dans divers pathologies, la fixation augmente du fait d'un accroissement des taux de certaines protéines circulantes : la fraction libre devient très basse, d'où résistance au traitement.¹⁹

Demi-vie: cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier de une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre(en règle 4 à 5 demi-vies). Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques.²⁷

II.2.3. Métabolisme :

Les antipsychotiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans l'urine. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein.¹⁹

La plupart des antipsychotiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques et dans certaines interactions médicamenteuses.²⁷

Certaines isoenzymes CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique et leur activité dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des antipsychotiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.¹⁹

Les biotransformations se déroulent dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes comprennent des réactions d'hydroxylation (aromatique, acyclique et alicyclique), de sulfoxydation, de désalkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison...etc.

Plusieurs voies de dégradation peuvent concerner une seule molécule, d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité :

Les métabolites des phénothiazines sont actifs quoique de façon inférieure aux molécules mères. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisées (leurs métabolites étant inactifs).

Par ailleurs, après un certain temps d'administration, peut apparaître une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique.¹⁹

II.2.4. Elimination :

Les antipsychotiques sont essentiellement éliminés par voie rénale après biotransformation en métabolites hydrosolubles ; ils le sont aussi accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fèces.

La clairance métabolique, rendant compte de la capacité de l'organisme à éliminer les antipsychotiques, élevée pour l'ensemble de ces produits, est principalement dépendante du catabolisme hépatique.

Les troubles fonctionnels rénaux ne retardent pas, en général, l'élimination des antipsychotiques car ceux-ci apparaissent en quantité minime dans l'urine sous forme inchangée.¹⁹

II.3. Pharmacodynamie :

II.3.1. Le système dopaminergique :

II.3.1.1. Les voies dopaminergiques :

En ce qui concerne l'action des antipsychotiques, il faut mentionner principalement trois systèmes dopaminergiques « longs » et un système dopaminergique « court ».

Le système nigrostriatal : Les neurones sont groupés dans la substance noire et se projettent vers le noyau caudé et le putamen.³⁰ Cette voie est impliquée dans le contrôle du mouvement. Une perte neuronale à ce niveau entraîne l'apparition d'une maladie de parkinson.²⁷

- ✓ Le système mésolimbique où les projections prennent leur origine du tegmentum ventral (A10) et se distribuent vers l'amygdale, le cortex piriforme, les noyaux du septum latéral, et le noyau accumbens.³⁰ Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences. Le fonctionnement excessif de ce système chez l'être humain pourrait entraîner des associations inadéquates entre les

intentions du sujet et des événements extérieurs, ainsi qu'on l'observe dans la psychose.²⁷

- ✓ Le système mésocortical ayant des fibres issues de la région A 10 qui se projettent vers le cortex frontal et les régions septohippocampales.³⁰ Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie mésocorticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. Chez les schizophrènes, une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez ces sujets.²⁷
- ✓ Le système tubéro-infundibulaire (système dopaminergique court) qui est issu du noyau arcuatus de l'hypothalamus et se projette vers l'eminetia mediana et la pars intermedia de l'hypophyse.³⁰ Dans cette voie la dopamine exerce un effet inhibiteur de la sécrétion de prolactine au niveau de l'hypophyse.²⁷

II.3.1.2. Les récepteurs dopaminergiques :

La dopamine qui est libérée interagit avec les récepteurs dopaminergiques qui sont classés en deux grands groupes : les récepteurs de type D1 (D1, D5) et les récepteurs de type D2 (D2, D3, D4) tous appartenant à la famille des récepteurs couplés à la protéine G.

Les récepteurs D1 sont positivement couplés à l'adénylate-cyclase ; la stimulation des récepteurs D1 résulte en une activation de l'adénylate-cyclase et la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Les récepteurs D1 sont postsynaptiques et sont distribués à travers tout le cerveau. Leur rôle physiologique exact n'est pas connu mais la recherche indique l'existence d'une interaction fonctionnelle entre les récepteurs D1 et D2, où une activité tonique facilite les effets issus de la stimulation des récepteurs D2. De plus, on pense que les récepteurs D1 jouent un rôle dans le contrôle de la motricité, de la cognition (mémoire) et des fonctions cardio-vasculaires. L'importance des récepteurs D1 pour les effets des antipsychotiques n'est pas claire. Des antagonistes sélectifs D1 semblent induire la catalepsie et bloquer les effets de stimulation dopaminergique chez les rongeurs. La survenue de dyskinésies lors du traitement par neuroleptiques est parfois expliquée par un déséquilibre dans les rapports entre les activités D1 et D2, la dyskinésie surviendrait par une dominance relative de la stimulation D1 vu que les récepteurs D2 sont bloqués. Bien qu'il survient moins d'effets secondaires lors d'un traitement avec un

antagoniste D1 ne sont pas très prometteurs. Le rôle des récepteurs D5, qui se trouvent principalement dans les régions corticolimbiques n'est pas clair.

Le groupe des récepteurs de type D2 inclut les récepteurs D2 (longs et courts), D3 et D4, ils sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase : l'activation des récepteurs D2 diminue l'AMPC. Les récepteurs D2 sont aussi bien présynaptiques que postsynaptiques, leur rôle dans le système dopaminergique et leur importance au niveau de leur activité antipsychotique ont été analysées dans le détail. L'affinité pour les récepteurs D2 postsynaptiques est directement corrélée à l'activité antipsychotique des neuroleptiques. Le blocage des récepteurs D2 engendre des symptômes extrapyramidaux et une augmentation des taux de prolactine. Les récepteurs D3 et D4 ressemblent fort aux récepteurs D2 quant à leur structure et leurs caractéristiques. La part des récepteurs D3 et D4 dans l'effet antipsychotique n'est pas claire, et leur rôle dans la transmission dopaminergique n'est pas non plus bien connu. Les récepteurs D3 se retrouvent dans les régions corticolimbiques. Les récepteurs D4 joueraient un rôle dans la modulation de l'activité GABAergique par la dopamine. Les récepteurs D4 ont attiré l'attention parce que la clozapine présente une affinité plus importante pour les récepteurs D4 que pour les récepteurs D2. Le fait que les récepteurs D3 et D4 se retrouvent principalement dans les régions corticolimbiques a accru l'intérêt au niveau de leur rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie et dans les effets de la médication antipsychotique. La recherche d'antagonistes D3 et D4 spécifiques n'a cependant pas démontré une activité antipsychotique manifeste.

Sur le plan fonctionnel, les récepteurs dopaminergiques peuvent aussi se différencier en deux groupes :

- ✓ Les récepteurs sur des neurones qui ne produisent pas de dopamine ou récepteurs postsynaptiques
- ✓ Les récepteurs sur des neurones dopaminergiques ou autorécepteurs

Les récepteurs postsynaptiques sont des récepteurs de type D1 ou D2 et sont retrouvés dans les régions de projection des voies dopaminergiques. La stimulation postsynaptique résulte en une activité nigrostriatale diminuée par feedback, tandis que cette régulation feedback est moins prononcée dans les régions mésolimbique et mésocorticale. Les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques présentent des modifications en fonction de l'activité dopaminergique : administration chronique d'antagonistes et dénervation

chimique résultent en un accroissement des récepteurs dopaminergiques (hypersensibilité), tandis qu'une administration chronique d'agonistes engendre une baisse de récepteurs ou de sensibilité. Les autorécepteurs à la hauteur des terminaisons neuronales, du corps neuronal et au niveau des dendrites sont de type D2-like. Stimuler les autorécepteurs diminue l'activité (firing), la synthèse et la libération de la dopamine. Les autorécepteurs semblent connaître les mêmes adaptations que les récepteurs postsynaptiques et développent une hypersensibilité et une hypo-sensibilité en fonction de la stimulation. Les autorécepteurs sont plus sensibles aux agonistes dopaminergiques que les récepteurs postsynaptiques. Les neurones postsynaptiques diffèrent au niveau de la fonction de l'autorécepteur et répondent par conséquent de manière différente à l'administration d'antipsychotique. Les neurones dopaminergiques ayant d'importantes activités des autorécepteurs présenteront des modifications prononcées au niveau de la fréquence de firing, de la synthèse et la libération de dopamine lors d'administration aiguës et chroniques d'antagonistes D2.³⁰

II.3.2. Effets des antipsychotiques sur le système dopaminergique :

Le fait que les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques fut démontré de différentes façons.³⁰ On suppose que leur mécanisme d'action thérapeutique est lié à leur antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2, qui empêche l'activation de ceux-ci par la dopamine endogène.³¹

Les neuroleptiques présentent tous une affinité importante pour les récepteurs dopaminergiques D2. Les neuroleptiques n'ont pas seulement une affinité importante pour les récepteurs dopaminergiques D2, mais une corrélation directe est montrée entre l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et la dose clinique antipsychotique efficace. Cette corrélation n'est pas retrouvée en ce qui concerne l'affinité pour le récepteur D1 ou pour d'autres récepteurs (sérotoninergiques, histaminergiques,...).

En outre la configuration chimique de certains neuroleptiques montre des ressemblances avec la dopamine ce qui expliquerait la liaison et l'interaction avec les récepteurs dopaminergiques.

Le développement récent de la technologie de neuro-imagerie (PET, SPECT) permet de montrer des récepteurs in vivo ainsi que l'occupation des récepteurs au moyen de produits radioactifs. Des études ont révélées que 70 à 80 % des récepteurs

dopaminergiques sont occupés par une dose relativement faible de neuroleptiques classiques (100 mg/j de chlorpromazine, 100 mg/j de thioridazine, 4 mg/j d'halopéridol) et que cette occupation engendre un effet antipsychotique. Avec cette dose, l'occupation des récepteurs D1 varie entre 0% et 44 %.

C'est avant tout l'effet antipsychotique au niveau du système mésolimbique qui est censé être responsable de l'activité antipsychotique. Le blocage des récepteurs dopaminergiques dans le système mésolimbique réduirait les idées délirantes et les hallucinations. Les voies mésocorticales, en liaison avec les voies mésolimbiques, joueraient un rôle dans le syndrome schizophrénique, éventuellement au niveau des symptômes positifs, mais surtout au niveau des symptômes négatifs. Une baisse d'activité dopaminergique dans la voie mésocorticale et à la hauteur du cortex frontal expliquerait les symptômes négatifs et un blocage des récepteurs dopaminergiques dans le système mésocortical provoquerait ou intensifierait des symptômes négatifs et cognitifs qui sont groupés par le terme de « neuroleptic induced deficit syndrome ».

Le blocage des récepteurs postsynaptiques dans les voies nigrostriatales engendre une symptomatologie extrapyramidale comparable à celle qui était observées lors de la maladie de parkinson idiopathique. L'importance des effets sur le système dopaminergique pour l'activité antipsychotique doit cependant être nuancée.

Quoique le système dopaminergique cérébral soit inhibé par le traitement par neuroleptiques, il semble ne pas y avoir une hyperfonction du système dopaminergique chez les patients schizophrènes ni présynaptique (synthèse, libération de dopamine), ni postsynaptique (nombre accru de récepteurs D2). De plus l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 semble se réaliser dans les heures qui suivent l'administration du neuroleptique tandis qu'un effet antipsychotique clinique s'observe seulement après un traitement de 3-4 semaines. De plus, on a pu démontrer par le *PET-scan* que chez les patients résistant au traitement antipsychotique, l'administration de neuroleptiques résulte pourtant aussi en une occupation élevée de récepteurs dopaminergiques.

D'autre part, il paraît que l'occupation D2 est variable entre 40% et 60% lors d'un traitement à une dose thérapeutique efficace de clozapine. L'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 ne peut constituer le seul mécanisme qui est responsable de l'activité antipsychotique.

L'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 est probablement la première étape dans une cascade d'effets biochimiques qui résultent finalement en une activité antipsychotique. Pendant les premières heures succédant à l'administration de neuroleptiques, une augmentation prononcée de l'activité électrique des neurones dopaminergique s'associe à une libération dopaminergique accrue. Cependant, après 2-3 semaines de traitement neuroleptique, l'activité neuronale accrue disparaît et un nombre accru de neurones dopaminergiques devient inactif à la suite d'un bloc de dépolarisation. Associé à ceci, le turnover dopaminergique baisse. Les neurones du système dopaminergique répondent cependant de manière différente : les neurones nigrostriataux et mésolimbiques développent une hyperactivité (électrique et biochimique) comme réponse à l'administration aiguë des neuroleptiques classiques après laquelle surviennent un bloc de dépolarisation et une baisse du métabolisme dopaminergique, tandis que les voies mésocorticales répondent à l'administration de neuroleptiques présentant une activité réduite mais continue. Les résultats cliniques sont probablement parallèles aux interactions dans le système dopaminergique : l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 pendant les premières heures résulte en une sécrétion augmentée de prolactine et de symptômes extrapyramidaux aigus, une activité accrue des neurones présynaptiques est à l'origine de la dépolarisation des neurones nigrostriataux et mésolimbiques et des symptômes extrapyramidaux et des effets antipsychotiques.³⁰

II.3.3. Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs :

Elle détermine leur profil d'effets secondaires.

II.3.3.1. Effets sur les récepteurs à l'acétylcholine :

Le blocage des voies cholinergiques provoque les effets parasympatholytiques ou anticholinergiques qui sont souvent rencontrés avec cette classe.¹⁶

II.3.3.2. Effets sur les récepteurs α 1-adrénergiques :

Le blocage des récepteurs α centraux et périphériques entraîne les effets sédatifs et effets neurovégétatifs.¹⁶

II.3.3.3. Effets sur les récepteurs à l'histamine :

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance. Cette dernière est parfois recherchée en tant que telle, en particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.²⁷

II.3.3.4. Effets sur le système GABAergique :

L'effet sur le système GABAergique est également responsable des effets extrapyramidaux.¹⁶

II.4. Indications :

II.4.1. Indications psychiatriques :

II.4.1.1. Psychoses idiopathiques :

Les psychoses idiopathiques incluent les troubles psychotiques de cause inconnue figurant dans la quatrième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV)*. Il s'agit de la schizophrénie, du trouble schizophréniforme, du trouble schizo-affectif, du trouble délirant, du trouble psychotique bref, des épisodes maniaques et des troubles dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques. Les antipsychotiques sont efficaces à court et à long terme dans le traitement de ces troubles, c'est-à-dire qu'ils réduisent les symptômes aigus et préviennent les aggravations ultérieures.

✓ Schizophrénie :

En général on considère que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont plus efficaces sur les symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes et agitation par exemple) que sur les symptômes négatifs (repli et ambivalence par exemple). Cette question reste débattue car les antagonistes des récepteurs dopaminergiques eux-mêmes peuvent contribuer à provoquer ces symptômes négatifs. On pense généralement que les psychoses dites processuelles et que les patients de sexe féminin répondent mieux que ceux de sexe masculin. Certains patients ne répondent à aucun des antagonistes des récepteurs dopaminergiques classiques et sont souvent appelés patients résistants.³¹

✓ **Autres psychoses idiopathiques :**

Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont souvent associés à des antimaniaques pour traiter les états psychotiques ou l'excitation maniaque dans le trouble bipolaire de type 1.³¹

L'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur constitue le traitement de choix des troubles dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques, bien que l'électroconvulsivothérapie (ECT) soit également efficace.³¹

Dans les troubles affectifs et les troubles délirants, le traitement par les antagonistes des récepteurs dopaminergiques est généralement efficace. En cas de trouble de la personnalité de type limite accompagné de symptômes psychotiques marqués, on note une certaine réponse aux antagonistes des récepteurs dopaminergiques, mais un traitement psychothérapeutique reste ici nécessaire.³¹

II.4.1.2. Psychoses secondaires :

Les psychoses secondaires sont des syndromes psychotiques ayant une cause organique identifiée telle qu'une tumeur cérébrale, un trouble démentiel (démence type Alzheimer) ou un abus de substance.³¹

II.4.1.3. Agitations sévères et comportements violents :

- ✓ Irritabilité extrême ;³¹
- ✓ Absence du contrôle des impulsions ;³¹
- ✓ Hostilité sévère ;³¹
- ✓ Hyperactivité importante et agitation ;³¹
- ✓ Chez l'enfant handicapé mental, en particulier en cas de retard mental profond ou de trouble autistique, il existe de fréquents épisodes de violence, d'agressivité et d'agitation qui répondent au traitement par les antipsychotiques.³¹

II.4.2. Indications non psychiatriques :

- ✓ **Nausées et vomissements rebelles** (dans les traitements anticancéreux)³³ et notamment chez la femme enceinte (Largactil ®25 à 50 mg)³³

- ✓ **Le hoquet et le prurit.**³¹
- ✓ Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont parfois utilisés comme adjuvants dans les protocoles thérapeutiques de la douleur chronique, mais cette indication doit rester du domaine des spécialistes du traitement de la douleur ³¹ :
 - A. Algies intenses et rebelles ; ³⁴
 - B. Névralgies faciales ; ³⁴
 - C. Analgésie obstétricale ; ³²
- ✓ **Troubles des mouvements :**
 - A. Troubles moteurs de la chorée de Huntington ; ¹² (Halopéridol)
 - B. Tics moteurs et vocaux du syndrome de Gilles de la Tourette ; ³² (Pimozide, Halopériol, Largactil ®, Orap ®, Opiran ®)
 - C. Deux troubles neurologiques rares, le ballisme et l'hémiballisme (qui affecte un seul côté), se caractérisent par des mouvements de propulsion des membres, ils répondent également au traitement par les antagonistes des récepteurs dopaminergiques.
- ✓ **Préparation à l'anesthésie (2) :**

Le dropéridol associé au fentanyl (opiacé synthétique est parfois utilisé en anesthésiologie (neuroleptanalgie, pour potentialiser l'effet du narcotique et conditionné le patient avant l'intervention chirurgicale.³⁵
- ✓ **Dans la cure du sommeil :** neuroleptiques+ hypnotiques.³⁶

II.5. Contre-indications :

II.5.1. Contre-indications absolues :

- ✓ Hypersensibilité connue aux neuroleptiques ;
- ✓ Le neuroleptique causal et d'action prolongée dans le syndrome malin des neuroleptiques.³²

II.5.1. Contre-indications relatives :

- ✓ l'épilepsie ;
- ✓ Le glaucome à angle fermé ;

- ✓ L'adénome de la prostate ;
- ✓ La myasthénie ;
- ✓ L'insuffisance rénale ;
- ✓ L'insuffisance hépatique ;
- ✓ L'insuffisance cardiaque ;
- ✓ La personne âgée ;
- ✓ L'enfant de moins de six ans ;
- ✓ les troubles hématologiques ;
- ✓ l'association avec d'autres neuroleptiques, alcool, IMAO, barbituriques
- ✓ Le premier trimestre de la grossesse.³²
- ✓ Les troubles obstructifs urétroprostatiques.³⁷
- ✓ Porphyrie, phéochromocytome (pour le sulpiride).³⁴
- ✓ Maladies neurologiques évolutives :
 - Sclérose en plaques
 - Maladie de parkinson.³⁴

II.6. Les effets indésirables :

II.6.1. Les effets psychiques :

II.6.1.1. Syndrome d'indifférence psychomotrice :

Ce syndrome correspond à une hypoactivité synaptique par blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques au niveau méso-limbo-cortical.¹⁶

Il s'agit d'un syndrome de passivité se caractérisant par une perte de l'initiative et ses intérêts, par un refus du contact social, par de l'isolement, ainsi que par une certaine indifférence.³⁹ Il sera essentiellement net avec les phénothiazines sédatives ou avec les neuroleptiques polyvalents utilisés à dose élevée.¹⁹

Il s'agit alors de ne pas le confondre avec les signes déficitaires propres au trouble schizophrénique.³³

II.6.1.2. Réactivité anxieuse ou délirante :

Qui peuvent traduire une symptomatologie extrapyramidale (par exemple l'akathisie ou impossibilité de rester assis, de demeurer allongé), ou annoncer une nouvelle poussée évolutive (posologie trop faible), ou encore survenir avec les neuroleptiques désinhibiteurs qui mobilisent l'affect et favorisent la reprise du contact social.³⁸

II.6.1.3. Réactions dépressives :

Cet effet indésirable est plus fréquent avec les formes à libération prolongée et les produits incisifs. La dépression apparaît lors du traitement, quand le sujet reprend contact avec la réalité, après correction des symptômes positifs de la schizophrénie. Cet effet peut être considéré comme la marque de l'efficacité du traitement (blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques), mais il représente un véritable danger vital car le suicide est une cause fréquente de décès chez le sujet schizophrène. Ce risque est encore amplifié par le fait que la maladie elle-même peut être dépressogène.¹⁶

II.6.1.4. Etats confusionnels :

Cet effet lié à une altération cognitive est principalement dû à l'effet anticholinergique des antipsychotiques. Il est donc principalement rencontré avec la classe des phénothiazines et chez les personnes âgées.¹⁶

II.6.1.5. L'effet de désafférentation :

Cet effet se caractérise par une augmentation de la fréquence des cauchemars et par une altération des capacités mnésiques.¹⁶

II.6.1.6. Asthénie :

Cette sensation d'asthénie, souvent accompagnée d'une lassitude, est une plainte fréquente des patients traités par antipsychotiques à libération prolongée. Cette plainte survient généralement en début du traitement.¹⁶

II.6.1.7. Hypovigilance :

La diminution de la vigilance, avec somnolence et sédation excessive, accentue l'indifférence affective et l'éloignement du patient vis-à-vis du monde qui l'entoure. Cet effet survient surtout avec les principes actifs sédatifs et après deux à quatre mois de traitement, cet effet serait le résultat du blocage des récepteurs noradrénergiques, histaminiques et dopaminergiques postsynaptiques au niveau méso-limbo-cortical.¹⁶

II.6.2. Les effets neurovégétatifs :

II.6.2.1. Effets anticholinergiques :

A-Effets centraux :

- ✓ Hyperthermie
- ✓ Confusion mentale, parfois état subconfusionnel.
- ✓ Possibles convulsions

B-Effets périphériques :

- ✓ Sécheresse buccale élevant le risque cariogène et aboutissant parfois à un délabrement dentaire majeur.¹⁹
- ✓ Constipation : pouvant être opiniâtre, allant jusqu'à l'occlusion fonctionnelle et le fécalome et pouvant être mortelle. Cet effet est à rechercher particulièrement chez les sujets âgés.¹⁶
- ✓ Rétention urinaire (lorsque hypertrophie ou adénome prostatique).³⁴
- ✓ Troubles de la vision : mydriase, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire (glaucome).³⁴

II.6.2. Effets alpha-adréno-lytiques :

- ✓ Effet sédatif
- ✓ Hypotension orthostatique avec tachycardie réflexe
- ✓ Principalement en cause : Nozinan ®, Largactil ®, Melleril ® (thioridazine).³⁴

II.6.3. Les effets neurologiques :

II.6.3.1. Effets extrapyramidaux précoces :

A-Dyskinésies aiguës :

- ✓ Apparaissent dans les 36 premières heures du traitement,
- ✓ Parfois apparition après plusieurs semaines ou mois du traitement lors d'une réduction posologique, ou au décours d'un traitement neuroleptique retard.
- ✓ Les signes cliniques sont caractéristiques, angoissants pour le malade comme pour son entourage, avec contractures et spasmes musculaires soudains et prolongés.¹⁹
- ✓ Crises dystoniques : crises oculogyres, trismus, torticolis spasmodique.³⁴

- ✓ Parfois simples mouvements anormaux de succion ou de mastication, ou simples contractures musculaires plus gênantes que douloureuses.³⁴
- ✓ Les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones sont volontiers incriminées, ainsi que les molécules désinhibitrices ou bipolaires à faible dose.¹⁹

B-Syndrome parkinsonien :

Il signe l'imprégnation aux antipsychotiques classiques. Il se développe au cours des premières semaines de traitement et touche 59% des sujets, le plus souvent âgés de plus de 45 ans, pour des doses modérées d'antipsychotiques classiques. Ils sont souvent précoces, parfois tardifs, paroxystiques ou continus.⁴ Ils se caractérisent par trois grands symptômes :

- ✓ **Akinésie :**
 - Difficultés dans l'initiation du mouvement ;
 - Lenteur du geste, de la marche ;
 - Mimique peu expressive ;
 - Perte d'un mouvement associé comme le balancement des bras au cours de la marche.³⁴
- ✓ **Hypertonie plastique :** Cédant par à-coups (signe de la roue dentée).³⁴
- ✓ **Tremblement :** associe un tremblement d'action de fréquence élevée (8 à 12 cycles/s), et un tremblement de repos (4 à 8 cycles/s).³⁴

C-Syndrome hyperkinéto-hypertonique :

- ✓ **Akathisie :**
 - Le plus fréquent des effets secondaires extra-pyramidaux ;
 - Difficultés de rester dans une même position (assise, allongée ou debout) ;
 - Impatience motrice.³⁴
- ✓ **Tasikinésie :**
 - Déambulation forcée : impossibilité de rester en place.³⁴

II.6.3.2. Effets extra-pyramidaux tardifs : dyskinésies tardives

A-Aspects cliniques :

- ✓ Anosognosie du trouble ;
- ✓ Mouvements involontaires, répétitifs, sans but ;
- ✓ Région bucco-lingo-masticatrice : mouvements de mâchonnement, de mastication ;
- ✓ Membres et tronc : mouvements choréo-athétosiques, balancement du tronc, dance du ventre, dandinements, piétinements ;
- ✓ Parfois dyskinésies digestives pouvant affecter le reflexe pharyngé, ou causer une dysphagie ;
- ✓ Parfois atteinte de la musculature respiratoire pouvant causer une irrégularité respiratoire, une tachypnée.³⁴

B-Modes d'apparition :

- ✓ Soit insidieusement au cours du traitement ;
- ✓ Soit lors de la diminution ou de l'arrêt du neuroleptique ;
- ✓ Plus souvent imputables à l'utilisation de neuroleptiques polyvalents.

II.6.3.3. Abaissement du seuil épileptogène :

Bien que la plupart des neuroleptiques puissent abaisser le seuil épileptogène, la survenue de crise demeure exceptionnelle.¹⁹

II.6.4. Effets métaboliques et endocriniens :

II.6.4.1. Hyperprolactinémie :

Cet effet résulte du blocage dopaminergique de la voie tubéro-infundibulaire. Ce blocage entraîne un dérèglement de la sécrétion de prolactine et des facteurs de sa régulation comme le PRF (Prolactine Releasing Factor) et le PIF (Prolactine Inhibiting Factor).¹⁶ Cet effet sur la voie tubéro-infundibulaire est responsable des :

A. Troubles endocriniens:

Dysménorrhée voire aménorrhée, inhibition de l'ovulation, chez la femme galactorrhée, gynécomastie qui peuvent s'observer chez la femme et chez l'homme. Cet effet est fréquent avec les benzamides et il survient quelque semaine après le début du

traitement. Ces effets sur le cycle menstruel ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception.¹⁶

B. Troubles sexuels :

- ✓ Diminution de la libido ;
- ✓ Impuissance chez l'homme ;
- ✓ Anorgasmie chez la femme ;
- ✓ Ejaculation tardive ou précoce ;
- ✓ Rarement priapisme.³⁴

II.6.4.2. Prise de poids :

La physiopathologie est multifactorielle : il est possible d'incriminer l'action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'action sur le métabolisme des glucides favorisant la lipogenèse, et l'action adrénolytique diminuant la lipolyse.¹⁶ Cette prise de poids est observée essentiellement avec les molécules sédatives, en début de traitement, elle se limite à une dizaine de kilos et demeure généralement réversible.¹⁹

II.6.4.3. Dysrégulation thermique :

Les antipsychotiques interfèrent avec la thermorégulation en induisant une hypothermie et donc une diminution du métabolisme basal, ce qui peut également avoir une répercussion sur le poids.¹⁶

II.6.5. Toxicité hématologique :

II.6.5.1. Bénigne :

- ✓ Leucopénie légère et transitoire : avec lymphocytose relative.
- ✓ Concerne un tiers des patients traités par phénothiazines.³⁴
- ✓ Un purpura thrombocytopénique ou non thrombocytopénique, une anémie hémolytique ou une pancytopénie sont également possibles mais rares.³¹

II.6.5.2. Grave :

- ✓ Agranulocytose : principalement avec les phénothiazines à forte doses (1 cas/2000), ou avec la clozapine (1 cas/200) (plusieurs cas de décès signalés).³⁴
- ✓ Généralement elle apparaît au cours des trois premiers mois de traitement, avec une incidence d'environ 5/10000, l'hémogramme ne doit pas être systématique mais il

devient impératif en cas de fièvre ou de dysphagie. S'il dépiste une agranulocytose, il faut hospitaliser le patient et arrêter l'antagoniste des récepteurs dopaminergiques.

La mortalité peut atteindre 30 pour cent des patients.³¹

II.6.6. Complications digestives :

II.6.6.1. Hépatotoxicité :

- ✓ Hépatites principalement cholestatiques, avec la chlorpromazine (Largactil ®).³⁴
- ✓ Mécanismes immuno-allergiques et cytotoxiques.³⁴
- ✓ Une cytolyse biologique est décrite avec les butyrophénones, avec constitution d'un ictère (0,2% des cas). Ces ictères résulteraient d'une modification de la viscosité biliaire jointe à une hypertonie du canal d'Oddi.¹⁹

II.6.6.2. Nausées et vomissements :

Sont décrites en début de traitement, ce qui peut sembler paradoxal pour les molécules connues comme antiémétiques. La fréquence de ces effets étant égale à celle décrite avec placebo, l'explication est peut être essentiellement d'ordre psychosomatique.¹⁹

II.6.6.3. Complications secondaires aux effets anticholinergiques :

- ✓ Caries dentaires (par sécheresse de la bouche) ;
- ✓ Parotidite (par sécheresse de la bouche) ;
- ✓ Occlusions intestinales, fécalome (par atonie intestinale).³⁴

II.6.7. Effets cutanés et oculaires :

- ✓ Photosensibilité ;
- ✓ Coloration pourpre ardoisée du visage ;
- ✓ Principalement avec les phénothiazines ;
- ✓ Dépôts pigmentaires cristalliniens, cornéens, voire rétiniens.³⁴

II.6.8. Atteintes cardio-vasculaires :

Les antipsychotiques peuvent affecter le fonctionnement du muscle cardiaque par l'intermédiaire des systèmes sympathique et parasympathique, et notamment peuvent avoir un effet de type quinidinique sur les voies de conduction intracardiaque.⁴ Des cas ont été

observés de myocardites et de cardiomyopathies pouvant être fatales surtout les premiers mois de traitements.

Certains antipsychotiques ont entraîné un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme pouvant se traduire par des troubles du rythme de type torsade de pointe. Cet effet qui est maintenant recherché systématiquement, semble être retrouvé avec de nombreux membres de cette famille thérapeutique. Cet effet est favorisé par la bradycardie, l'hypokaliémie et par l'association de médicaments proarythmogènes.

Le risque thromboembolique veineux idiopathique augmente significativement avec l'utilisation des antipsychotiques classiques. Toutefois, ce risque semble plus élevé dans les premiers mois de traitement et avec la chlorpromazine et la thioridazine comparées à l'halopéridol.¹⁶

Le risque de mortalité et d'événements indésirables cérébro-vasculaires chez les sujets âgés atteints de démence avec troubles psychotiques ou du comportement est également augmenté.¹⁶

II.6.9. Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication grave, parfois vitale, susceptible de survenir à n'importe quel moment d'un traitement par antagoniste des récepteurs dopaminergiques.

Les symptômes moteurs et comportementaux sont les suivants : rigidité musculaire et dystonie, akinésie, mutisme, obnubilation et agitation.

Les symptômes végétatifs incluent : fièvre (jusqu'à 41 °c), sueurs, tachycardie et hypertension artérielle.

Les examens paracliniques montrent une hyperleucocytose, une augmentation de la CPK (créatinine phosphokinase) et des enzymes hépatiques, une myoglobulinémie et une myoglobulinurie, lesquelles s'associent parfois à une insuffisance rénale. Les symptômes s'installent en 24 à 72 h et, en l'absence de traitement durent 10 à 14 jours. Au stade initial, le diagnostic est souvent difficile, le retrait ou l'agitation pouvant simuler une aggravation des symptômes psychotiques.

Ce syndrome est plus fréquent chez le sujet jeune de sexe masculin. La mortalité peut atteindre 20 à 30%, voire plus avec des antagonistes des récepteurs dopaminergiques retard.

La physiopathologie de ce syndrome reste inconnue.³¹

II.7. Correction des effets secondaires des antipsychotiques :

Comme dans toutes les pathologies chroniques, il est nécessaire de prendre en compte les effets indésirables, de les minimiser, afin de favoriser une bonne observance du traitement par les patients. Dans le cadre des traitements antipsychotiques, il existe toute une panoplie de traitements associés dans ce but.¹⁶

II.7.1. Correction des troubles psychiques :

II.7.1.1. Indifférence psychomotrice :

Le seul traitement de l'indifférence psychomotrice due aux antipsychotiques, est une diminution de la posologie.¹⁶

II.7.1.2. Anxiété secondaire :

L'anxiété peut être secondaire aux hyperkinésies et aux antipsychotiques désinhibiteurs. Cette anxiété est la plupart du temps traitée par des benzodiazépines.¹⁶

II.7.1.3. Confusion mentale :

La confusion mentale ayant une composante anticholinergique, il est impératif d'arrêter les anticholinergiques progressivement et de remplacer le traitement antipsychotique si celui-ci contient un antipsychotique anticholinergique (thioridazine, cyamémazine, lévomépromazine).¹⁶

II.7.2. Correction des troubles neurologiques :

II.7.2.1. Le syndrome parkinsonien :

Ce trouble peut être traité par des anticholinergiques, l'amantadine (Mantadix) ou la diphénhydramine (Nautamine). L'amantadine peut être mieux supportée que les anticholinergiques, mais elle peut en revanche être moins efficace pour réduire la rigidité musculaire.

Les anticholinergiques doivent être arrêtés 4 à 6 semaines pour voir si le patient a développé une tolérance aux effets parkinsoniens ; en effet, seuls environ 50% des patients ayant un parkinsonisme induit par les neuroleptiques doivent continuer le traitement correcteur.

Après l'arrêt des antipsychotiques, les symptômes parkinsoniens peuvent persister 2 semaines, voire 3 mois chez les patients âgés. Il faut dans ces cas poursuivre le traitement anticholinergique après avoir arrêté l'antipsychotique jusqu'à ce que les symptômes parkinsoniens aient complètement disparu.

II.7.2.2. Dyskinésie aiguë :

Les symptômes de dystonie disparaissent presque toujours sous traitement par anticholinergiques IM ou diphénhydramine IV (50 mg). On a rapporté également l'efficacité du diazépam (10 mg IV), de l'amobarbital, du benzoate de sodium de la caféine et de l'hypnose.³¹

II.7.2.3. Akathisie aiguë :

Une fois l'akathisie affirmée, il faut réduire la posologie de l'antipsychotique à la dose minimale efficace. On peut essayer un traitement par les anticholinergiques ou l'amantadine, mais ces agents sont en fait peu efficaces. Le propranolol (30 à 120 mg/j) les benzodiazépines et la clonidine (Catapressan) le sont davantage. Certaines akathisies semblent réfractaires à tout traitement.³¹

II.7.2.4. Dyskinésies tardives :

Il n'existe pas de traitement univoque des dyskinésies tardives. La principale stratégie thérapeutique consiste à diminuer la posologie de l'agent en cause ou de choisir des antagonistes sérotoninergiques et dopaminergiques. Quand tout antagoniste des récepteurs dopaminergiques est contre-indiqué, le lithium, la carbamazépine ou les benzodiazépines peuvent être efficaces, non seulement pour atténuer le trouble des mouvements mais aussi les symptômes psychotiques.³¹

(Voir ANNEXE 4)

II.7.3. Correction des autres troubles :

II.7.3.1. Troubles métaboliques et endocriniens :

A. Prise de poids :

Changer de classe d'antipsychotique, si l'effet est trop important et si le changement semble possible, associer à des règles hygiéno-diététiques et un exercice physique.¹⁶

B. Syndrome aménorrhée galactorrhée :

Envisager une substitution des antipsychotiques (les plus souvent impliqués dans ces effets sont Dogmatil ®, Solian ®, Melleril ®, Neuleptil ®).

Dans un second temps : traitement dopaminergiques avec un agoniste : bromocriptine. Parlodel ® 2,5 à 5 mg/j : efficacité après plusieurs semaines de traitement.³⁴

C. Frigidité, impuissance : aucune correction n'est connue à ce jour.¹⁶

II.7.3.2. Troubles neurovégétatifs :

A. Hypotension orthostatique :

Attention aux changements brusques de position, en particulier le passage du décubites à l'orthostatisme.³⁴

Des antagonistes α adrénergiques purs tels que le métaraminol et la noradrénaline sont les produits de choix dans le traitement de cet effet secondaire.

B. Trouble de l'accommodation : il faut diminuer la dose d'antipsychotique.

C. Rétention urinaire : en cas de rétention urinaire, il est indispensable de suspendre le traitement.

II.7.3.3. Troubles hépato-digestifs :

A. La sécheresse de la bouche :

La sécheresse buccale peut être mal supportée et compromettre l'observance en cas de traitement chronique. Il faut conseiller aux patients de se rincer la bouche fréquemment avec de l'eau et de ne pas mâcher du chewing-gum ni prendre des bonbons contenant du sucre en raison du risque de mycose buccale et d'augmentation de l'incidence des caries

dentaires.³¹ Le traitement est effectué à base d'anétholtrithione (Sulfarlem S25) à raison de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour, de salive artificielle (Artisial), de spray anti-desséchant.¹⁶

B. La constipation :

La constipation peut être traitée par les préparations laxatives habituelles mais elle est parfois sévère, au point de provoquer un iléus paralytique. Dans de tels cas, il faut diminuer la posologie de l'antipsychotique ou en prescrire un autre moins anticholinergique. On peut utiliser la pilocarpine pour traiter l'iléus paralytique mais elle ne procure qu'un soulagement transitoire.³¹

C. Hépatite cholestatique : Arrêt du traitement.³²

II.7.3.4. Troubles rares et imprévisibles :

A. Troubles hématologiques : Si l'hémogramme dépiste une agranulocytose, il faut hospitaliser le patient et arrêter l'antipsychotique.³¹

B. Allergie cutanée et dépôts pigmentaires : Changer d'antipsychotique et utiliser des antihistaminiques H1 qui passent peu la barrière hémato-encéphalique.¹⁶

C. Photosensibilisation : Réaliser une protection efficace contre le soleil (vêtements longs, chapeau et crème solaire à haut indice de protection).¹⁶

D. Dépôt cristallin, cornéen ou rétinite pigmentaire : Changer d'antipsychotique.¹⁶

II.8. Principales interactions des neuroleptiques :

Tableau 4 : Interactions pharmacologiques des neuroleptiques

Association	Effet
Médicaments allongeant l'intervalle QT dont la méthadone	Risque de torsade de pointe
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques, et tous antidépresseurs du SNC	Potentialisation de la sédation
Lait, café, thé, jus de fruit	Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines
Antiacides oraux, charbon, produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire
Anticholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, antihistaminiques anciens)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition de la motilité digestive : diminution de la résorption. • Potentialisation des effets latéraux anticholinergiques.
Antidépresseurs tricycliques	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'incidence des troubles du rythme • Inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)
Lithium	Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chloprimazine et de quelques autres molécules
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphenylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, doxycycline, nifampicine, griséofulvine, etc)	Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré
Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfurame, etc...)	Inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques
IMAO (surtout avec phénothiazines)	Risque d'hypotension
Antihypertenseurs (surtout avec les	Risque d'hypotension

phénothiazines) •B-bloquants (propranolol) •Clonidine •Diurétiques et bloqueurs du muscle lisse	Potentialisation de l'hypotension Variable Peuvent potentialiser l'hypotension
Guanéthidine	Antagonisme de l'effet antihypertenseur
L-DOPA, bromocriptine	Antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Digitaliques, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	Diminution de l'effet inotrope
Médicaments leucopéniants (clozapine)	Potentialisation des effets hématotoxiques
Vasopresseurs • α -agonistes (noradrénaline) -----> • β -agonistes (isoprénaline) ----->	Antagonisme de l'effet vasopresseur Hypotension marquée
Stupéfiants	Potentialisation de l'analgésie, augmentation de la dépression respiratoire
Anesthésiques	Potentialisation de l'hypotension
Anticoagulants	Accroissement du temps du saignement
Anticonvulsivants	Augmentation des taux des anticonvulsivants, effet variable sur les convulsions, diminution du taux des antipsychotiques
Tabac	Diminution du taux plasmatique des neuroleptiques
Warfarine (coumadine)	Diminution des concentrations plasmatiques de la warfarine ce qui en atténue les effets

II.9. Précautions d'emploi des antipsychotiques typiques :

- ✓ Eviter l'exposition au soleil (photosensibilité) ; appliquer une crème de protection solaire sur les régions non couvertes (membres et visages) pendant l'été ; prendre chaque matin 1 cp Nicobion ® pendant l'été.
- ✓ Maintenir une activité physique régulière et une alimentation riche en fibres. En cas de constipation persistante : huile de paraffine.
- ✓ Suspendre le traitement en cas de fièvre inexplicée :
- ✓ Eviter toute prise d'alcool : majoration des effets sédatifs.
- ✓ Informer le patient des effets secondaires possibles, en particulier du risque de somnolence, surtout si conducteur ou utilisateur d'un véhicule.³⁴

III. Les antipsychotiques atypiques :

Pendant très longtemps, il a été considéré qu'il était impossible de dissocier les effets antipsychotiques des effets indésirables. Aujourd'hui, cette hypothèse est caduque et il a été montré qu'il existait des substances ayant des effets antipsychotiques sans ou avec peu d'effets neurologiques. Ces substances sont appelées antipsychotiques atypiques ou de seconde génération.¹⁶

Leur découverte est le fruit de stratégies de recherche différentes, non centrées uniquement sur l'apparition d'effets neurologiques, que ce soit en préclinique ou en clinique.²¹

Ces composés ne répondent pas à la définition *stricto sensu* des neuroleptiques selon Deniker,²⁹ et particulièrement aux critères 1,4 et 5 c'est à dire qu'ils créent un état d'indifférence psychomotrice moindre, présentent une faible incidence des effets indésirables neurologiques et possèdent une action sous-corticale faible (effets extrapyramidaux).¹⁶

Cette classe d'antipsychotiques comprend à l'heure actuelle : l'amisulpride, l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, l'aripiprazole et la ziprasidone. La quétiapine, le sertindole en font également partie mais ne sont pas commercialisés à ce jour.

Le terme « atypique » désigne ainsi une classe dont les contours sont flous du fait de l'hétérogénéité en termes de structure et d'activité pharmacologique, des produits qui la composent.²¹

Les psychiatres cherchent aujourd'hui moins à obtenir la disparition totale des symptômes psychotiques qu'à optimiser l'insertion familiale et sociale, en recourant aux molécules atypiques, moins « comisolantes », bien tolérées au plan neurologique, qui permettent de réduire les durées d'hospitalisation.¹⁹

III.1. Classification :

Les antipsychotiques de seconde génération forment un groupe hétérogène de composés, n'ayant pas de parenté de structure chimique entre eux.²¹

Ils comprennent :

- ✓ Certaines dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) qui possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus au moins longue attachée au noyau heptagonal.

Ils ont des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables ;²⁷

- ✓ Des benzamides (amisulpride) qui aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles ;
- ✓ Des benzisoxazoles (rispéridone), apparentés aux butyrophénones, possédant des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative ;²⁷
- ✓ Certaines quinolinones (l'aripiprazole), imidazolidiones (sertindole) et une benzothiazolylpipérazine (la ziprasidone) qui n'est apparentée à aucune structure chimique antipsychotique connue.²⁷

III.2. Pharmacocinétique :

Comme pour les antipsychotiques classiques, les antipsychotiques de seconde génération sont principalement résorbés au niveau de l'intestin grêle. Les demi-vies d'élimination s'étendent de quelques heures à quelques jours.

La fixation aux protéines plasmatiques est très variable d'un produit à l'autre. Leur dégradation se fait principalement au niveau du foie avec l'intervention de certaines isoformes du cytochrome P450 :²¹

La clozapine est principalement métabolisée par le CYP1A2, avec des contributions supplémentaires par le CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4.

L'olanzapine est principalement métabolisée par glucuronidation directe par le CYP1A2 et dans une moindre mesure par le CYP2D6 et le CYP3A4.

La quétiapine est métabolisée par le CYP3A4, comme la ziprasidone, bien que dans le dernier cas l'aldéhyde oxydase est l'enzyme responsable de la plupart du métabolisme.

Le CYP2D6 et CYP3A4 sont responsable du métabolisme de l'aripiprazole. Ils entraînent la production d'un métabolite actif le dihydroaripiprazole.³⁹

L'amisulpride est faiblement métabolisé. Deux métabolites inactifs ont été identifiés et représentent 4% de la quantité totale éliminée (sous formes inchangée dans les urines).⁴⁰

L'élimination est principalement rénale sous formes de métabolites inactifs pour les autres molécules.

III.3. Pharmacodynamie :

Les antipsychotiques de seconde génération ont des modes d'action qui semblent différents soit par la localisation de leur effets, soit par le système de neurotransmission ciblé (en particulier par l'implication plus marquée du système sérotoninergique), soit encore par la nature pré ou post-synaptique de leur action et les récepteurs dopaminergiques impliqués.²¹

Le profil pharmacologique caractérisant les antipsychotiques atypiques se caractérise par :

- ✓ Une action inhibitrice D2 expliquant l'efficacité sur les signes productifs ;
- ✓ Une action inhibitrice 5HT2 expliquant l'efficacité sur les signes négatifs
- ✓ Un respect de la transmission dopaminergique nigrostriée expliquant la moindre incidence des effets extrapyramidaux : ce respect peut avoir trois origines, vraisemblablement intriquées :
 - Du fait des interactions entre neurones sérotoninergiques et dopaminergiques, le blocage 5HT2 induit une augmentation de la libération de dopamine endogène dans le Striatum. Le neurotransmetteur entre alors en compétition avec l'antipsychotique au niveau des récepteurs D2 et tend à en limiter le blocage fonctionnel : les effets extrapyramidaux résultant d'un antagonisme D2 striatal se trouvent donc limités,
 - La molécule est directement active de façon préférentielle sur les neurones dopaminergiques mésolimbiques, et ménage la

transmission dopaminergique striatale impliquée dans le contrôle de la motricité, d'où moindre incidence des effets extrapyramidaux,

- ✓ Forte activité anticholinergique réalisant en quelque sorte un antipsychotique doté de sa propre activité correctrice au niveau nigro-strié.¹⁹

La clozapine occupe faiblement les récepteurs D2 et D3, en revanche, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D1 et D4, associée à des effets sur les récepteurs sérotoninergiques (type 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6 et 5HT7), ainsi qu'à des effets sur les récepteurs muscariniques, les récepteurs à l'histamine et à l'adrénaline (α 1 et 2).

La rispéridone et l'olanzapine ont une action D4 associée à d'autres actions dont celle sur les récepteurs D2.

La rispéridone antagonise également les récepteurs α 1 et 2 adrénergiques et histaminiques H1, mais n'a pas en revanche d'interaction significative avec les récepteurs muscariniques, alors que l'olanzapine a une affinité importante pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques, adrénergiques α 1 et sérotoninergiques 5HT2C.

Le sertindole a une sélectivité importante pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique, une affinité notable pour les récepteurs 5HT2a et 2c et α -adrénergique.

La ziprasidone a une bonne affinité pour les récepteurs 5HT1a, 1d, 2c, son affinité pour les récepteurs α 1 adrénergiques et H1 histaminiques étant faible.

La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, sérotoninergiques 5HT2a et 1a, les récepteurs histaminergiques et surtout α adrénergiques 1 et 2.²⁷

L'aripiprazole exerce des effets agonistes partiels sur les récepteurs D2, les effets antagonistes 5HT2a lèvent l'inhibition dopaminergiques, c'est aussi un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1a.¹⁶

L'amisulpride est un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3, se caractérise par son tropisme pour le système limbique et sa faible activité au niveau striatal. Il exerce aussi, à faible dose, une inhibition préférentielle des autorécepteurs présynaptiques de la dopamine, alors que des doses plus élevées entraînent également un blocage des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.¹⁹

Les antipsychotiques de seconde génération se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur, ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les antipsychotiques de première génération.²⁷

III.4. Indications :

(Les indications approuvées par la FDA sont en gras) :

- ✓ **Schizophrénie ;**
- ✓ **Prévention des rechutes dans la schizophrénie ;**
- ✓ **agitation aiguë au cours d'une schizophrénie ;**
- ✓ **Manie aiguë** (monothérapie et traitement d'appoint du lithium et du valproate : Zyprexa ®, Risperdal ®, Abilify ®, Geodon ®) ;
- ✓ **Prévention de la rechute dans le trouble bipolaire ;**
- ✓ **Agitation aiguë dans le trouble bipolaire (IM) ;**
- ✓ **Dépression du trouble bipolaire** (en association avec la fluoxétine) ;
- ✓ **Dysthymie** (Solian ®) ;
- ✓ Autres troubles psychotiques ;
- ✓ Dépression unipolaire ne répondant pas aux antidépresseurs (Zyprexa ®) ;
- ✓ Troubles comportementaux dans les démences ;
- ✓ Troubles comportementaux chez l'enfant et l'adolescent ;
- ✓ Troubles liés à des difficultés à contrôler les impulsions.⁴¹

III.5. Contre-indications :

Le tableau ci-dessous résume les principales contre-indications rencontrées avec les antipsychotiques atypiques :

Tableau 5 : Contre-indications des antipsychotiques atypiques¹⁶

Terrain DCI	Agranulocytose	Hypersensibilité au produit	Grossesse allaitement enfants	Cardiopathie grave	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Glaucome, adénome	phéochromocytome	Epilepsie non contrôlée	hémopathie	Tumeur dépendant de la prolactine
Amisulpride		×	×	×	×			×			×
Risperidone		×	×								
Clozapine	×	×		×	×		×		×	×	
Olanzapine		×				×	×				
Aripiprazole		×	×	×							

III.6. Effets indésirables :

III.6.1. Risques cardiaques :

La clozapine est à l'origine d'anomalies électrocardiographiques chez environ 25% des patients traités ; aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été rapporté chez des patients sous clozapine (bien qu'elle inhibe les canaux potassiques tout comme la thioridazine ou l'halopéridol). L'amisulpride est un antipsychotique sûr au plan cardiovasculaire et aucun trouble du rythme n'a été décrit avec cette molécule. Quelques cas d'allongement du QT ont été décrits sous rispéridone, mais chez des sujets présentant une hypokaliémie et une pathologie cardiaque préexistante, ce qui rend délicate l'imputabilité des effets aux médicaments. Il s'agit donc d'une molécule sûre en l'absence de facteurs de risques associés. Le risque est quasiment nul avec l'olanzapine, puisque cette molécule, aux concentrations cliniques, bloque moins de 15% des canaux potassiques.¹⁹

III.6.2. Élévation de la prolactinémie :

La rispéridone, notamment expose à un risque d'augmentation de la prolactine plus important que l'olanzapine (ou même que les antipsychotiques conventionnels, probablement pour des raisons cinétiques expliquant qu'elle « imprègne » plus les voies tubéroinfundibulaires) avec risque de galactorrhée, d'aménorrhée, de dysfonction sexuelle et de prédisposition à l'ostéoporose : de fait, un switch rispéridone/olanzapine peut, chez la femme améliorer les cycles menstruels et réduire les effets indésirables sexuels. Toutefois, les conséquences cliniques à long terme de cette élévation de la prolactine demeurent inconnues.¹⁹

III.6.3. Prise de poids :

Elle est fréquente, de mécanisme discuté, survenant préférentiellement en début du traitement.

Elle est réversible à l'arrêt et assez souvent lors du changement de molécule. Elle présente un des éléments majeurs entrant dans le rapport bénéfice/risque des antipsychotiques de deuxième génération.²¹

III.6.4. Hypotension orthostatique :

Elle s'observe avec la clozapine.²¹

III.6.5. Dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose :

Il faut surveiller, afin de dépister les patients ayant une tolérance au glucose abaissée, ceux pour lesquels un risque certain existe : patients ayant des diabétiques dans leur famille, obèses.¹⁶

III.7. Correction des effets secondaires :

III.7.1. Troubles du rythme : Surveillance électrocardiographique.³²

III.7.2. Galactorrhée-Aménorrhée : Diminution de posologie ou changement de classe.³²

III.7.3. Prise de poids : Règles hygiéno-diététiques.³²

III.7.4. Hypotension orthostatique : Métaraminol, noradrénaline.³¹

III.7.5. Crises convulsives : traitement anticonvulsivant.³²

III.8. Principales interactions médicamenteuses :

Tableau 6: Principales interactions pharmacologiques des antipsychotiques atypiques³¹

Association	Effet
-Les dépresseurs du système nerveux central, alcool ou les tricycliques	Augmentation du risque de convulsions, de sédation et d'effets cardiaques
Les antihypertenseurs	Potentialisation de l'hypotension orthostatique
Benzodiazépines	Augmentation de l'incidence de l'hypotension orthostatique et des syncopes
Phénytoïne (DI-Hydan) Carbamazépine (Tégréol)	Augmentation de la clairance de l'antipsychotique
Cimétidine (Tagamet), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les tricycliques et tétracycliques, le valproate (Dépakine), l'érythromycine et le Kétoconazole	Diminution de la clairance de l'antipsychotique
Clozapine+La carbamazépine, le	Augmentation du risque de survenue d'une

propylthiouracil, les sulfamides et le captopril (Captolane, Lopril)	myélosuppression ou une agranulocytose
Clozapine+ Lithium	Augmentation du risque de syndrome malin des neuroleptiques, de convulsions, de confusion et de troubles moteurs

III.9. Précautions d'emploi des antipsychotiques atypiques :

III.9.1. La clozapine :

- ✓ La clozapine doit être évitée au cours de la grossesse et en cas d'allaitement (innocuité non établie). Il ne faut pas la prescrire si le nombre de globules blancs est inférieur à 3500, en cas d'antécédents de troubles de l'hématopoïèse ou d'agranulocytose induite par la clozapine.
- ✓ En cas de pathologie cardiaque préexistante, elle doit être utilisée avec prudence en raison des nombreuses modifications cardiovasculaires qu'elle induit. Le risque de convulsions induites par la clozapine est majoré en cas d'antécédents convulsifs ou de traumatisme crânien important.³¹

III.9.2. Risperidone :

L'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte n'a pas été étudiée; le médicament passant dans le lait maternel, il doit être évité en cas d'allaitement. En raison des divers effets cardiovasculaires de la rispéridone, il faut l'utiliser avec prudence en cas d'antécédents cardiovasculaire ou chez les sujets prédisposés à une hypotension par une maladie ou un traitement.

L'alcool doit être évité au cours du traitement par la rispéridone.³¹

III.9.3. L'olanzapine :

L'olanzapine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte, elle est excrétée dans le lait maternel et doit donc être évitée au cours de l'allaitement. Il ne faut pas l'associer à d'autres agents susceptibles de provoquer une hypotension orthostatique, comme les benzodiazépines, les antihypertenseurs ou l'alcool.³¹

III.9.4. Aripiprazole :

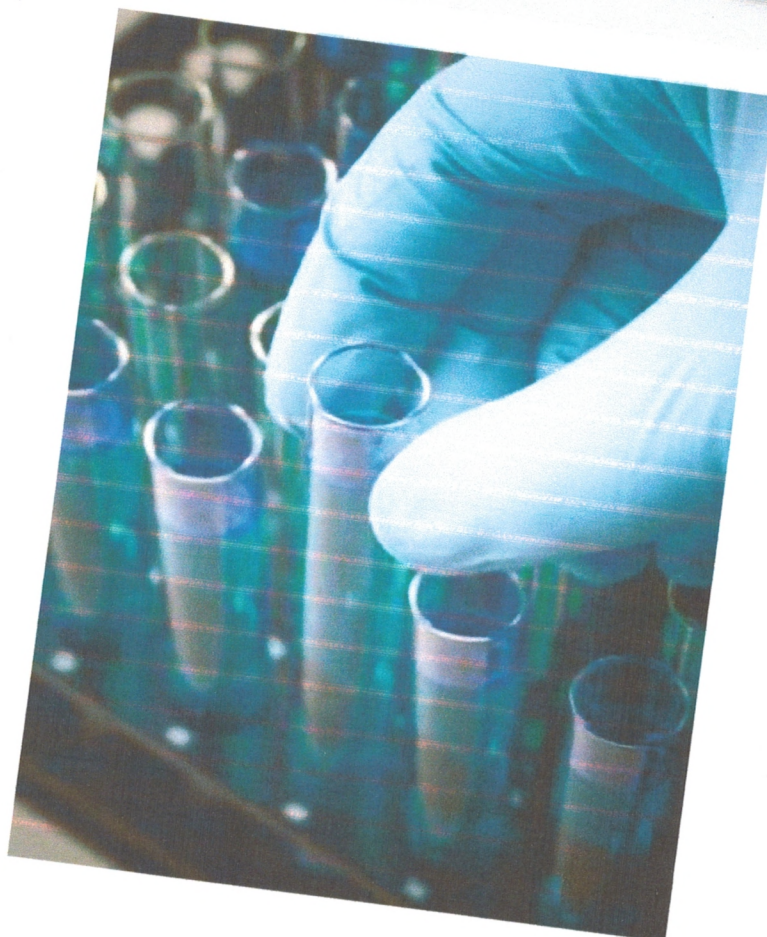
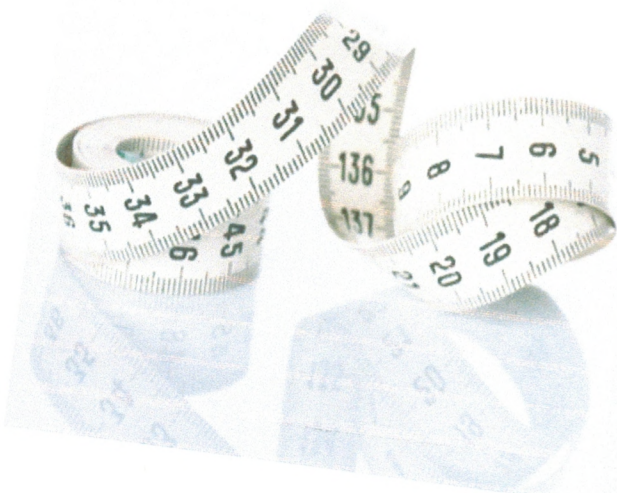
- ✓ Utiliser avec prudence chez les patients soumis à des facteurs favorisant l'hypotension (déshydratation, température ambiante excessive).
- ✓ Des dysphagies ayant été rapportées avec l'utilisation d'antipsychotiques et l'aripiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition.
- ✓ On ignore si l'aripiprazole est excrété dans le lait humain mais on suppose que tous les psychotropes le sont. Il est donc recommandé soit d'arrêter le traitement, soit de nourrir l'enfant au biberon.⁴¹

III.9.5. Amisulpride :

- ✓ A utiliser avec prudence dans le sevrage alcoolique et chez les patients épileptiques à cause de l'abaissement possible du seuil épiléptogène.
- ✓ Comme l'amisulpride entraîne un allongement de l'espace QTc dépendant de la dose, utiliser avec prudence chez les patients présentant une bradycardie ou prenant des médicaments bradycardisants (bétabloquants, inhibiteurs des canaux calciques, clonidine, digitaliques).
- ✓ Utiliser avec prudence chez les patients présentant une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie, ou prenant des médicaments susceptibles d'induire ces troubles (par exemple : diurétiques, laxatifs stimulants, amphotéricine B intraveineuse, glucocorticoïdes, tétracosade (NdT : Synacthène R)).
- ✓ Utiliser le produit avec précaution, voire s'abstenir, en cas de maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy-notamment, aux fortes doses.⁴¹

Chapitre 3 :

Syndrome métabolique



Chapitre 3 : Syndrome métabolique

I. Historique, définition :

Le syndrome métabolique est une expression courante utilisée pour décrire un groupe de facteurs de risque métaboliques survenant chez un sujet pour des raisons autres qu'uniquement le hasard. La prévalence de ce groupe de facteurs de risque cardiovasculaires (CV) est devenue beaucoup plus élevée dans la population générale et est associée à une sédentarité croissante au sein de nos sociétés et à une épidémie d'obésité et de diabète dans le monde.^{42,43,44} Les caractéristiques typiques de ce syndrome sont :

- ✓ Insulinorésistance ;
- ✓ Obésité centrale ;
- ✓ Dyslipidémie athérogène ;
- ✓ Hypertension.

On reconnaît maintenant qu'il existe de nombreuses autres pathologies et manifestations associées à ce syndrome, telles que la maladie rénale, une élévation des marqueurs inflammatoires et le syndrome des ovaires polykystiques.⁴² (Voir ANNEXE 5)

Etant donné que de nombreuses composantes du syndrome sont des facteurs de risque CV bien connus, il n'est pas surprenant que les sujets atteints du syndrome métabolique présentent un risque 5 fois plus élevé de cardiopathie athéroscléreuse précoce.⁴²

Les composantes du syndrome métabolique ont été décrites il y a près d'un siècle. Les appellations antérieures utilisées pour décrire cette pathologie incluent : le syndrome X, le syndrome d'insulinorésistance, la triade hypertriglycéridémique et le « quartel mortel ».⁴²

Le Dr E.Kylin a été l'un des premiers médecins à décrire les caractéristiques du syndrome. En 1923, il a décrit la coexistence de l'hypertension, du diabète et de l'hyperuricémie et a proposé qu'un mécanisme commun soit responsable du développement de ces affections.^{42,45,46}

Quelques années plus tard, Vague a décrit pour la première fois une association entre l'adiposité tronculaire (phénotype androïde) et le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose.^{42,45,46}

En 1988, Gerald M. Reaven a émis l'hypothèse que l'insulinorésistance était le facteur étiologique commun dans ce groupe de troubles métaboliques et l'a appelé « le syndrome X ». Il a également souligné que ces patients présentaient un risque accru d'athérosclérose.^{42,46}

Ces vingt dernières années ont connu une augmentation drastique de la prévalence de l'obésité et du diabète type 2 à travers le monde, avec des conséquences directes sur la prévalence des maladies cardiovasculaires.⁴⁷ Afin de pouvoir décider rapidement de stratégies de prévention de cette véritable épidémie, il devenait urgent de pouvoir définir clairement quelle était la population à risque de développer un diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire.^{4,48}

Plusieurs groupes d'experts ont dès lors essayé de déterminer des critères diagnostics précis qui permettraient de caractériser cette population.^{4,49} Il existe à l'heure actuelle au moins une demi-douzaine de définitions du syndrome métabolique qui sont toutes fondées sur un consensus plutôt que sur des preuves scientifiques.⁴⁶ Les définitions les plus courantes sont :

La définition proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999, celle du groupe Européen d'Etude de la Résistance à l'Insuline (EGIR) également en 1999, et enfin celle du National Cholesterol Education's Program : Adult Treatment Panel 3 (NCEP : ATP3) en 2001.^{4,49}

Tableau 7: Critères diagnostiques des trois définitions principales du syndrome métabolique

OMS	EGIR	NCEP-ATP III
<p>Hyperinsulinémie (correspondant au quartile supérieur de l'insulinorésistance mesurée parmi la population non diabétique) ou à une glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L ou à un diagnostic de diabète.</p> <p>Plus 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TA $\geq 140/90$ mmHg ou médication • Dyslipidémie (TG $\geq 1,7$ mmol/L ou HDL $< 0,9$ mmol/L chez les hommes et $< 1,0$ mmol/L chez les femmes) • Obésité (IMC > 30 Kg/m² ou T/H $> 0,9$ chez les hommes et $> 0,85$ chez les femmes) • Microalbuminurie (taux d'excrétion ≥ 20 μg/min) 	<p>Insuline plasmatique > 75 percentile plus deux des caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille ≥ 94 cm chez les hommes ou ≥ 80 cm chez les femmes • TG ≥ 150 mg/dL et/ou HDL < 39 mg/dL chez les hommes ou les femmes • TA $\geq 140/90$ mmHg ou sous traitement antihypertenseur • DTG ou GJA (mais non le diabète) 	<p>3 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille > 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes • TG $\geq 1,7$ mmol/L • HDL $< 1,0$ mmol/L chez les hommes et $< 1,3$ mmol/L chez les femmes • TA $\geq 130/85$ mmHg ou médication • Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L

Ces trois définitions s'appuyaient sur les mêmes critères principaux (intolérance au glucose, obésité, hypertension et dyslipidémie), mais en leur accordant une importance différente et en variant dans la définition exacte des valeurs-seuils.^{4, 49} Par exemple, la définition du NCEP-ATP III ne mentionne pas l'insulinorésistance, vraisemblablement

parce que les auteurs ont présumé que la présence d'au moins 3 des critères de la définition s'associe systématiquement à une insulino-résistance.⁴⁶ Tandis que celle de l'OMS précise que les patients doivent montrer des signes d'insensibilité à l'insuline pour répondre aux critères qu'ils ont établi pour le syndrome métabolique.⁴² par ailleurs, la définition du NCEP-ATP III souligne l'importance de l'obésité abdominale estimée d'après le tour de taille.⁴⁶

Devant la nécessité de définir des critères diagnostics uniques, utilisables dans n'importe quel pays et permettant un repérage rapide des individus à risque de développer un diabète type 2 et des atteintes cardiovasculaires, l'IDF (International Diabetes Federation) réunit en mai 2004 un groupe d'experts chargé de décider d'une définition unique du syndrome métabolique. Ce groupe a repris la définition proposée par le NCEP : ATP3, mais en imposant l'obésité abdominale comme critère obligatoire au diagnostic, considérant qu'il s'agit de l'élément le mieux corrélé à l'insulino-résistance.⁸

Le tableau suivant réunit les critères diagnostics actuellement en vigueur :

Tableau 8 : Définition du syndrome métabolique IDF 2010
Critère obligatoire : tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme ≥ 80 cm chez la femme
+ au moins deux des critères suivants :
Glycémie à jeun $> 1g/l$
Pression artérielle $\geq 130/85$mmHg
Triglycérides > 1.50 g/l
HDL < 0.40g/l homme < 0.50g/l femme

L'IDF a par ailleurs spécifié que les valeurs du périmètre abdominal devraient être adaptées à l'appartenance ethnique.^{8, 46, 48}

Non seulement cette prise de position tient-elle compte des différences ethniques en matière d'obésité abdominale, mais elle facilite aussi la comparaison et les répercussions du syndrome métabolique entre les pays.⁴⁶

Récemment la validité du syndrome métabolique en tant qu'instrument de détection des patients à risque de développer un diabète type 2 ou de décéder des suites d'une maladie cardiovasculaire est de plus en plus admise, il serait même un outil de prévision de l'émergence d'atteinte coronariennes selon les résultats de plusieurs études.⁴

II. Le syndrome métabolique chez le patient schizophrène :

La preuve de l'existence d'une relation étroite entre les maladies mentales sévères telles que la schizophrénie, d'une part, et le syndrome métabolique d'autre part, trouve ses origines bien avant l'introduction du premier traitement antipsychotique.^{6, 8, 50, 51, 52}

Au sein de cette population, la prévalence d'obésité et de diabète type 2 est 1.5 à 2 fois plus élevée que dans la population générale, et l'espérance de vie est de 20 à 30 ans plus courte.^{6, 53}

La recherche de ce syndrome est importante car il regroupe de nombreux facteurs de risque qui sont à l'origine de maladies métaboliques et cardiovasculaires⁵ qui constituent la première cause de mortalité des patients atteints de schizophrénie.^{6, 48, 54}

Dans la population schizophrène, une étude réalisée par Cohn et al. En 2004 indique une fréquence du syndrome métabolique de 43% chez les hommes et 48% chez les femmes.^{5, 52, 54} Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans l'étude CATIE qui a retrouvé un taux de syndrome métabolique chez 37% des hommes et 54% des femmes (McEvoy et al 2005). Des études européennes ont objectivé une fréquence de syndrome métabolique de 28% (selon les critères du NCEP : ATP3) et de 36% (selon les critères de l'IDF) respectivement, soit une prévalence plus élevée que dans une population témoin ajustée pour l'âge.^{5, 52, 54}

L'hypothèse voulait que les patients atteints de schizophrénie soient génétiquement plus exposés au risque de développer une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline : suite à l'existence d'une éventuelle physiopathologie moléculaire commune menant au développement d'un syndrome métabolique et d'une schizophrénie^{4, 6} (certaines régions génétiques possiblement incriminées dans la transmission héréditaires de la schizophrénie telles que les régions 6p, 6g, 8p, 13q et 22q semblent chevaucher avec

certaines régions génétiques incriminées dans la transmission héréditaire du diabète type 2)⁸, ou une augmentation du gras viscéral (prédisposition à développer une plus grande masse de lipide intra-abdominale que les sujets indemnes), de même que l'existence de certains facteurs de risque liés au mode de vie du schizophrène tels que le tabagisme, la prise régulière d'alcool, la mauvaise alimentation ou encore la diminution de l'activité physique, contribuent sans aucun doute à augmenter la prévalence de complications métaboliques et de mortalité cardiovasculaire au sein de cette population.⁶

Cette prévalence est aussi influencée par le sexe, l'âge et augmente également avec la durée d'évolution de l'affection mentale.¹⁰

Enfin, sans oublier que les sujets atteints de schizophrénie prennent fréquemment, au long cours, plusieurs psychotropes (autres que les antipsychotiques) tels que les antidépresseurs tricycliques (essentiellement l'amitriptyline), de nouvelle génération (essentiellement la paroxétine et la mirtazapine) ou encore les stabilisateurs de l'humeur tels que l'acide valproïque qui sont aussi incriminés, dans la littérature contemporaine, dans l'induction de plusieurs composantes du syndrome métabolique.⁸

III. Impact des antipsychotiques :

Même si quelques troubles métaboliques avaient auparavant été identifiés chez les sujets schizophrènes, c'est à partir des années 50, avec l'avènement des antipsychotiques, que ceux-ci sont apparus plus évidents, mais, ils ont été jusqu'alors éclipsés par les syndromes extrapyramidaux. Et ce n'est qu'après la mise sur le marché des antipsychotiques de seconde génération, que les effets indésirables de nature métabolique ont attirés l'attention des cliniciens.^{4, 6, 55}

Les antipsychotiques, conventionnels et atypiques, sont donc connus pour induire chez les patients souffrant de schizophrénie des troubles du métabolisme du glucose et des lipides. Ces modifications métaboliques s'ajoutent aux facteurs de risque intrinsèques à la pathologie psychiatrique pour multiplier le nombre de complications cardiovasculaires.^{50, 52}

Bien qu'ils aient moins fait l'objet d'études dans les dernières années, les antipsychotiques typiques, particulièrement les molécules sédatives ou à faible sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques comme la chlorpromazine et la fluphénazine sont à l'origine de perturbations métaboliques. Tandis que les médicaments à fort potentiel

antipsychotique tels que l'halopéridol (les butyrophénones) semblent être moins agressifs.^{7, 56, 57}

En ce qui concerne les antipsychotiques de seconde génération, il y a de plus en plus de preuve de l'association de ces substances avec l'apparition de troubles métaboliques. De manière générale, les anomalies métaboliques apparaissent au cours des premiers mois de la prise d'antipsychotiques et ce, indépendamment de la dose administrée.^{5, 57, 58, 59}

Sur la base du consensus des experts, une classification du risque est proposée⁴ ; le risque de syndrome métabolique est plus marqué avec la chlorpromazine, l'olanzapine et la clozapine¹² (groupe à haut risque⁴), il est intermédiaire avec la quétiapine, modéré avec la rispéridone, le sertindole et l'amisulpride, et faible avec la ziprasidone et l'aripiprazole.^{4, 12, 50, 60}

Cette classification de groupes à risque est utilisée pour guider le clinicien dans le choix de changement de médicament ou/et de combinaison de deux antipsychotiques.^{4, 57, 61}

Enfin, malgré que tous les antipsychotiques induisent des troubles métaboliques à des degrés différents, plusieurs études laissent à penser que les perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques atypiques seraient significativement plus importantes et plus amplifiées que celles induites par les antipsychotiques typiques, mais il ne faut pas oublier que les publications concernant les antipsychotiques atypiques sont bien plus nombreuses et plus étoffées.^{7, 55, 56} (voir ANNEXE 6)

III.1. La prise de poids :

Avant tout traitement antipsychotique, on sait qu'il existe déjà un risque accru de surpoids, d'obésité et d'adiposité viscérale chez les patients atteints de schizophrénie.^{12, 55, 60} En outre, une prise de poids est très fréquemment observé chez les patients prenant un traitement antipsychotique¹² et cet effets indésirable pourrait être un facteur de dévalorisation, d'aggravation de la discrimination sociale et entraînerait souvent une moindre observance du traitement antipsychotique responsable de rechutes.^{10, 50}

Néanmoins, il existe des différences notables entre les antipsychotiques quant à leur propension à induire une prise de poids.^{11, 62}

Parmi les antipsychotiques d'ancienne génération (AP1G), la chlorpromazine ou la thioridazine semblent plus délétères, tandis que les médicaments tels que l'halopéridol, la fluphénazine ou le pimozide semblent moins agressifs.^{12,62}

Certains antipsychotiques de seconde génération semblent avoir un effet plus néfaste sur le poids que les antipsychotiques de première génération.⁷ En effet, le gain pondéral paraît plus marqué sous olanzapine et clozapine qui sont les plus obésiogènes, modéré avec la rispéridone et quétiapine, tandis qu'il est minime avec l'amisulpride, la ziprasidone et l'aripiprazole.^{7, 10, 11, 12, 50}

Tableau 9: Profil pondéral des antipsychotiques

Molécule	APT/APA	Changement de poids
Thioridazine Chlorpromazine	APT	↑ 3Kg en 40 mois (++)
Fluphénazine Halopéridol	APT	↑ 0,5(Kg en 40 mois (+)
Olanzapine Clozapine	APA	↑ 6 à 10 Kg en 12 mois (+++)
Rispéridone Quétiapine	APA	↑ 2 à 3 Kg en 12 mois (++)
Ziprazidone Aripiprazole	APA	↑± 1 Kg en 12 mois (+/-)

Il faut cependant souligner la très grande variabilité interindividuelle dans le gain de poids observé,¹² ce qui suggère que les facteurs personnels, familiaux ou génétiques pourraient également influencer ce phénomène.

Diverses voies métaboliques seraient impliquées dans le développement de ce phénomène.

En premier lieu, l'augmentation de la sédation, la diminution de l'activité physique et l'augmentation de l'appétit liées à la prise d'antipsychotiques seraient causées par le blocage des récepteurs histaminiques H₁ au niveau central.⁶ Ce blocage serait proportionnel à l'affinité des diverses molécules pour les récepteurs H₁ et constituerait le principal mécanisme expliquant la prise de poids.^{6, 4, 12}

D'autres récepteurs du système nerveux central seraient également impliqués dans la prise de poids, cette fois-ci plus spécifiquement liée aux antipsychotiques de deuxième génération. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} et 5HT_{2C} de l'hypothalamus contribuerait à modifier l'action de la sérotonine sur l'appétit et à augmenter ainsi l'apport alimentaire des patients.^{6,4,12}

Le blocage combiné des récepteurs 5HT_{2C} et des récepteurs H₁ serait fortement associé au gain pondéral et expliquerait pourquoi des molécules telles que l'olanzapine et la clozapine qui se lient à ces deux récepteurs, induisent un gain de poids supérieur à celui induit par les antipsychotiques typiques, tel la chlorpromazine, qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs H₁ mais peu d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}. Par ailleurs, l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs adrénergiques alpha-1 permettrait de prédire l'importance du gain de poids. Cependant cet effet serait minime lorsqu'on le compare à l'influence de l'affinité des molécules pour les récepteurs histaminiques H₁.⁶

Il a également été évoqué que le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 pourrait être impliqué dans la prise de poids induite par les antipsychotiques, compte tenu de l'implication importante du récepteur D2 dans la prise alimentaire. Des molécules connues pour n'agir qu'à travers le blocage des récepteurs dopaminergiques, telle l'amisulpride, sont ainsi connues pour leur effet obésiogène. La synergie entre récepteur dopaminergiques et récepteurs sérotoninergiques pour favoriser la prise de poids est assez probable.¹²

Le tableau ci-dessous présente l'affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs impliqués dans le contrôle de la maladie (récepteurs dopaminergiques entre autres) et dans le gain de poids lié à la prise de ces médicaments (récepteurs H₁, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} et alpha-1).

Tableau 10: Affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs

Récepteur	APT	APA					
	Halopéridol	Olanzapine	Clozapine	Risperidone	Quétiapine	Ziprazidone	Aripiprazole
D1	+	++	++	+	+	+	+
D2	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D3	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D4	+++	++	++	+++	-	++	++
5-HT1A	-	-	+	+	+	+++	+++
5-HT2A	++	+++	++	+++	+	+++	+++
5-HT2C	-	++	++	++	-	++	++
$\alpha 1$	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
H1	+	+++	+++	++	++	++	++
M1	-	+++	+++	-	+	-	-

- : absence d'affinité ($KD > 1000$ nM) ; + : faible affinité ($KD > 100$ nM) ; ++ : affinité moyenne ($KD > 10$ nM) ; +++ : forte affinité ($KD < 10$ nM)

Il existe également d'autres travaux suggérant la relation entre la prise de poids induite par les antipsychotiques et la signalisation leptinique, ou encore celles des peptides opioïdes, de la mélatonine, ou des endocannabinoïdes.¹²

La leptine est une hormone protéique produite par les cellules adipeuses blanches.^{6, 62} Les taux sériques de cette molécule sont normalement proportionnels à la quantité de tissus adipeux et augmentent donc avec la prise de poids. La leptine agit principalement par une liaison à des récepteurs de l'hypothalamus lui permettant d'inhiber les effets stimulants de certaines hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit.^{6, 62} Son action s'étend également en périphérie, puisqu'elle contrôle les activités métaboliques de divers tissus, tels le foie, le pancréas et le muscle squelettique, en augmentant l'oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline. En quantité normale dans l'organisme, la leptine possède un effet bénéfique sur le contrôle du poids et l'homéostasie de l'énergie. Cependant lorsqu'elle est présente dans le sang en quantité trop élevée, ses propriétés semblent s'inverser. Une métaanalyse, regroupant près de 40 études, confirme l'association entre utilisation d'APA et l'augmentation des concentrations de la leptine. Cette relation serait principalement observée en présence d'agents reconnus pour causer des perturbations métaboliques importantes, tels que l'olanzapine et la clozapine. Les agents causant un gain

pondéral, tels que la rispéridone et la quétiapine, n'induiraient que des changements modestes dans les taux de leptine circulants.⁶

Enfin l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques peut aussi contribuer à la prise de poids.⁶²

III.2. Troubles du métabolisme glucidique :

La schizophrénie est associée à un risque plus élevé de développer un diabète, sont également à prendre en considération une prédisposition génétique ainsi que des facteurs environnementaux comme nous avons déjà évoqué précédemment.^{7, 10, 11, 50}

Cette association, décrite avant l'apparition des antipsychotiques, a aussi été observée en cas de traitement par antipsychotiques de première génération.^{10, 57, 63} En effet, les troubles de la régulation du glucose dans le cadre de la schizophrénie sont devenus plus francs lors de l'introduction de la chlorpromazine et rapidement il a été observé que les traitements par phénothiazines contribuaient à perturber la régulation du glucose, soit en décompensant un diabète préexistant, soit en induisant un diabète type 2.^{7, 55}

Mais les études classiques qui associent les AP1G à des troubles de la glycémie chez les schizophrènes présentent des limites, surtout dans l'attention portée aux différents facteurs de risque associés.^{50, 51}

Par ailleurs, de nombreuses publications récentes relatent l'association de troubles du métabolisme glucidique avec la prise d'AP2G.^{5, 11, 50}

Ces données indiquent que non seulement ce risque d'intolérance au glucose est plus grand chez les patients traités comparés aux patients non traités, mais qu'il pourrait être au moins deux fois supérieur à celui rapporté chez les patients traités par AP1G.⁵⁰

Il ressort de ces études, de méta-analyses et de revues de littérature que tous les antipsychotiques ne présentent pas le même risque : ^{10, 11, 51, 58}

Les traitements par clozapine et olanzapine présentent le risque le plus élevé, suivi de la quétiapine et de la rispéridone. L'amisulpride et l'aripiprazole sont associés à un risque plus faible.^{9, 10, 11} Ces résultats ont été confirmés dans les deux grandes études multicentriques américaines (CATIE) et européenne (SOHO).⁹

Nous présentons ci-dessous les résultats de quelques études comparant la glycorégulation des patients traités par AP2G par rapport, d'une part, à ceux non traités, à ceux traités par AP1G, et enfin entre eux-mêmes :

- Risperidone : d'après presque toutes les études, la rispéridone semblerait provoquer moins de troubles glycémiques que les autres antipsychotiques (à l'exception toutefois de l'amisulpride) ; ^{7,50}
- Olanzapine : d'après les données publiées, l'olanzapine semble être à l'origine de troubles de la régulation du glucose plus importants que ceux induits par les AP1G et probablement que ceux induits par la rispéridone ; ^{7,50}
- Clozapine : l'incidence des troubles glycémiques est significativement plus importante chez les patients sous clozapine que les patients non traités ou traités par les AP1G ; ^{7,50}

Plusieurs études s'accordent sur des variations glycémiques minimales sous amisulpride et aripiprazole, identiques à celles retrouvées sous placebo ; ^{7,50}

Cette altération du métabolisme du glucose constitue l'un des phénomènes découlant du gain pondéral lié aux APA les plus étudiés à ce jour. ^{6,50,58,59}

Selon Food and Drug Administration (FDA) la majorité des nouveaux cas de diabète liés à la clozapine, à l'olanzapine ou à la rispéridone sont associés, dans environ 75% des cas, à une prise de poids significative. Or, l'augmentation du gras autour des viscères abdominaux, telle que rapportée avec la prise d'APA, serait directement liée à la résistance à l'insuline. De façon plus précise, l'importance de l'adiposité abdominale serait inversement proportionnelle à la sensibilité à l'insuline. Une augmentation du gras viscéral entraînerait une diminution du transport du glucose dans les muscles squelettiques, une augmentation de la glucogénogénèse et à plus long terme, une augmentation de la sécrétion d'insuline. ^{6,50,51}

Cet état hyperinsulinémique serait lié au développement d'hypertension, de rétention hydro-sodée, de dyslipidémie et un état prothrombinique et proinflammatoire. Tous ces facteurs contribuent au développement d'un syndrome métabolique. ^{6,50,61}

L'augmentation du poids causée par les APA semble expliquer la majorité des perturbations métaboliques liées à ces molécules. Toutefois, des études récentes viennent brouiller cette relation de cause à effet, puisqu'on a démontré que certains APA causeraient des changements du métabolisme glucidique indépendamment du gain de poids. ^{6,50,55,57}

Diverses hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer cette relation. Certains auteurs mentionnent que les APA inhiberaient les transporteurs du glucose situés dans le tissu périphérique et diminuent ainsi la sensibilité à l'insuline, d'autres supposent qu'ils interviennent sur la sécrétion d'insuline en diminuant la réponse des cellules β du pancréas. D'autres laissent plutôt entendre que la clozapine et l'olanzapine, qui sont toutes les deux de puissants antagonistes muscariniques non sélectifs, pourraient empêcher l'action suppressive de l'insuline sur la production hépatique du glucose par l'inhibition de la voie muscarinique.^{6,50}

Finalement, l'antagonisme dopaminergique direct des antipsychotiques au niveau de l'hypothalamus et l'action de certains APA sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1a, 5HT2c et les récepteurs histaminiques H1 pourrait conduire à une dérégulation de la glycémie dans le sang (l'hypothèse impliquant les récepteurs sérotoninergiques n'a toutefois pas encore été confirmée par des études *in vivo*).^{6,50}

III.3. Perturbation du métabolisme des lipides :

De par leur mode de vie sédentaire et leur hygiène alimentaire sub-optimale, les patients schizophrènes s'exposent à un risque accru de développer des dyslipidémies. Cependant, les troubles du métabolisme lipidique sont plus fréquents chez les patients traités par antipsychotiques atypiques.¹¹

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre dyslipidémie et antipsychotiques atypiques ont été très peu étudiés, mais quelques hypothèses ont cependant été avancées.^{11,6}

L'étude de Koro et coll, a démontré, en comparaison avec un placebo, une multiplication par cinq du risque de dyslipidémie en présence d'olanzapine et une augmentation de 3 fois ce risque en présence d'APT.⁶ La rispéridone et la quetiapine confèrent un risque intermédiaire, et l'aripiprazole et la ziprazidone sont les plus neutres.¹²

L'augmentation des triglycérides et la diminution des HDL seraient les changements lipidiques les plus précoces et les plus importants liés à la prise d'antipsychotiques.^{6,12}

Tout semble indiquer que la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques peut provoquer une dyslipidémie par deux types de mécanisme : d'une part, par un effet direct sur le métabolisme lipidique, d'autre part, par un effet indirect en augmentant la

résistance à l'insuline, anomalie qui joue un rôle important dans les troubles lipidiques associés au syndrome métabolique (TG élevés, cholestérol HDL bas).¹¹

L'élévation des triglycérides est liée à une augmentation de la production hépatique des *very low density lipoproteins* (VLDL) en réponse à l'élévation des AGL et de l'insuline.^{3, 64} La baisse des HDL se comprend également car on connaît la variation inverse des HDL et des triglycérides (TG), notamment par le biais d'une diminution de la lipolyse des VLDL ; dans le syndrome métabolique, le faible taux de HDL est lié à un catabolisme accéléré. L'augmentation des acides gras libres et de l'activité de la *cholesteryl estertransfer protein* (CETP) induit une perte de cholestérol estérifié et un enrichissement en triglycérides des HDL par échange avec les lipoprotéines riches en TG.^{3, 10} Les HDL ainsi transformées sont alors plus sensibles à l'action de la lipase hépatique. Or, ces HDL ont des propriétés protectrices multiples. On connaît leur action sur l'efflux de cholestérol à partir des tissus, mais on démontre aussi leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antithrombotiques. La baisse du HDL en lui-même peut favoriser l'oxydation des LDL par une baisse de la paraoxonase et de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) protectrices. Ainsi, ces patients auront des TG augmentés, un taux de HDL bas, et des LDL plus petites et denses propices à l'oxydation, donc un profil très à risque du point de vue cardiovasculaire. La présence de LDL de petite taille est liée à l'activation de la lipase hépatique qui va diminuer la teneur en lipides des particules de LDL et HDL, les rendant ainsi plus petites et plus denses, et expliquant aussi la diminution plus marquée de la fraction HDL2 protectrice. Les LDL petites et denses sont plus sensibles à l'oxydation, moins bien reconnues et donc moins épurées par le récepteur des LDL, et s'accumulent plus facilement au niveau de la paroi artérielle.³

Par ailleurs, la littérature fait également état de cas d'hypertriglycéridémie survenus malgré une prise de poids très limitée, de sorte qu'un effet direct des antipsychotiques peut être soupçonné.^{11, 12, 6}

IV. Complications du syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique présente deux complications principales, les complications cardiovasculaires et le risque d'évolution vers un diabète de type 2 qui va lui-même aggraver ce risque cardiovasculaire.^{3, 65} Le syndrome métabolique augmente notablement le risque de complications cardiovasculaires, le risque de coronaropathies et d'AVC étant ainsi grossièrement accru d'un facteur 3, et de plus le risque lié au syndrome est supérieur

au risque de chaque composant pris séparément, justifiant l'individualisation de cette entité. Une étude récente attribue un risque relatif de 2 quant à la survenue d'un infarctus ou d'un AVC en présence du syndrome. Le même rapport de 2,7 quant à la survenue de coronaropathies est retrouvé dans l'étude de Beaver Dam. Le taux de mortalité par coronaropathies est multiplié par un facteur 3,3 dans la célèbre étude de Kuoppio, tandis que même la mortalité globale est accrue d'un facteur 2,43. Le risque relatif de complication apparaît à peu près identique pour les hommes et les femmes.³

Le risque cardiovasculaire lié au syndrome métabolique augmente au prorata du nombre de composants du syndrome présents, et pour chacun de ces niveaux la CRP ajoute une prédiction supplémentaire quant aux complications.³

L'autre risque majeur lié au syndrome métabolique est l'évolution vers un diabète de type 2, avec selon les études des risques relatifs d'évolution vers le diabète d'un facteur 10 en cas de syndrome métabolique présent. Comme pour le risque cardiovasculaire, la présence d'un état inflammatoire chronique traduit par l'élévation de la CRP prédit le risque d'évolution vers le diabète de type 2. Quant au risque lié à l'évolution vers le diabète, on rappellera simplement que les sujets diabétiques qui n'ont jamais fait d'infarctus, mais qui ont d'autres facteurs de risque associés ont un risque équivalent aux non diabétiques ayant déjà nécrosé, ce qui a conduit à recommander de considérer de principe ces patients diabétiques comme un groupe à haut risque. D'autre part, Alexander avait montré en 2003 dans un article paru dans « Diabetes » que les patients diabétiques n'avaient un risque cardiovasculaire accru que s'ils avaient simultanément les critères diagnostiques du syndrome métabolique.

Compte tenu de la fréquence nettement plus élevée du diabète de type 2, et de la fréquence chez ces patients du surpoids localisé au niveau abdominal, il est facile de s'arrêter au critère diabète et de méconnaître le profil de syndrome métabolique qui lui est associé. Or, les études de populations suivies pour syndrome métabolique montrent que les patients qui évoluent après quelques années vers un diabète de type 2 présentaient antérieurement des valeurs tensionnelles plus élevées, des perturbations lipidiques plus marquées. La maladie cardiovasculaire commence donc certainement à se développer, et de façon marquée, plusieurs années avant l'apparition du diabète.³

III. Partie pratique :

« Etude transversale comparative »

III.1. Problématique :

Le syndrome métabolique est-il réellement plus fréquent chez les schizophrènes traités par les antipsychotiques de première et/ou de seconde génération que chez la population générale ?

III.2. But de l'étude :

Le but de notre étude est :

-Prévenir et prendre en charge le risque cardiovasculaire et le diabète de type II chez les schizophrènes traités par les antipsychotiques cumulant les facteurs de vulnérabilité, par l'instauration de protocole de surveillance clinique et biologique précis, tout en insistant sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire pour que cette prise en charge du patient et de son entourage soit meilleure et efficace.

-D'attirer l'attention des médecins prescripteurs d'antipsychotiques et des personnels paramédicaux sur cette population particulièrement à risque de développer un syndrome métabolique.

III.3. Objectif de l'étude :

Notre travail a pour objectif principal d'évaluer la fréquence du syndrome métabolique (défini par les critères diagnostiques établis par la Fédération Internationale du Diabète (2010)) chez 35 patients schizophrènes hospitalisés au service de psychiatrie du CHU Tlemcen et bénéficiant d'un traitement antipsychotique de première et/ou de deuxième génération depuis au moins 3 mois, et de la comparer avec celle évaluée chez un échantillon de 35 personnes choisies au hasard de la population générale ; au moyen d'une étude transversale comparative.

III.4. Objectifs secondaires:

- Description des caractéristiques de la population schizophrène hospitalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen :
 - Sociodémographiques : âge, sexe, activité, habitudes toxiques...
 - Cliniques : ATCD familiaux, ATCD personnels, TT, TA...
 - Thérapeutiques : traitement antipsychotiques, autres traitements non antipsychotiques associés.
- Evaluation de la fréquence du syndrome métabolique selon le sexe.

III.5. Matériels et méthodes :

III.5.1. Populations de l'étude :

Notre étude est de type transversal comparatif. Elle s'est déroulée au service de psychiatrie du CHU Tlemcen du mois de janvier jusqu'Avril de l'année 2012.

Cette étude a porté sur deux populations :

1- Population de patients hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, présentant un diagnostic de schizophrénie avec ses différents sous types selon les critères du DSM4 et traités par un ou une association d'antipsychotiques de première et/ou de seconde génération pendant au minimum trois mois.

Les critères d'inclusion :

- Patient schizophrène hospitalisé au service de psychiatrie du CHU Tlemcen ;
- Mis sous antipsychotiques en monothérapie ou en association depuis au moins trois mois ;
- Agé de 18 à 65 ans ;
- De sexe confondu ;

Les critères de non inclusion:

- Patient hospitalisé au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen et traité par antipsychotiques de première et/ou de deuxième génération pour une autre pathologie psychiatrique (ex : trouble bipolaire) ;

Les critères d'exclusion :

- Patient schizophrène bénéficiant, en plus du traitement antipsychotique, d'un :
 - Traitement spécifique des troubles lipidiques ;
 - Traitement antihypertenseur ;
 - Traitement antidiabétique ;
 - Traitement connu comme pouvant contribuer au développement de perturbations métaboliques :

- Antidépresseur tricyclique (essentiellement l'amitriptyline), ainsi que ceux de nouvelle génération (essentiellement la paroxétine et la mirtazapine) ;
- Stabilisateur de l'humeur tel que l'acide valproïque.

2- Population générale :

Les Critères d'inclusion :

- Personne ne souffrant pas de pathologie psychiatrique ;
- Age : 18 à 65 ans ;
- Sexe : confondu.

Les critères de non inclusion :

- Personne connue comme :
 - Diabétique ou sous traitement antidiabétique ;
 - Hypertendue ou sous traitement antihypertenseur ;
 - Souffrant de dyslipidémie ou sous traitement hypolipémiants.

III.5.2. Recueil de données :

La récolte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des malades et d'une manière active avec les malades eux même ou leurs médecins.

L'étude a été réalisée comme suit :

1- Population de schizophrènes :

Pour chaque patient, nous avons relevé à partir de leurs dossiers :

- Des données d'ordre sociodémographiques :
 - Age ;
 - Sexe ;
 - Etat civil ;
 - Nombre d'enfants ;
 - Activité professionnelle ;
 - Niveau d'instruction ;

- Des données d'ordre clinique :
 - Antécédents personnels (médicaux et chirurgicaux) ;
 - Antécédents familiaux de maladies métaboliques : diabète, HTA, hypercholestérolémie et obésité ;
 - Les habitudes toxiques ;
 - L'âge de début des troubles ;
 - Le nombre d'hospitalisations ;
 - Traitements actuels et anciens.

Ensuite pour chaque cas inclus, un examen physique comprenant une prise de tension et une mesure du périmètre abdominal a été effectué.

Le périmètre abdominal est obtenu en mesurant en expiration douce chez le sujet debout le tour de taille à mi-hauteur entre le rebord costal inférieur de la dernière côte flottante et la partie supérieure de la crête iliaque.

Enfin, un bilan biologique a été prescrit. Il comprenait un dosage à jeun :

- De la glycémie ;
- Des triglycérides ;
- Du cholestérol des HDL ;

Les dosages ont été effectués au niveau du laboratoire central du CHU Tlemcen.

2- Population générale :

Le choix des témoins s'est fait au hasard. Des sujets qui se présentaient au niveau du laboratoire central pour retirer les résultats de leurs analyses, ainsi que des patients hospitalisés dans différents services du CHUT répondant aux critères d'inclusion ont été retenus après leur accord ainsi qu'un ajustement selon l'âge et le sexe avec la population schizophrène.

Pour chacun de ces volontaires, la prise de la tension artérielle et la mesure du tour de taille ont été effectuées et les résultats du bilan ont été pris.

Le recueil de données s'est tenu entre le 1^{er} Janvier et le 31 mars 2012.

3- Critères de jugements :

C'est les critères de définition du trouble métabolique selon l'IDF :

- Le premier critère **obligatoire** : élévation du tour de taille (homme $\geq 94\text{cm}$; femme $\geq 80\text{cm}$) ;
- Au moins deux des items suivants sont présents :
 - Elévation de la pression artérielle $\geq 130/85\text{mmHg}$;
 - Elévation de la glycémie à jeun $> 1\text{g/l}$;
 - Elévation des triglycérides $> 1,50\text{ g/l}$;
 - Diminution du cholestérol HDL : homme $< 0,40\text{g/l}$; femme $< 0,50\text{g/l}$

III.5.3. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec le logiciel SPSS version 19.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type de la moyenne pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des pourcentages sont basées sur des statistiques univariées et faites deux à deux par le test de Khi 2 de Pearson.

Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à 5, c'est la formule du Khi 2 corrigé de Yates sera utilisé. La comparaison des moyennes selon l'analyse de variance (Anova) n'est utilisée qu'en cas de loi normale de même variance.

III.6. Résultats :

III.6.1. Présentation des deux populations :

Pour décrire les résultats de notre étude, nous avons classé les variables étudiées en deux catégories : variables qualitatives et variables quantitatives. Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 11: Présentation des variables qualitatives

Variables qualitatives		schiz	Nschiz	Chi-deux	Odds ratio	Signification P	IC à 95%		
							inférieur	supérieur	
Sexe	Homme	27	27	0,00	1,00	1,00	0,33	3,05	
	Femme	8	8						
	Total	35	35						
Etat Civil	Célibataire	30	14	21,32					
	Marié	3	21						
	Divorcé	2	0						
Activité Professionnelle	Oui	26	9	16,51	0,12	0,00	0,041	0,35	
	Non	9	26						
ATCD FAM	Présence	6	19	10,51	0,17	0,01	0,058	0,52	
	Absence	29	16						
ATCD Perso	Présence	2	8	4,20	0,20	0,04	0,04	1,045	
	Absence	33	27						
Habitudes Toxiques	Présence	24	10	11,20	5,45	0,001	1,96	15,17	
	Absence	11	25						
Syndrome métabolique	Homme	Prés	10	3	4,96	4,70	0,026	1,124	19,70
		Abs	17	24					
	Femme	Prés	1	3	1,33	0,24	0,25	0,02	3,01
		Abs	7	5					
	Total	Prés	11	6	1,94	2,21	0,16	0,71	6,87
		Abs	24	29					

Tableau 12: Présentation des variables quantitatives

Variables quantitatives	Schiz	N	Moy	Ecart-type	[] de confiance	Min-Max	F	Sign
Age	0	35	36.29	8.73	33.28-39.29	20-58	0.002	0.96
	1	35	36.20	8.32	33.34-39.06	21-56		
	Total	70	36.24	8.47	34.22-38.26	20-58		
Nbr d'enfant	0	35	1.74	1.91	1.09-2.40	0-7	8.26	0.005
	1	35	0.51	1.65	-0.05-1.08	0-8		
	Total	70	1.13	1.88	0.68-1.58	0-8		
TT	0	35	90.63	9.92	87.22-94.04	70-107	0.52	0.47
	1	35	88.40	15.27	83.15-93.65	61-120		
	Total	70	89.51	12.83	86.45-92.57	61-120		
P systolique	0	35	119.71	8.22	116.89-122.54	90-130	0.01	0.89
	1	35	120.00	10.29	116.47-123.53	90-140		
	Total	70	119.86	9.24	117.65-122.06	90-140		
P diastolique	0	35	77.71	7.70	75.07-80.36	50-90	0.32	0.57
	1	35	76.57	9.13	73.43-79.71	60-100		
	Total	70	77.14	8.40	75.14-79.15	50-100		
Glycémie à jeun	0	35	1.21	0.46	1.05-1.38	0.7-2.65	10.12	0.002
	1	35	0.95	0.12	0.91-1.00	0.77-1.20		
	Total	70	1.08	0.36	1.00-1.17	0.70-2.65		
TG	0	35	1.21	0.38	1.07-1.34	0.53-1.80	1.96	0.16
	1	35	1.40	0.69	1.16-1.64	0.51-3.47		
	Total	70	1.30	0.56	1.17-1.44	0.51-3.47		
HDL	0	35	0.44	0.058	0.42-0.46	0.30-0.54	9.20	0.003
	1	35	0.57	0.25	0.48-0.66	0.26-1.33		
	Total	70	0.50	0.19	0.46-0.55	0.26-1.33		

III.6.1.1. Répartition des deux populations selon le sexe :

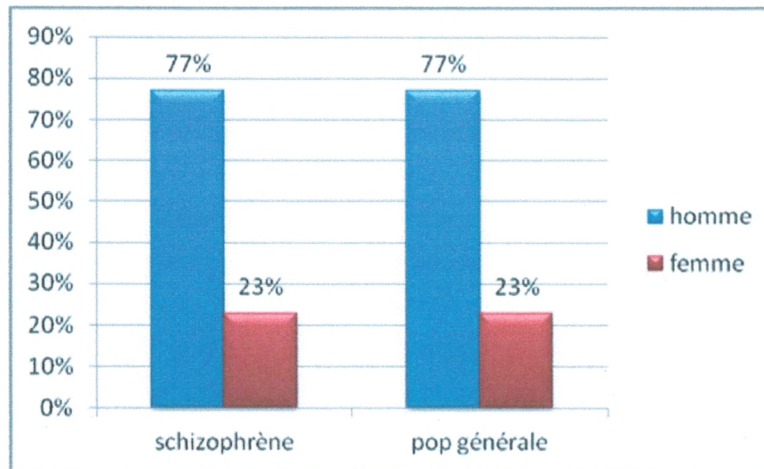


Figure 02: Répartition des deux populations selon le sexe

Les deux groupes d'étude (schizophrènes et population générale) étaient constitués chacun de 35 sujets qui remplissaient les critères d'entrée dans l'étude. Les sujets de sexe masculin étaient les plus représentés (77%).

III.6.1.2. Répartition des deux populations selon le sexe et la tranche d'âge :

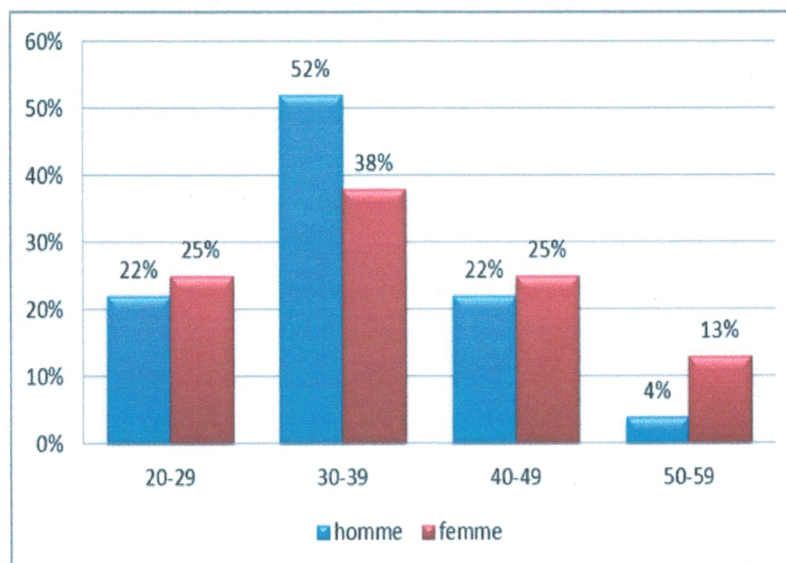


Figure 03 : Répartition des patients schizophrènes selon le sexe et la tranche d'âge

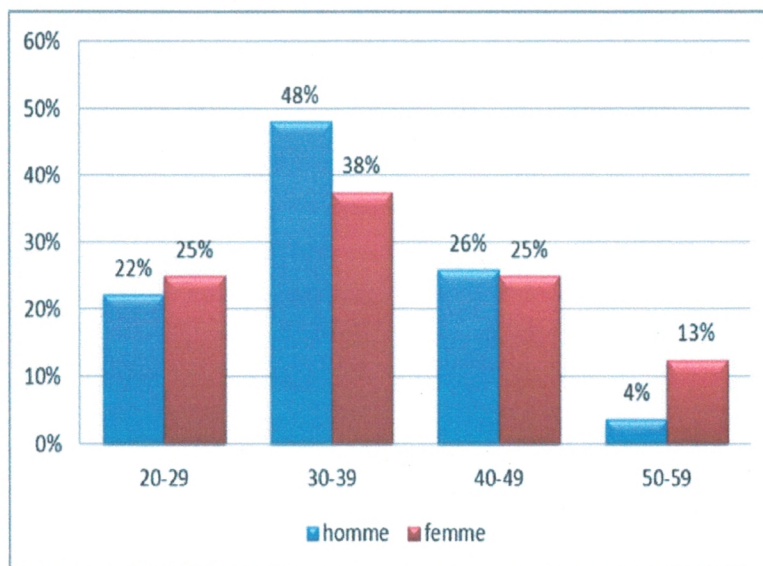


Figure 04: Répartition des témoins selon le sexe et la tranche d'âge

La tranche d'âge de 30 à 39 ans était la plus représentée dans les deux populations.

III.6.1.3. Répartition de la population schizophrène selon l'âge de début de trouble :

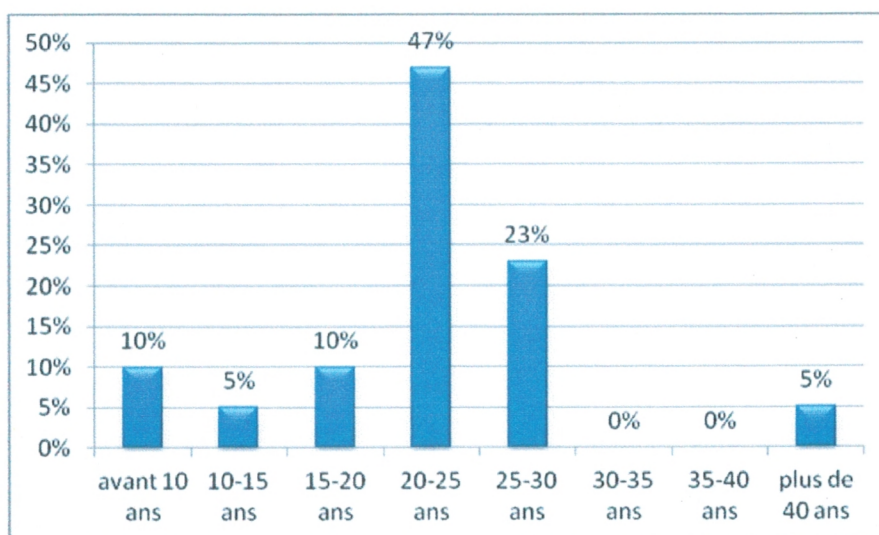


Figure 05: Répartition de la population schizophrène selon l'âge de début de trouble

L'âge de début des troubles n'a été déterminé que pour 21 patients. Chez 47% d'entre eux les troubles ont débutés entre 20 et 25 ans.

III.6.1.4. Répartition de la population schizophrène selon le niveau d'instruction :

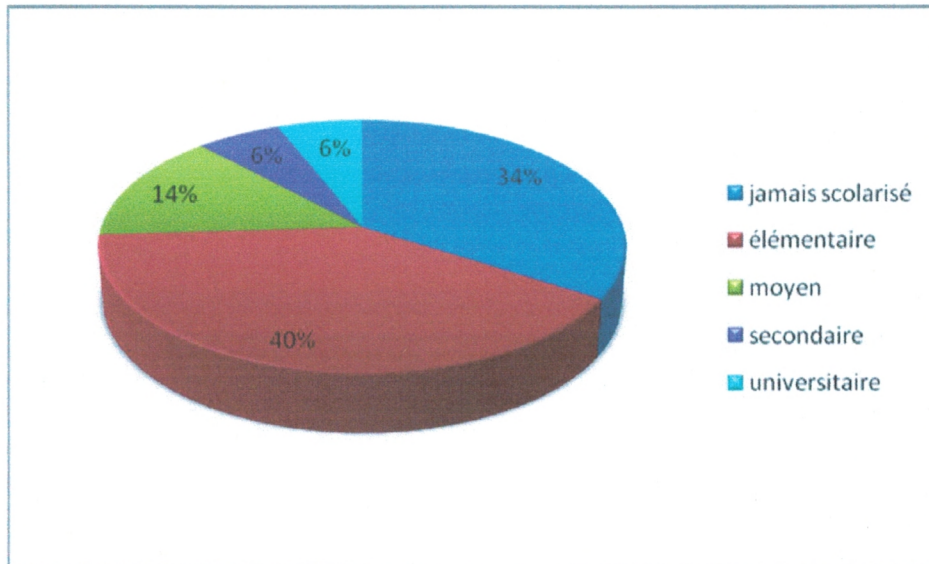


Figure 06 : Répartition des schizophrènes selon le niveau d'instruction

En tenant compte du niveau d'étude, 40% des sujets avaient le niveau d'étude élémentaire, 34% n'ont jamais été scolarisés.

III.6.1.5. Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle et le sexe :

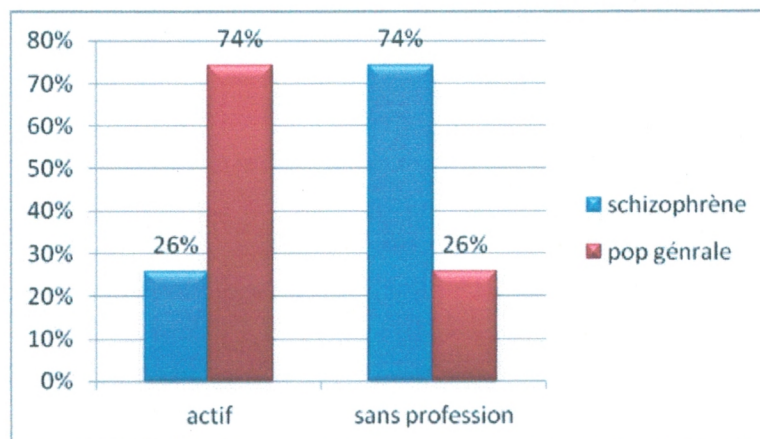


Figure 07: Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle

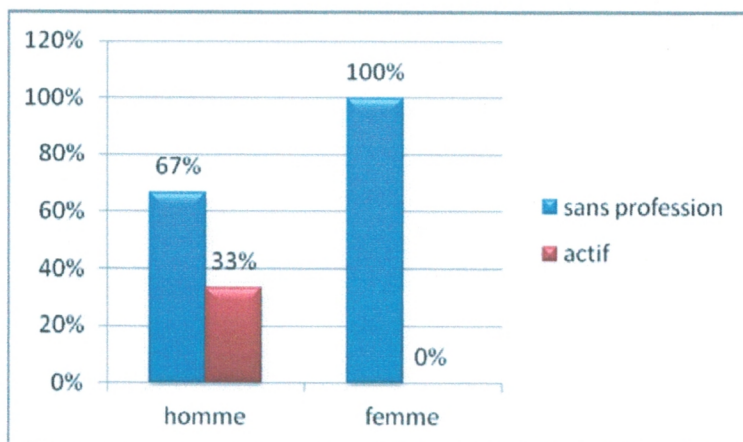


Figure 08: Répartition des patients schizophrènes selon l'activité et le sexe

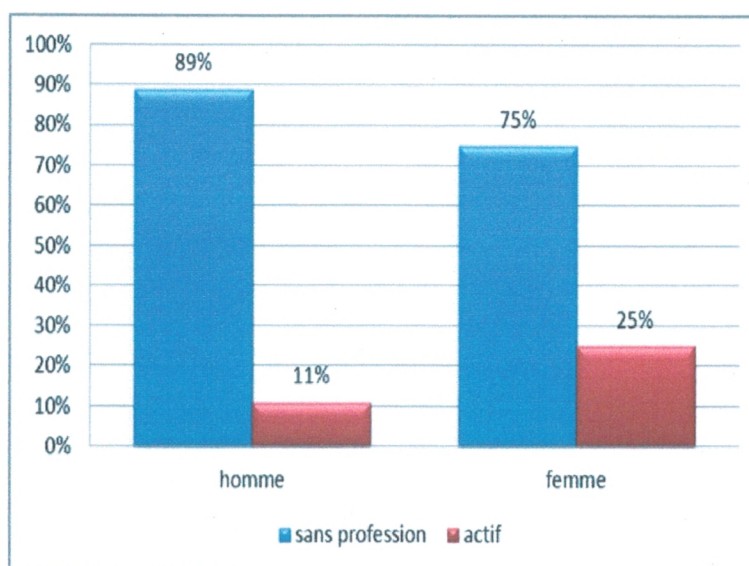


Figure 09: Répartition de la population générale selon l'activité et le sexe

En considérant la profession des sujets, 74% des sujets schizophrènes étaient sans profession dont la totalité des femmes.

Dans la population générale, ce même pourcentage occupait des emplois, dont la majorité des hommes et 25% des femmes.

III.6.1.6. Répartition des deux populations selon le sexe et l'état civil:

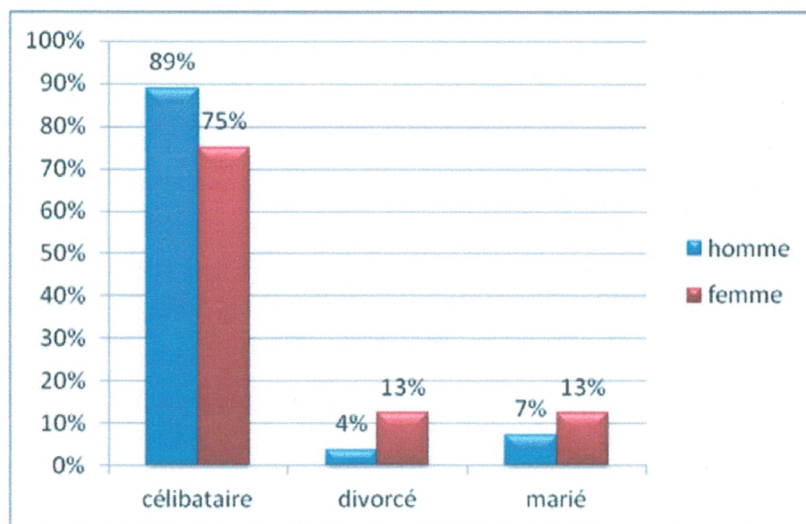


Figure 10: Répartition des patients schizophrènes selon le sexe et l'état civil

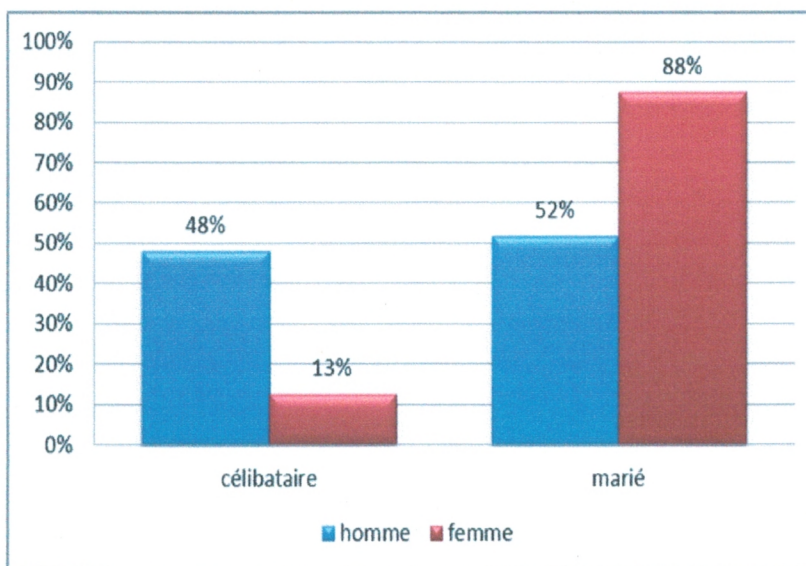


Figure 11: Répartition de la population générale selon le sexe et l'état civil

La majorité des patients schizophrènes était célibataire (89% d'hommes et 75% de femmes).

Dans la population générale la majorité des femmes (88%) était mariée, alors que la moitié des hommes (52%) sont mariés et l'autre moitié célibataire 48%.

III.6.1.7. Répartition de la population schizophrène selon les modalités d'hébergement:

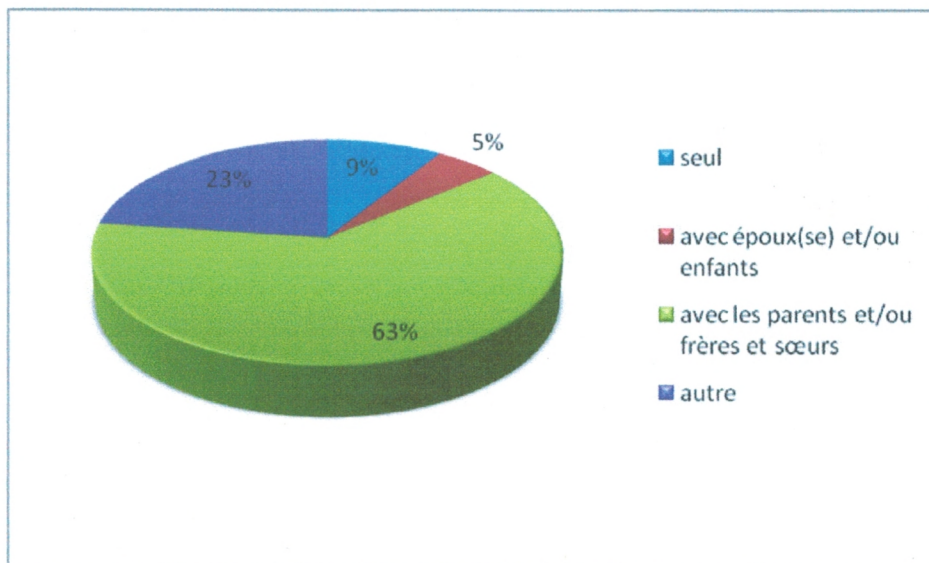


Figure 12: Répartition de la population schizophrène selon

63% des sujets schizophrènes vivaient avec leurs parents.

III.6.1.8. Répartition de la population schizophrène selon le sous type de schizophrénie :

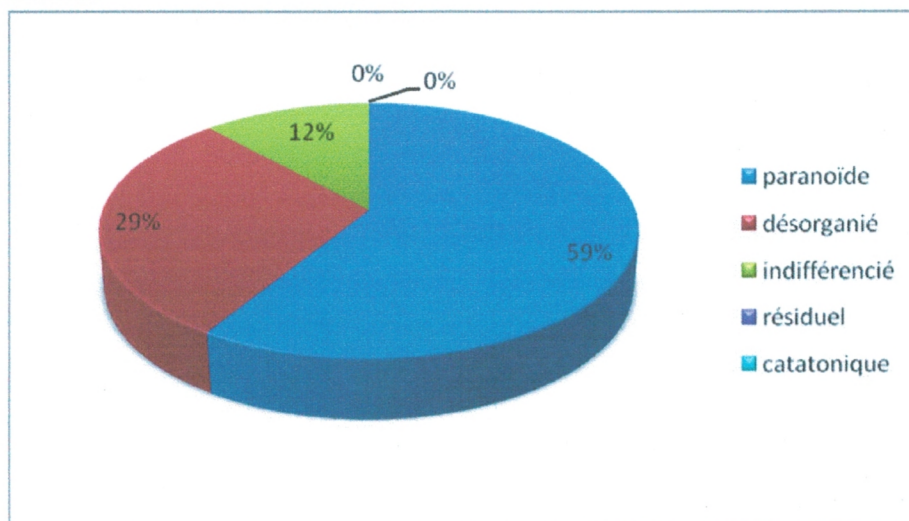


Figure 13: Répartition de la population schizophrène selon le sous type de schizophrénie

Le sous type de schizophrénie le plus retrouvé est le paranoïde (59%) versus 29% pour le désorganisé. A noter que le sous type de schizophrénie n'a pu être déterminé que pour 17 patients.

III.6.1.9. Traitements antipsychotiques des sujets schizophrènes :

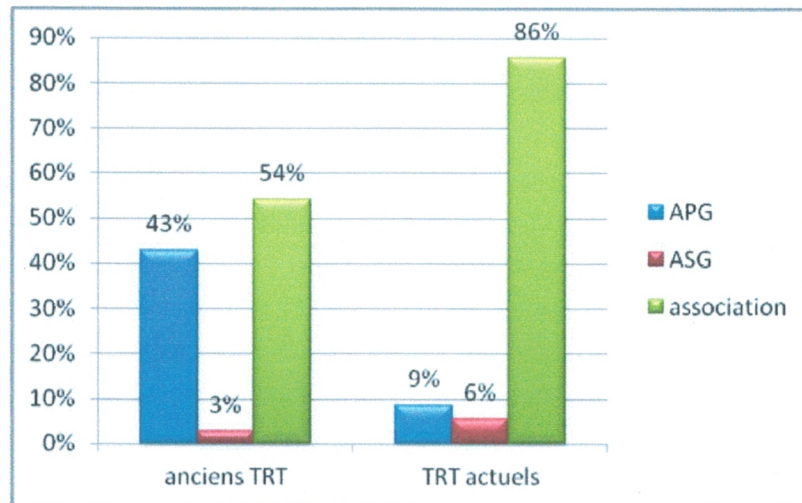


Figure 14: Anciens et actuels traitement antipsychotiques des patients schizophrènes

La plupart des sujets schizophrènes (86%) étaient sous association de traitements antipsychotiques et plus de la moitié (54%) ont déjà été traités par une association auparavant.

III.6.1.10. Traitements non antipsychotiques associés :

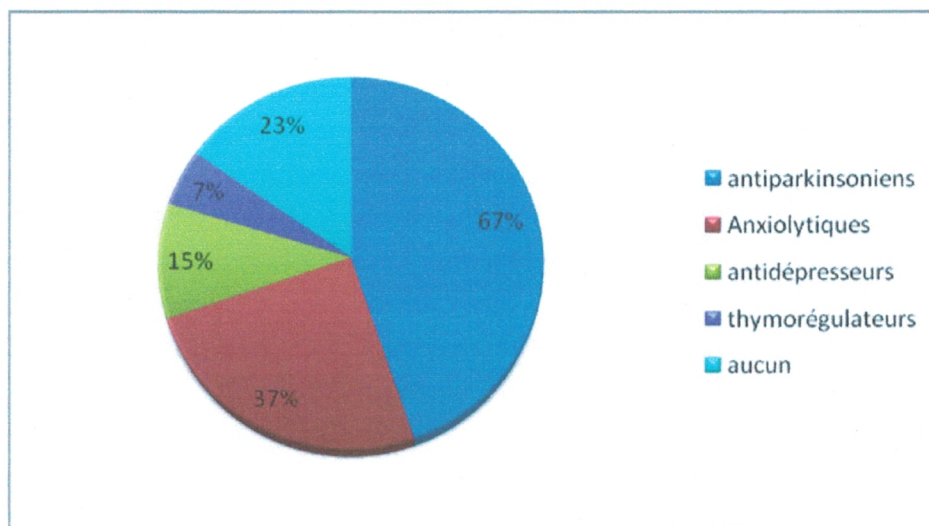


Figure 15: Traitements non antipsychotiques pris par les patients schizophrènes

23% des sujets schizophrènes n'avaient aucun traitement associé. Parmi le reste 67% prenaient un antiparkinsonien de synthèse en association avec la médication antipsychotique de base.

III.6.1.11. Les principales associations d'antipsychotiques :

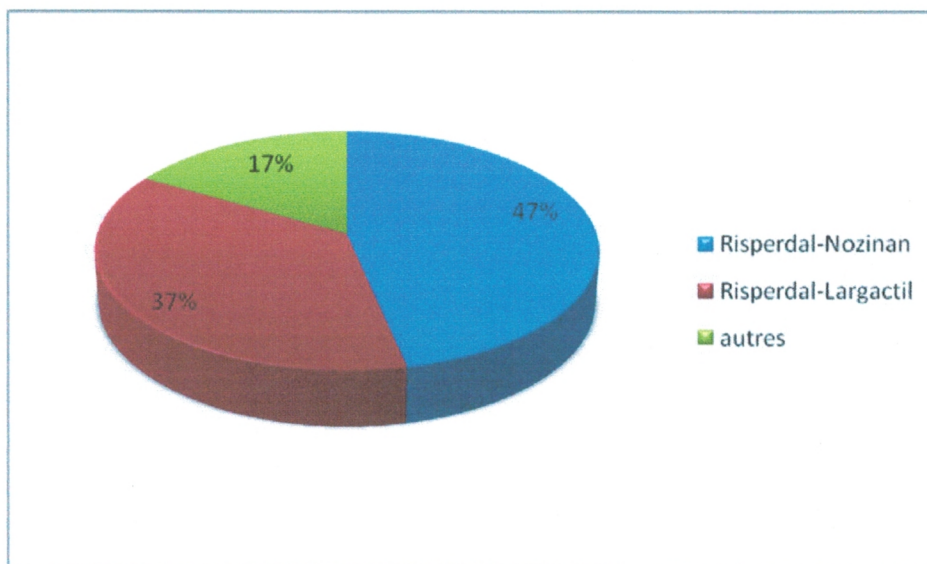


Figure 16: Principales association d'antipsychotiques

L'association de traitements antipsychotiques de première et seconde génération la plus rencontrée est Risperdal-Nozinan (47%) versus 37% pour Risperdal-Largactil.

III.6.1.12. Les antécédents familiaux chez les deux populations :

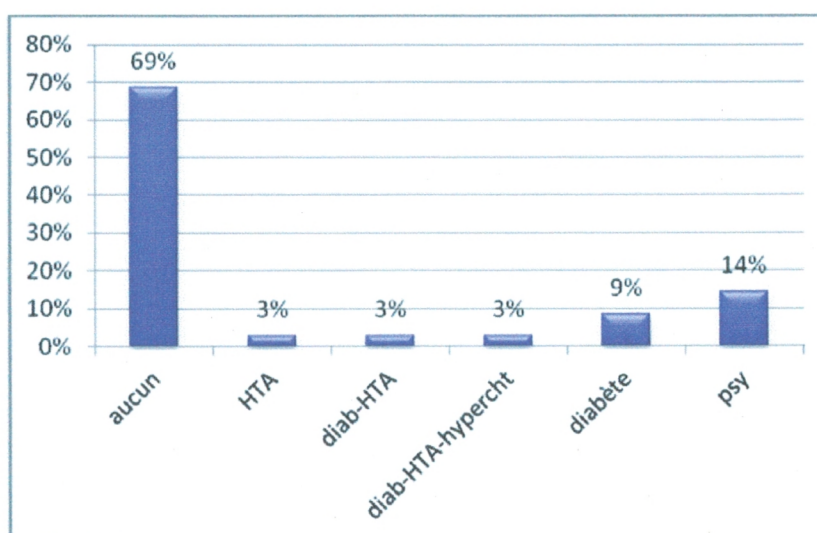


Figure 17: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques et psychiatriques chez la population schizophrène

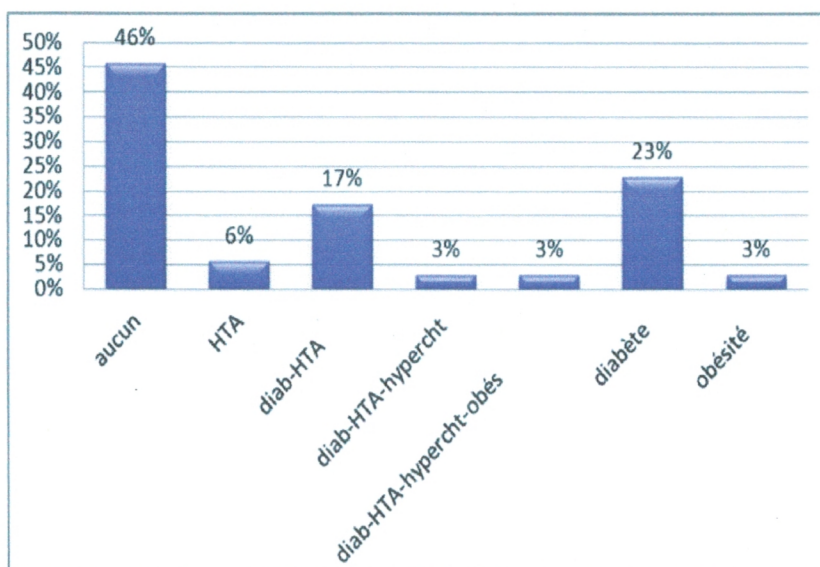


Figure 18: Les antécédents familiaux de maladies métaboliques chez la population générale

69% des schizophrènes ne présentaient pas d'antécédents familiaux de maladies métaboliques ou psychiatriques, 9% avaient des antécédents de diabète seul, 14% de maladies psychiatriques et 3% d'hypertension artérielle.

Dans la population générale, 46% des sujets ne présentaient pas d'antécédents familiaux de maladies métaboliques, 23% avaient des antécédents familiaux de diabète, 6% d'hypertension artérielle, 3% d'obésité, 3% de diabète associé avec l'HTA et l'hypercholestérolémie et enfin 3% avaient des antécédents des quatre principaux troubles métaboliques.

III.6.1.13. Les habitudes toxiques chez les deux populations :

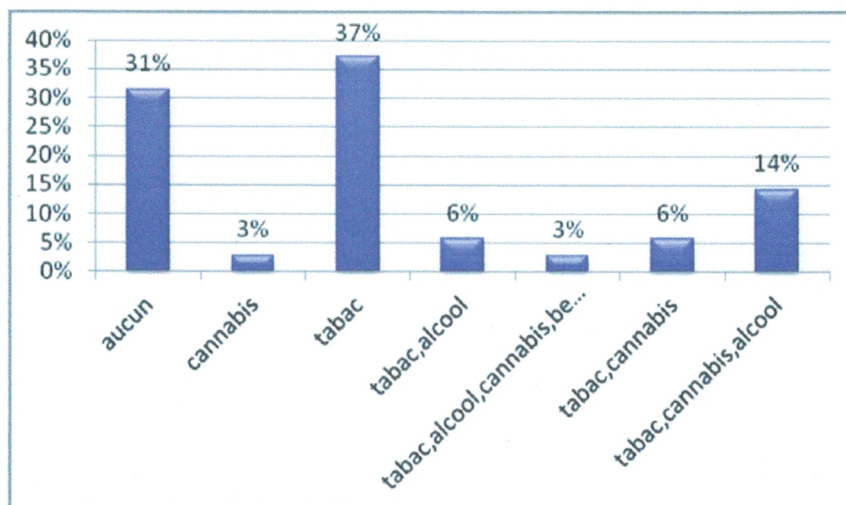


Figure 19: Les habitudes toxiques chez les patients schizophrènes

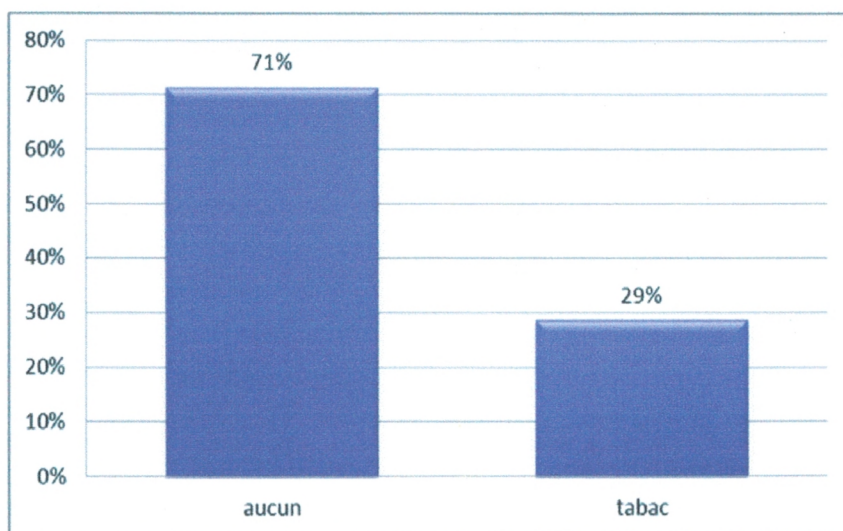


Figure 20: Les habitudes toxiques chez la population générale

31% des patients schizophrènes n'avaient aucune habitude toxique, 37% étaient tabagiques, 3% prenaient du cannabis seul, 6% associaient le tabac au cannabis, de même pour le tabac et l'alcool alors que 14% consommaient le tabac, le cannabis et l'alcool à la fois et 3% prenaient ces derniers avec des benzodiazépines.

Parmi les témoins, 71% étaient tabagiques alors que 29% ne consommaient aucune substance toxique.

III.6.1.14. Les troubles métaboliques chez les deux populations :

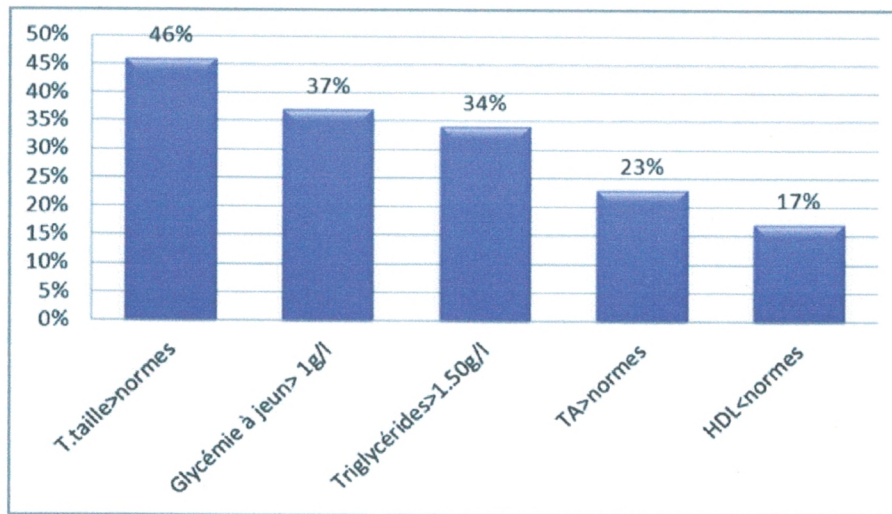


Figure 21: Les perturbations métaboliques chez la population schizophrène

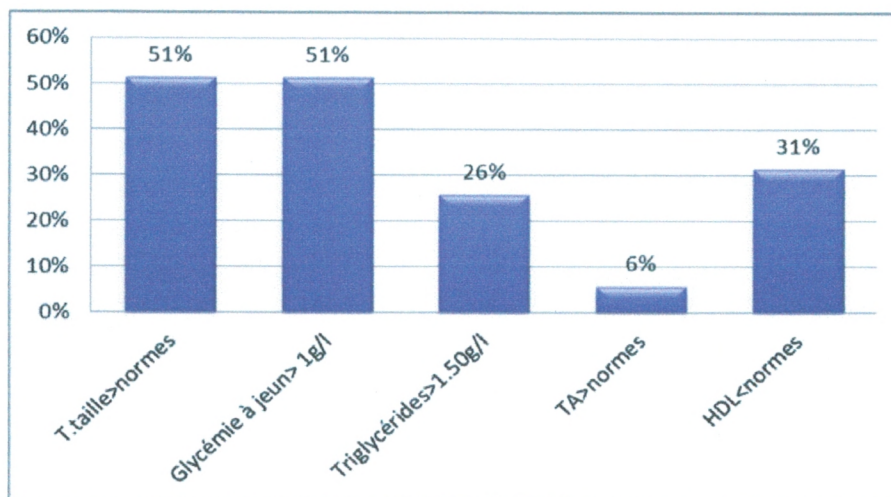


Figure 22: Les perturbations métaboliques chez la population générale

Concernant les troubles métaboliques, 46% des patients schizophrènes étaient obèses (tour de taille \geq 94cm pour les hommes ou \geq 80cm pour les femmes), 37% avaient une glycémie à jeun $>1g/l$, 23% des chiffres tensionnels modérément augmentés, 34% une élévation des triglycérides et 17% une baisse des taux d'HDL.

Dans la population générale nous retrouvons que :

- 51% des sujets avaient un tour de taille supérieur aux normes ;
- 51% des valeurs de glycémie à jeun supérieures à $1g/l$;

- 26% des taux sanguins de triglycérides supérieurs aux valeurs limites ;
- 31% des concentrations plasmatiques d'HDL inférieurs aux normes.
- 6% des volontaires avaient des chiffres tensionnels supérieurs aux normes au moment de l'examen.

III.6.2. Syndrome métabolique chez les deux populations :

Tableau 13: Présentation des variables qualitatives

Variables Qualitatives				Nb	Chi-deux P	ODDS RATIO	Intervalle de Confiance de 95%	
							inférieur	supérieur
Sexe	Homme	Schiz	SM	10	4.96	4.70	1.12	19.70
			Pas SM	17				
		NSchiz	SM	3				
			Pas SM	24				
	Femme	Schiz	SM	1	1.33	0.23	0.01	3.01
			Pas SM	7				
		NSchiz	SM	3				
			Pas SM	5				
Antécédents familiaux de maladie métabolique	Présence	Schiz	SM	4	5.85	10.66	1.30	86.93
			Pas SM	2				
		NSchiz	SM	3				
			Pas SM	16				
	Absence	Schiz	SM	7	0.17	1.37	0.30	6.28
			Pas SM	22				
		NSchiz	SM	3				
			Pas SM	13				
Habitudes Toxiques	Présence	Schiz	SM	8	8,24	3,66	1,39	9,62
			Pas SM	16				
		NSchiz	SM	0				
			Pas SM	10				
	Absence	Schiz	SM	3	5,44	3,80	1,21	11,91
			Pas SM	8				
		NSchiz	SM	6				
			Pas SM	19				

SM : Syndrome métabolique

Pas SM : Pas de syndrome métabolique

III.6.2.1. Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations :

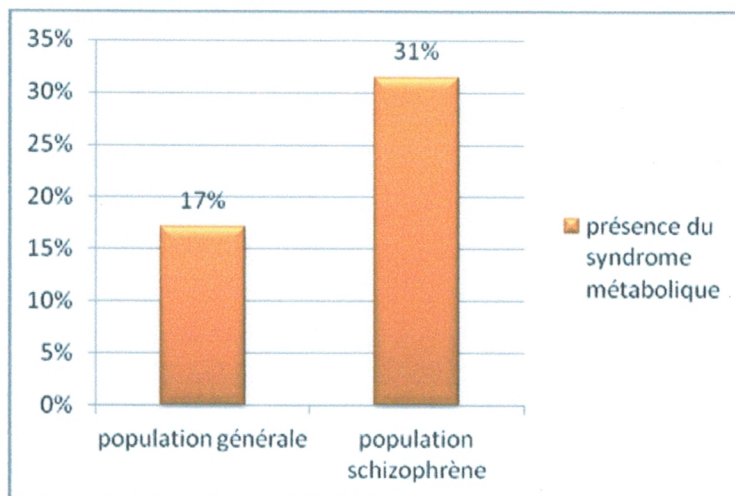


Figure 23 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations

En fin d'étude, la fréquence du syndrome métabolique était de 31% chez la population schizophrène alors qu'elle n'était que de 17% chez la population générale.

III.6.2.2. Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe:

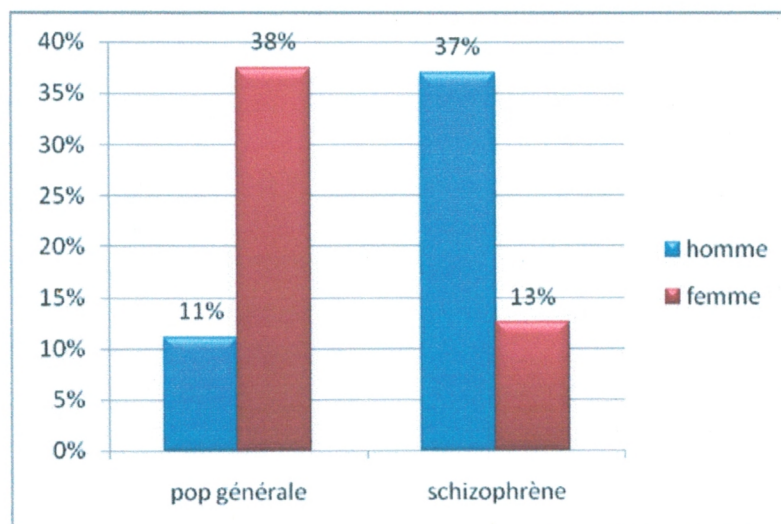


Figure 24: Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe

Chez la population générale cette fréquence était beaucoup plus élevée chez les femmes que chez les hommes (38% versus 11%).

Chez la population schizophrène elle était beaucoup plus élevée chez les hommes (37%) que chez les femmes (13%).

III.6.2.3. Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique:

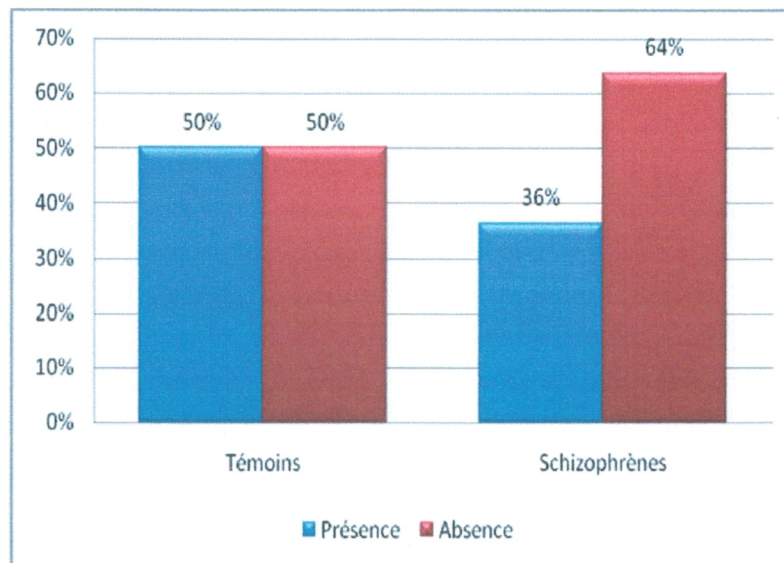


Figure 25: Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique

36% des schizophrènes ayant un syndrome métabolique n'avaient pas d'ATCD familiaux de maladies métaboliques, tandis que les 64% restants en étaient dépourvu.

Les antécédents familiaux de maladies métaboliques étaient présents chez la moitié des témoins ayant un syndrome métabolique et absents chez l'autre moitié.

III.6.2.4. Anciens et actuels traitements antipsychotiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique:

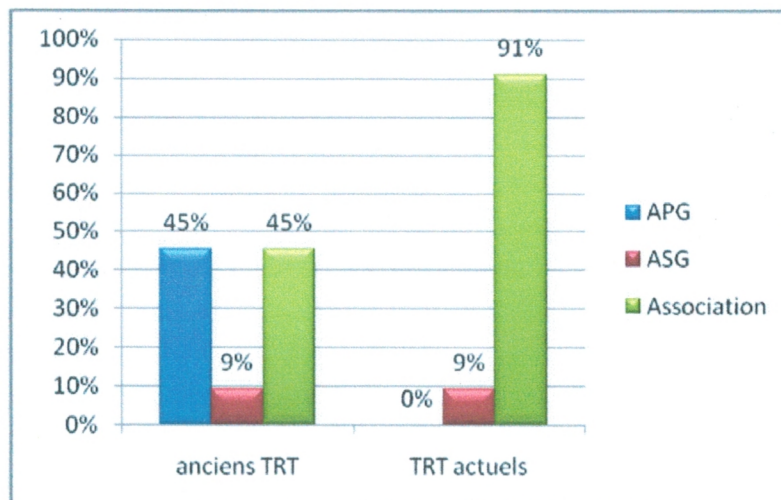


Figure 26 : Anciens et actuels traitements antipsychotiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique

Presque la totalité des sujets présentant un syndrome métabolique prennent une association d'antipsychotiques.

III.6.2.5. Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique:

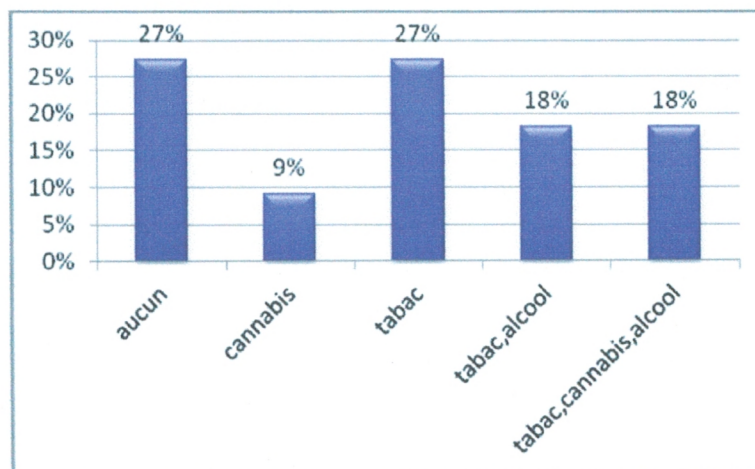


Figure 27 : Les habitudes toxiques chez les schizophrènes ayant un syndrome métabolique

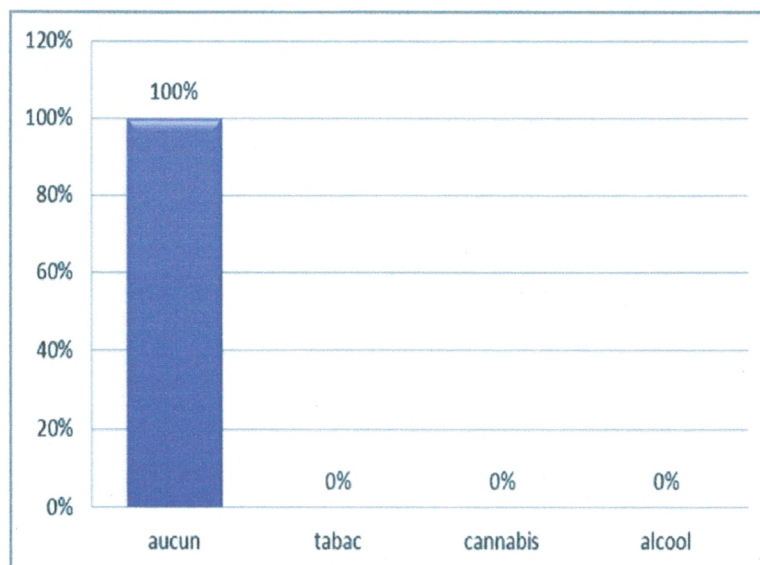


Figure 28: Les habitudes toxiques chez les témoins ayant un syndrome métabolique

Parmi les 11 patients schizophrènes ayant un syndrome métabolique, 27% n'avaient aucune habitude toxique, 27% étaient tabagiques, 9% prenaient seulement du cannabis, 18% associaient le tabac et l'alcool, et 18% consommaient le tabac, l'alcool et le cannabis à la fois.

Les témoins ayant un syndrome métabolique n'avaient aucune habitude toxique.

III.7. Discussions des résultats :

Les deux populations sur lesquelles l'étude a porté étaient comparables selon le sexe et l'âge.

77% des sujets schizophrènes étaient de sexe masculin et 23% de sexe féminin, d'où un sex-ratio de 3,3.

La prédominance masculine est une constante épidémiologique retrouvée dans la plupart des études réalisées en santé mentale.^{66,67}

La moyenne d'âge (\pm écart-type) des schizophrènes était de 36 ± 8 ans, le plus âgé avait 56 ans et le plus jeune avait 21 ans.

Pour ce qui est des tranches d'âge, les sujets de 30 à 39 ans représentaient presque la moitié des sujets schizophrènes, l'autre moitié était représentée par ceux de 20 à 29 ans et 40 à 49 ans.^{66,68}

Chez 47% d'entre eux, le trouble a débuté entre 20 et 25 ans et 23% entre 25 et 30 ans.

Cette répartition est en conformité avec plusieurs études faites qui estiment que la population schizophrène est une population jeune et l'âge moyen de début des troubles schizophréniques entre 15 et 24 ans chez l'homme et 25 et 34 ans chez la femme.^{66,68}

Quant au niveau d'étude, 40% des sujets avaient le niveau d'étude élémentaire alors que 34% des sujets n'ont jamais été scolarisés.

Ces résultats divergent de ceux de l'analyse de la Société Canadienne de Schizophrénie qui situe le début des troubles entre 16 et 25 ans, intervalle correspondant à l'âge scolaire moyen et secondaire. Les troubles survenant à cet âge pourraient compromettre le devenir scolaire de ces patients.⁶⁹

La majorité de la population schizophrène (74% dont 100% des femmes) avait une situation financière problématique : sans emploi.

Cette prédominance est également retrouvée dans certains travaux sur les maladies mentales.

Cette absence de garantie de revenu fixe, de stabilité sociale et leurs répercussions constitue à la fois un facteur de pathogénie et une conséquence de la maladie, surtout dans les pays du tiers monde.^{66,68,69}

Ce constat explique en partie les difficultés de la prise en charge des patients.

Concernant la situation matrimoniale, la population schizophrène était constituée d'une majorité de célibataire (75%) et 63% d'entre eux vivaient avec leurs parents.

Le célibat est une donnée souvent retrouvée dans les travaux consacrés aux pathologies psychiatriques.

En résumé, les patients schizophrènes, comparés aux sujets de la population générale avaient un niveau scolaire statistiquement plus bas, avec un taux de célibat statistiquement plus élevé ($X^2=21,32$), et une inactivité professionnelle statistiquement et épidémiologiquement plus fréquente ($X^2=16,51$ IC à 95% [0,041-0,35]).

Ces différentes caractéristiques sociodémographiques, ajoutées à d'autres facteurs, seraient impliquées dans la genèse du syndrome métabolique chez le patient schizophrène. En effet, elles les exposeraient à la sédentarité, à un mauvais suivi thérapeutique et à une surveillance médicale médiocre entravant un dépistage et une prise en charge précoces des troubles métaboliques.

Tenant compte du sous type de schizophrénie, le plus rencontré est le paranoïde (59%) suivit de la schizophrénie désorganisée (29%), alors qu'aucun cas de schizophrénie catatonique ou résiduelle n'a été rencontré.

Dans la littérature, le sous type paranoïde est le plus répandu dans le monde.

Cette enquête révélait une prédominance actuelle de la prescription d'association d'antipsychotiques (86%) dans la prise en charge des schizophrénies.

Les antipsychotiques de seconde génération seuls représentaient 6% des prescriptions contre 9% pour les antipsychotiques d'ancienne génération.

L'antipsychotique atypique le plus utilisé était le Risperdal® (57%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'elle est la molécule de seconde génération la plus ancienne et donc la plus connue par les médecins et la plus disponible sur le marché.

Le Nozinan® représentait 57% des associations prescrites, contre 33% pour l'Haldol® et 23% pour le Largactil®.

L'association la plus rencontrée était « Risperdal-Nozinan » (47%).

Selon les études, la prescription des molécules d'ancienne génération tend à diminuer alors que celle des molécules de nouvelle génération augmente.

Notre étude confirmait cette tendance puisque l'utilisation des antipsychotiques typiques seuls a passé de 43% à 9% dans les traitements actuels, mais que les deux classes sont prescrites.

La prédominance des associations de molécules pourrait s'expliquer par la pluralité des symptômes de schizophrénie qui amèneraient les praticiens à prescrire des molécules ayant des effets cliniques différents.^{49,70,71,72}

77% des sujets schizophrènes avaient un traitement associé à la médication antipsychotique, et les antiparkinsoniens de synthèse étaient prescrits en majorité (67%).

La prédominance des antiparkinsoniens de synthèse est également retrouvée dans plusieurs études, elle pourrait s'expliquer par la prévention des effets indésirables à type de parkinsonisme.

La symptomatologie de la schizophrénie ne se limite pas aux symptômes positifs et négatifs, mais peut inclure également une symptomatologie antidépressive, de l'agressivité et des symptômes cognitifs, ce qui peut amener à prescrire des stabilisateurs de l'humeur, des antidépresseurs et des anxiolytiques, ces derniers étaient les plus prescrits après les antiparkinsoniens de synthèse (23%).^{49,70,71,72,73}

31% des patients schizophrènes avaient des ATCD familiaux de maladies métaboliques (HTA, diabète, obésité, hypercholestérolémie), ce taux était statistiquement moins fréquent par rapport au groupe témoin dans lequel la fréquence était de 54% ($\chi^2 = 10,51 > \text{valeur seuil} = 3,84$, Odds Ratio=0,17 et IC de l'OR à 95 % = [0,058-0,52]) avec une différence statistiquement et épidémiologiquement significative.

La fréquence des ATCD familiaux du diabète type II était de 15% chez les schizophrènes VS 46% chez les témoins.

Ces résultats divergent de ceux de Mukherjee qui étudiait l'incidence du diabète chez les parents et les grands-parents des patients schizophrènes, âgés de moins de 45 ans et n'ayant pas de signes de diabète ou d'intolérance au glucose, a noté une forte prévalence du diabète de type II chez ces apparentés de premier degré : l'incidence du diabète chez ces patients était de 31%, soit le quintuple de celle évaluée dans une population témoin de même âge. Ces données suggèrent l'existence d'une vulnérabilité génétique du schizophrène au diabète.⁷⁴

Nous pouvons attribuer ces différences notables dans notre étude par rapport à la littérature à des biais de sélection de la population générale, aux dossiers des malades parfois incomplets, dans lesquels les ATCD familiaux de maladies métaboliques n'étaient pas mentionnés ou encore aux fausses données recueillies auprès des patients eux même.

On a remarqué également que 14% des schizophrènes avaient des antécédents familiaux de maladies psychiatriques, ce qui reflète l'intervention de facteurs génétiques dans l'étiologie de la schizophrénie.

La prise de toxique était nettement plus fréquente chez les schizophrènes (69%) que dans le groupe témoin (29%), avec une différence statistiquement et épidémiologiquement significative ($\chi^2=11,2$, OR=5,45 et IC à 95% =1,96-15,17).

Le tabac constitue la principale substance toxique consommée aussi bien chez les témoins (29%) que chez les schizophrènes (66%), mais chez ces derniers elle est souvent associée à d'autres substances tel que : l'alcool, le cannabis et parfois même des benzodiazépines.

Nos résultats rejoignent ceux d'une enquête menée aux états unis et qui a montré que 75% des patients schizophrènes fumaient du tabac contre 25% dans la population générale. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'appétence pour le tabac des patients schizophrènes : la sensibilité supposée de leur cerveau aux effets stimulants de la nicotine et l'inoccupation en sont les deux principales.⁷⁵

Les résultats de l'étude ont montré que 46% des patients schizophrènes avaient un tour de taille supérieur aux normes (TT \geq 94 cm chez la femme, TT \geq 80 chez l'homme) avec une moyenne égale à 88,40 \pm 15,27 cm, cette fréquence d'obésité abdominale relativement importante coïncide avec les résultats de plusieurs études (dont CATIE) déterminant la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets atteints de

schizophrénie et mis sous antipsychotiques, et qui estimaient la fréquence de l'obésité chez ces patients à 45% jusqu'à 55 % avec un risque relatif de 1,5 à 2.⁷⁶

La littérature rapporte que les patients schizophrènes présentent une obésité abdominale supérieure aux personnes saines (presque 2 fois plus)⁷⁷ que les patients soient traités par antipsychotiques ou non, alors que dans notre étude, la moyenne du tour de taille dans la population générale était légèrement plus élevée ($90,63 \pm 9,92$ cm) que celle des schizophrènes ($88,40 \pm 15,27$ cm) mais statistiquement non significative ($F=0,52 <$ valeur seuil 1,69).

Ce résultat anormalement retrouvé dans le groupe témoin peut être attribué à des biais de sélection ou à un échantillon réduit non représentatif de la population générale.

L'obésité chez les patients schizophrènes est multifactorielle comme le confirme plusieurs études menées à travers le monde. Ces facteurs englobe : une prédisposition génétique des schizophrènes, le mode de vie sédentaire, la mauvaise hygiène alimentaire : excès de graisse, alcool...) et les effets secondaires liés à la prise d'antipsychotiques.

Cette obésité (augmentation du contenu en graisse à l'intérieur de l'abdomen) est un élément clé dans la survenue d'un syndrome métabolique et le développement de l'insulinorésistance⁹, qui constituent des facteurs de risque cardiovasculaire, de diabète et d'augmentation du taux des lipides dans le sang.

La moyenne des valeurs de glycémie à jeun chez les schizophrènes se situait dans les normes, elle était de $0,95 \pm 0,12$ g/l, la valeur la plus faible était de 0,77 g/l, la plus élevée de 1,20 g/l. 37% de ces patients avait une glycémie à jeun > 1 g/l.

Cette fréquence est en concordance avec celle retrouvée dans une méta-analyse récente de 112 études menées chez des patients essentiellement schizophrènes qui montre que 25 de ces derniers ont une glycémie à jeun > 1 g/l.¹²

La littérature lie la dysrégulation du métabolisme glucidique, objectivée par cette légère augmentation de la glycémie à jeun à l'insulinorésistance.⁹

L'élévation de la pression artérielle (pression systolique ≥ 130 mm Hg et pression diastolique ≥ 85 mm Hg) était objectivée chez 23% des sujets schizophrènes VS 6% des témoins.

Quant aux moyennes des pressions systoliques et diastoliques, les différences étaient très faibles entre les deux groupes d'étude et statistiquement non significatives ($F= 0,01$ et $0,32$ respectivement, valeur seuil= $1,69$) :

- ✓ **Pression systolique** : $120 \pm 10,29$ mm Hg dans la population de schizophrènes VS $119,71 \pm 8,22$ mm Hg dans la population générale.
- ✓ **Pression diastolique** : $76,57 \pm 9,13$ mm Hg dans la population de schizophrènes VS $77,71 \pm 7,70$ mm Hg dans la population générale.

Comme pour la dysrégulation du métabolisme glucidique, l'élévation de la pression artérielle est aussi liée en majorité à l'insulinorésistance.⁹

On a également noté que les troubles de la tension artérielle chez les schizophrènes sont moins fréquents (23%) que les autres perturbations métaboliques : obésité (46%), glycémie à jeun > 1 g/l (37%), hypertriglycémie (34%). Cette remarque est également rapportée dans la littérature (la méta-analyse citée précédemment). Bien que la prise de poids puisse s'accompagner d'HTA, l'effet hypotenseur propre des antipsychotiques lié au blocage des récepteurs adrénergiques pourrait limiter l'apparition de cet effet secondaire.¹²

La fréquence des dyslipidémies au sein de la population de schizophrènes était de 48,57%, cette valeur coïncide avec celle retrouvée dans la littérature et qui est estimée à 50%.⁹



Les taux de triglycérides étaient supérieurs à 1,50 g/l chez 34% des sujets schizophrènes VS 26% chez les témoins. La valeur moyenne était de $1,40 \pm 0,69$ g/l dans le groupe des schizophrènes et de $1,21 \pm 0,38$ g/l dans le groupe témoin avec une différence statistiquement significative ($F=1,96 >$ valeur seuil $1,69$).

Ces pourcentages sont en conformité avec les résultats d'une étude de cohorte réalisée en nord de la Finlande en 2004 où les taux sériques de triglycérides étaient plus élevés chez les schizophrènes que dans le groupe de comparaison.⁷⁸ Cette étude a permis avec plusieurs autres travaux de confirmer que les personnes schizophrènes sont particulièrement à risque pour l'hyperlipidémie. (Le risque peut aller jusqu'à 5 fois)⁷⁹

Dans notre étude, la fréquence du syndrome métabolique était nettement doublée chez les sujets schizophrènes comparés à la population générale : 31% versus 17% respectivement avec un Odds Ratio de 2,21 et IC à 95% = $[0,71, 6,87]$.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans des études européennes (tableau) et dans une étude effectuée en Belgique en 2006 (De Hert et son équipe), qui ont objectivé chez 430 sujets schizophrènes, une fréquence de syndrome métabolique de 28% selon les critères du NCEP : ATPIII et de 36% selon les critères de l'IDF respectivement, soit une fréquence plus élevée que dans une population témoin.^{54, 80,81}

Tableau 14 : Prévalence du syndrome métabolique dans une population européenne de schizophrènes

	Critères	Total (n = 430)	Hommes (n = 279)	Femmes (n = 151)
	NCEP/ATPIII	28 %	28 %	29 %
	IDF	36 %	34 %	40 %
	Critères	Total (n = 269)	Hommes	Femmes
	NCEP/ATPIII	35 %	33 %	38 %

Dans la population schizophrène, cette fréquence était de 37% chez les hommes alors qu'elle était de 11% chez les hommes de la population générale, et un lien statistiquement significatif a été constaté entre la schizophrénie et le développement d'un syndrome métabolique ($X^2=4,96$, Odds Ratio=4,70 avec IC à 95% [1,12, 19,70]).

Ces résultats se rapprochent de ceux de la cohorte de schizophrènes CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) où le taux global pour les hommes était de 36% alors qu'il était de 20% dans la population générale (cohorte NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey), selon les critères du NCEP : ATPIII.^{54, 80, 81,82}

Pour les femmes, la fréquence du syndrome métabolique était de 13% pour les schizophrènes versus 38% pour la population générale ($X^2=1,33$ Odds Ratio=0,23 IC à 95% [0,01, 3,01]).

Ces résultats ne se superposent pas avec ceux retrouvés chez les sujets CATIE (51%) ou ceux du groupe NHANES (25%) ou avec ceux des études internationales qui ont conclu que les femmes sont plus à risque du syndrome métabolique que les hommes ceci peut être dû à l'échantillon réduit (8 femmes) qui n'est pas représentatif.^{54, 80,81}

En fin de cette étude, on peut dire que les objectifs-principal et secondaire- fixés au départ ont été atteints et que la fréquence du syndrome métabolique chez les sujets schizophrènes traités par antipsychotiques est réellement plus importante que celle retrouvée chez la population générale et une relation statistique significative a été retrouvée entre la schizophrénie traitée par les antipsychotiques et le syndrome métabolique.

IV. Conclusion :

Notre travail nous a permis de constater que la fréquence du syndrome métabolique est plus élevée chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques que dans la population générale. Ceci est attribuable non seulement à la maladie, leur prédisposition génétique et leur mode de vie relativement mal sain qui est associé à une sédentarité, mauvaise hygiène alimentaire, prise de tabac, d'alcool... mais aussi aux effets indésirables métaboliques connus de certains antipsychotiques.

Tous ces facteurs cumulés exposent cette population à un risque accru de survenue d'accidents cardiovasculaires et de maladies métaboliques tel que le diabète type II.

Par conséquent, une surveillance clinique et biologique systématique est nécessaire chez cette population particulière.

Il semble nécessaire de contrôler certains paramètres avant la mise en place d'un traitement antipsychotique, comme le poids initial du patient, le tour de taille, la pression artérielle, la glycémie à jeun et le bilan lipidique.

Une surveillance du poids doit se faire tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois. Un suivi régulier trimestriel de la glycémie, pression artérielle et du taux sanguin de lipides devra aussi être mis en place.

Il est également indispensable d'informer le patient sur l'intérêt d'une alimentation bien équilibrée et de l'encourager à la pratique d'une activité physique régulière, ainsi que de sensibiliser son entourage familial.

En fin, nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du personnel soignant médical et paramédical sur la nécessité d'un suivi biologique régulier et avoir contribué à l'amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge de ces patients.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Les manifestations symptomatologiques de la schizophrénie

Signes déficitaires ou négatifs	Signes productifs ou positifs
<ul style="list-style-type: none">- Repli sur soi et apathie- Apragmatisme (absence d'activité efficace)- Athymhormie (absence d'élan vital)- Anhédonie (impossibilité à éprouver du plaisir)- Aboulie (diminution ou absence de volonté)- Retrait émotionnel- Appauvrissement de la pensée	<ul style="list-style-type: none">- Délire- Hallucinations

ANNEXE 2 : Les psychothérapies

1. Psychothérapies individuelles :

1.1. Psychothérapies de soutien :

Ce sont les psychothérapies les plus couramment pratiquées. Elles visent à obtenir une amélioration des symptômes ou un assouplissement d'attitudes rigides, souvent en association avec d'autres moyens thérapeutiques (médicaments).

L'action psychologique s'effectue par renforcement des défenses psychologiques matures et adaptées du patient et sans rechercher de remaniement en profondeur de la personnalité.

La méthode employée est variable selon le thérapeute : il s'agit avant tout d'établir une relation ouverte et chaleureuse avec le patient, fondée sur la tolérance et l'empathie.

Les interventions du thérapeute sont actives : conseils, encouragements et valorisation d'attitudes positives, suggestion et persuasion, aide à la verbalisation des sentiments.

Les entretiens peuvent également viser à informer, voire à éduquer le patient au trouble auquel il est confronté afin de renforcer l'alliance thérapeutique avec le psychiatre ou le médecin.^{17,23}

1.2. Psychothérapies cognitives et comportementales :

Il s'agit de méthodes thérapeutiques directement centrées sur les symptômes ou les comportements inadaptés et reposants sur les principes du conditionnement des théories de l'apprentissage. Selon ces théories, les comportements et en particulier les comportements pathologiques seraient des comportements appris qui donc peuvent être désappris ; leur caractère stable et permanent résulterait de renforcement par le milieu.

Les thérapies comportementales proposent de modifier le registre des comportements des individus en faisant disparaître les comportements anormaux et en permettant l'acquisition de comportements nouveaux. L'acquisition de ces nouveaux comportements adaptés est initialement renforcée par le thérapeute ou par l'entourage du patient puis par le patient lui-même. Le développement de nouveaux comportements stables, l'acquisition d'une compréhension des situations occasionnant les difficultés et d'un autocontrôle

permettent au sujet de changer son image de lui-même et de son entourage, d'acquérir une meilleure autonomie et d'un élargissement de ses compétences.

Les thérapies cognitives ont des objectifs comparables tout en portant sur les actions particulières que sont les pensées. Il s'agit alors de décrire les modes de pensées inadaptés et rigides et de leur substituer des modes de pensées adaptés et plus souples.

Ces thérapies sont donc strictement focalisées sur les symptômes comportementaux sans prendre en compte leurs déterminants psychologiques éventuels.

Aucun changement structural de la personnalité n'est visé même si, à terme, des effets bénéfiques sur celle-ci sont envisageables.^{17, 23, 24}

1.3. Les groupes thérapeutiques et la thérapie familiale :

On distingue plusieurs catégories de thérapies de groupe dans la schizophrénie.²²

1.3.1. Groupes de communication :

C'est les groupes destinés à mettre en évidence les possibilités de communication, même chez des malades graves. Ce sont des groupes volontiers directifs, avec un but rééducatif, dans lesquels le leader se montrera autoritaire et paternaliste, voire didactique, démontrant les mécanismes du délire.²²

1) Groupes d'inspiration analytique :

« C'est une analyse en commun de tous les problèmes mis en cause par le transfert ».

Le groupe permet en effet une certaine protection par le contact et l'expérience des autres ; des aménagements devant la perception de la réalité ; un accès aux problèmes personnels à travers ceux des autres, etc. de tels groupes comportent, généralement, huit à dix patients, avec un ou deux leaders.^{22,23}

2) Groupes dramatiques :

Ce sont des procédés tirés du psychodrame de Moreno qui seront appliqués aux schizophrènes. Lebovici, Diatkine et coll. ont mis au point une psychanalyse dramatique de groupe, dans laquelle plusieurs thérapeutes se chargent d'un seul malade, qui leur distribue à chaque séance des rôles, et ils jouent avec lui ce qu'ils peuvent interpréter de ses fantasmes.

Quelle que soit la variante utilisée, la spontanéité et l'expression des affects sont les buts recherchés.^{22,23}

1.3.2. Thérapie familiale, thérapie systémique :

La schizophrénie est abordée comme une distorsion de la communication. Les idées de Bateson (depuis 1952-1956), et celles de Bertalanffy (1968) tendent à imposer une conception éco-systémique de la maladie, où les membres du groupe familial fonctionnent en prisonniers de communications complémentaires et symétriques, par « doubles liens » et « métacommunications », qui constituent un réseau contextuel serré. Le patient « identifié comme un schizophrène » est préposé à assurer la permanence du système. Il en résulte, d'une part, que la famille est pour ainsi dire intéressée à maintenir la situation pathologique, et, d'autre part, que les thérapeutes ont mission de comprendre la nature des liens complexes qui ligotent la famille et de s'efforcer d'y intervenir.

La méthode est difficile à schématiser. Il s'agit de comprendre, donc d'observer les manipulations inconscientes par lesquelles les membres de la famille du schizophrène organisent le pouvoir stable, le système du groupe, fait de relations paradoxales qui empêchent ou disqualifient toute relation libre. Le thérapeute se chargera d'intervenir dans le système pour aider chacun à sortir de la situation bloquée. Il n'est pas seul dans cette tâche. Des observateurs muets l'aident à analyser les relations. Des procédés techniques tels que la glace sans tain ou l'enregistrement vidéo peuvent être utilisés. Le but est d'aider les participants (le groupe familial entier) à faire l'apprentissage d'autres relations que celles qui ont noué les « doubles liens » et provoqué le blocage des communications dont la schizophrénie exprime, par ses symptômes, le résultat. De telles entreprises ont modifié les attitudes thérapeutiques à l'égard des psychotiques.^{22, 23, 25}

ANNEXE 3 : Classification clinique des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet

	Action sédative				
1. Neuroleptiques sédatifs			Lévomépromazine (Nozinan®)	Phénothiazines aliphatiques	Effets végétatifs dominants
			Chlorpromazine (Largactil®)	Résérpiniques	
			Réserpine (Serpasil®)	Dibenzépines	
			Loxapine clotiapine (Étumine®)	Phénothiazines pipérazinées	
2. Neuroleptiques moyens			Propériciazine (Neuleptil®)		
			Thioridazine (Melleril®)	Butyrophénones	
			Pipotiazine (Piportil®)	Phénothiazines pipéridinées	
			Halopéridol (Haldol®)		
3. Neuroleptiques polyvalents			Fluphénazine (Moditen®)	Structures diverses	Effets secondaires hyperkinétiques dominants
			Thiopropérazine (Majeptil®)		
			Prochlorpérazine (Témentil®)		
			Triflupéridol (Tripéridol®)		
4. Neuroleptiques désinhibiteurs			Sulpiride (Dogmatil®)		
			Carpipramine (Prazinil®)		
		Action désinhibitrice			

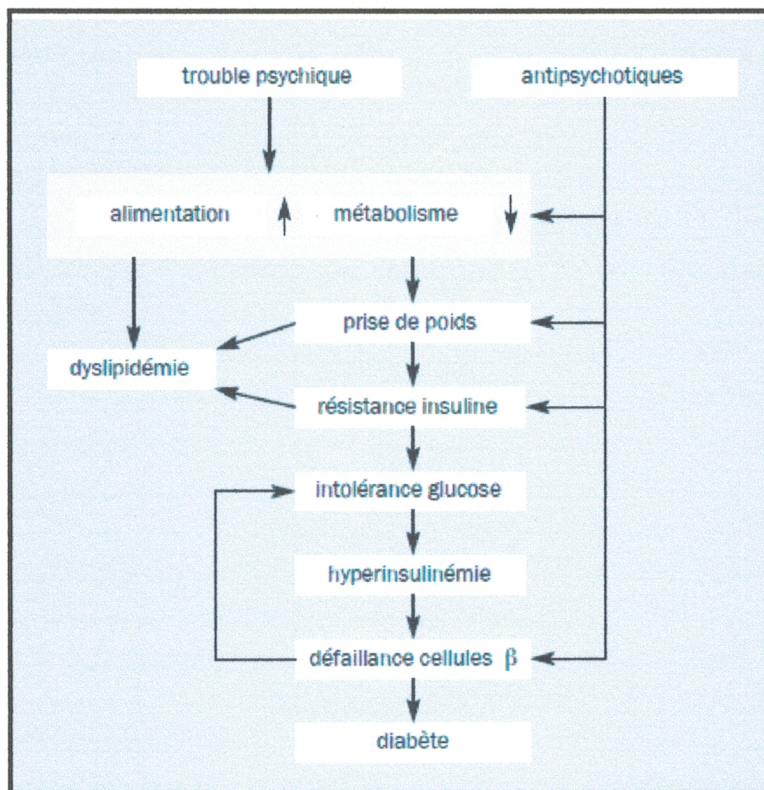
ANNEXE 4 : Traitement médicamenteux des troubles extrapyramidaux

Nom générique	Indications
•Anticholinergiques : Benztropine Bipéridène Procyclidine Trihexyphénidyl Ethopropazine Orphénadrine Tropatépine	Réactions dystoniques aiguës, parkinsonisme, akinésie, rabbit syndrom
•Antihistaminiques Diphénhydramine	Réactions dystoniques aiguës, parkinsonisme, akinésie, rabbit syndrom
•Agonistes dopaminergiques Amantadine	Parkinsonisme, akinésie, rabbit syndrom
•β-bloquants Propranolol	Akathisie, tremblements
•Antagonistes α-adrénergiques Clonidine	Akathisie
•Benzodiazépines Clonazépam Lorazépam	Akathisie, réactions dystoniques aiguës

ANNEXE 5 : Caractéristiques additionnelles associées au syndrome métabolique

Habitudes de vie :	
-Tabagisme	-Sédentarité
Lipoprotéines :	
-Taux accru d'apo B	-Taux réduit d'apo A-1
-Petites particules denses de LDL et de HDL	-Taux accru d'apo C-III
Prothrombotiques :	
-Taux accru de fibrinogène -Viscosité accrue	-Taux accru d'inhibiteur 1 de l'activateur de plasminogène
Marqueurs de l'inflammation :	
-Numération accrue de globules blancs	-Taux accru d'interleukine 6
-Taux accru de facteur de nécrose tumorale- α	-Taux accru de résistine
-Taux accru de protéine C réactive	-Taux réduit d'adiponectine
Vasculaires :	
-Microalbuminurie	-Taux accru de diméthylarginine asymétrique
Autres :	
-Taux accru d'acide urique	-Taux accru d'homocystéine
-Stéatohépatite non alcoolique	-Syndrome des ovaires polykystiques
-Apnée obstructive du sommeil	

ANNEXE 6 : Perturbation de l'homéostasie énergétique : interactions entre trouble psychique et antipsychotiques



ANNEXE 7 : La fiche du questionnaire

QUESTIONNAIRE POUR PROJET DE FIN D'ETUDE

N° de dossier : / / /

1-Patient : / / / / / / (3 lettres du nom de famille et 2 du prénom)

2-Sexe : H (0), F(1) / /

3-Age : / / / ans

4-Etat civil actuel : célibataire(0) ; marié(e) (1) ; divorcé(e) (2) ; séparé(3) ; veuf(4) / /

5-vivez vous seul(e)(0); avec époux (se) et/ou enfants(1) ; chez les parents et/ou avec des frères ou des sœurs(2); autres(3) / /

6-Activité professionnelle : oui(1) ; non(2) / /

7-Niveau d'instruction: jamais scolarisé(0) élémentaire(1) moyen(2) secondaire(3) universitaire(4) / /

8-Antécédents familiaux: oui / / non / /

Diabète / /; HTA / /; hypercholestérolémie / /; obésité / /; maladies psychiatriques / /

9-Antécédents personnels (médicaux ou chirurgicaux) : Oui / / non / /

10-Habitudes toxiques : Oui / / non / /

1. Tabac / /; 2. Cannabis / /; 3. Alcool / /; 4. Benzodiazépines / /

11-Début des troubles : 01an(0) ; 02ans(1) ; 03ans(2) ; plus(3) ; indéterminé(9). / /

12-Age de début de trouble: avant 10ans(0) ; 10-15ans(1) ; 15-20ans(2) ; 20-25ans (3) ; 25-30ans(4) ; 30-35ans(5) ; 35-40ans(6) ; plus de 40ans(7) ; indéterminé (8) / /

13-Sous type de schizophrénie : paranoïde(0) ; désorganisé(1) ; catatonique(2) ; indifférencié(3) ; résiduel(4) / /

14-Traitement:(actuel)

Antipsychotique classique / /; Antipsychotique atypique / /

15- anciens traitements :

Antipsychotique classique / /; Antipsychotique atypique / /

16-autres traitements :

Antiparkinsonien de synthèse / /; Antidépresseur / /; Anxiolytique / /; Thymorégulateur / /

17- examen physique :

a. Tension artérielle : systolique / /; diastolique / /

b. Tour de taille (cm) : / /

18- bilan biologique :

a. Glycémie à jeun : / /

b. TG : / /

c. HDL : / /

Références bibliographiques

- [1] Lejeune.H, Descazeaud.A. Le syndrome métabolique : épidémiologie et physiopathologie. EMC 2007
- [2] Jullien.D. Physiopathologie du syndrome métabolique. EMC 2008
- [3] Tison.E. Syndrome métabolique : diagnostic, conséquences cardiaques et vasculaires. EMC 2005
- [4] Curtis.L., Bartolomel.J., Merlo.M.C.G. Le syndrome métabolique chez le patient sous traitement antipsychotique : un défi pour le psychiatre et psychothérapeute. 2008
- [5] Oriot.Ph. Schizophrénie, antipsychotiques atypiques et hyperglycémie : analyse d'une cohorte. 2008
- [6] Flamand-Villeneuve.J. Perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge. Pharmactuel Vol 43 N2 2010
- [7] Biotteau.M. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. 2006
- [8] Bou khalil.R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. 2011
- [9] Scheen.A.J., van Winkel.R. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine des maladies métaboliques 2008
- [10] Le Guillouzic.D. Le syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques. La lettre du psychiatre 2010
- [11] Hanssens.L. et coll. Le cerveau au centre des régulations métaboliques : anomalies chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques. Rev Med liege 2008
- [12] Feve.B. Effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des antipsychotiques. Médecine clinique endocrinologie et diabète 2012
- [13] Gignoux-Froment.F. Évaluation de la prescription d'antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. Encéphale 2012

- [14] Perrot.E., Weyeneth.M. Psychiatrie et psychothérapies. Edition DeBoeck 2004
- [15] OLIVIER. V. le livret de l'externe psychiatrie : les troubles schizophréniques. Edition TSUNAMI
- [16] Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique : pathologie neurologique et psychiatrique. 3^{ème} édition
- [17] LIORCA. P. M., la schizophrénie. Encyclopédie Orphanet. Janvier 2004
- [18] Merdji.Y. Notes sur la schizophrénie en Algérie
- [19] BOURDOLLE. M., Médicaments : antipsychotiques. Le moniteur d'internat 3^{ème} édition.4: 294-309.
- [20] Mini DSM4. La schizophrénie. Edition MASSON.
- [21] GUELFY. J. D., ROUILLON. F. manuel de psychiatrie : schizophrénie et autres troubles psychotiques. Edition MASSON 2007.
- [22] Henri.EY. Manuel de psychiatrie. 6ème édition.
- [23] OLIVIER. V. le livret de l'externe psychiatrie : les psychothérapies. Edition TSUNAMI
- [24] Franck.N., Chambon.O. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie. EMC psychiatrie 2009
- [25] Miermont.J. Thérapies familiales et schizophrénies. EMC psychiatrie 2009
- [26] Bonnet.C. Mesures sociales et réhabilitation dans le traitement des patients psychotiques. EMC psychiatrie 2009
- [27] THIBAUT. F., FRANK. N. pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC psychiatrie (2005). Edition ELSEVIER
- [28] MOULIN. M., COQUEREL. A. abrégé de pharmacologie : les neuroleptiques. Edition MASSON 2002
- [29] SOUSSAN. P.L. psychiatrie : les antipsychotiques. Collection med-line. Editions ESTEM
- [30] Dierick.M., Ausseau.M.,D'haenen.H. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia presse. 2 : 59-152

- [31] Kaplan.H.I.,Sadock.B.J., Médicaments en psychiatrie guide de poche. Edition Pradel Paris. 191-235 ; 300-327.
- [32] Gasman.I., Allilaire.J.F, et al. Psychiatrie de l'enfant de l'adolescent et de l'adulte. Edition Masson. 195-199
- [33] Léonard.L., Ben Amar.M. Les psychotropes pharmacologie et toxicomanie. Les presses de l'université de Montréal 2002. 5 (21) :723-749.
- [34] Tribolet.S., Paradas.C. Guide pratique de psychiatrie. Edition Heures de France 1993. 8-30
- [35] Schorderet.M, Calanca.A. Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Office des publications universitaires place centrale de ben Aknoun (Alger). Neuroleptiques (antipsychotiques): 26-383.
- [36] Simon.P. Pharmacologie. Edition Marketing Editeurs des préparations Grandes Ecoles Médecine, 5ème édition. 2: 435-440.
- [37] Pierre.M. Les psychoses. John libbey EUROTEXT 2001. 102-118
- [38] Duguay.R., Ellenberger.H.F.et coll. Précis pratique de psychiatrie. Maloine Editeur 27. 20: 295-317; 41: 541-557
- [39] URICHUK.L., PRIOR.TI., BAKER.G. metabolisme of atypical antipsychotic : involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Pubmed 2008
- [40] Vidal version 2010
- [41] Stahl.M.S., Psychopharmacologie essentielle : Guide du prescripteur. Edition Flammarion 2002. 6-10, 23-27, 49-53, 183-187, 232-236, 292-296, 360-364, 382-385, 449-453.
- [42] Marc.A., Gordon.M. Le syndrome métabolique un problème croissant. Terrence Donnelly Heart centre. Décembre 2006
- [43] Bringer.J. Stratégies et perspectives thérapeutiques du syndrome métabolique. 34295 Montpellier Cedex
- [44] Pibarot.F. Le syndrome métabolique un défi de « taille ». Le clinicien avril 2009

- [45] Zimmet.P., Alberti.G., Shaw.J. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique. Diabetes Voice 2005
- [46] George.J. Le syndrome métabolique : mythes et réalités. Association Canadienne de réadaptation cardiaque Novembre 2006
- [47] Weisnagel.J. Le syndrome métabolique : un « X » sur la santé. Le clinicien 2008
- [48] Luyckx.F.H., Scheen.A.J. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques des différentes définitions. 2004
- [49] Gignoux-Forment.F. Les antipsychotiques en médecine générale : diagnostic, surveillance et prise en charge du syndrome métabolique. 2009
- [50] Gauthé.M., Goldberger.G. Évaluation des troubles du métabolisme induits par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes. L'Encéphale 2005.
- [51] National institutes of health (NIH) : métabolisme glucidique des antipsychotiques. 2011
- [52] Remington.G. La schizophrénie, les antipsychotiques et le syndrome métabolique : is there a silver lining ?. American journal of psychiatry. 2006
- [53] Kraemer.S., Minarzyk.A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia, and metabolic changes after 3 months of treatment with antipsychotics- results from a German observational study. BMC psychiatry. 2011
- [54] De Hert.M., Schreurs.V. Metabolic syndrome in people with schizophrenia : a review. 2009
- [55] Nauert.R. métabolisme changment with antipsychotics. 2008
- [56] De Nayer.A., De Hert.M., Scheen.A. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir. Psychopharmacologie. L'Encéphale 2007
- [57] Tschoner .A., Engl.J., Laimer.M. Metabolic side effects of antipsychotic medication. International journal of clinical practice 2007

- [58] Henry.A., Nasrallah. Iatrogenic disorders associated with conventional vs atypical antipsychotics. *Annals of clinical psychiatry* 2001
- [59] John.W.Newcomer. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J psychiatry* 2006
- [60] Schmitt.A., Maras.A. Effects of antipsychotic treatment on membrane phospholipid metabolism in schizophrenia. *Journal of neural transmission* 2001
- [61] Muench.J. Adverse effects of antipsychotic medications. *American family physician* 2010
- [62] Smogur.M. Antipsychotiques et prise de poids. *Pharma-flash* 2009
- [63] Prakash.S., Masand. Glucose regulation and novel antipsychotic agents clinical trial report
- [64] Buysschaert.M. Le syndrome métabolique: Nouvelles définitions et conséquences. 2006
- [65] Bonnet.F., Laville.M. Le syndrome métabolique: définition, épidémiologie, complications. *Spectra biologie* 2005
- [66] Yessonguilana Jean-Marie Yéo-Tenena ; Yavo Patrice Yao. Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge médicamenteuse des schizophrénies du service d'hygiène mentale d'Abidjan. *L'information psychiatrique* 2008 ;
- [67] CLERVOY P, CORCOS M. Épidémiologie et histoire naturelle des schizophrénies. *Rev Prat* 2002 ; 52 : 1117-82.
- [68] CORCOS M, CLERVOY P. Forme de début et critères diagnostiques des schizophrénies. *Rev Prat* 2002 ; 52 : 1183-8.
- [69] Société Canadienne de Schizophrénie. Notions élémentaires sur la schizophrénie. (1re édition). 2002.
- [70] KHAN NA. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques. Thèse. 2005, Genève, n° 10453.
- [71] LALONDE.P. Les Symptômes de la schizophrénie. La schizophrénie expliquée. Montréal : Gaëtan Morin éditeur, 1988.
- [72] MELTZER HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol* 2004 ; 4 : 53-7.

- [73] KHAN.A.N. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques. Genève 2005
- [74] Amami.O., Siala.M., Hachicha.A. Quels liens entre diabète et schizophrénie? L'information psychiatrique 2009 : 85 :77-82
- [75] Granger.B., Naudin.J., Idées reçues: la schizophrénie, Le clavier Bleu Editions. 49-52
- [76] Newcomer J.W. Evaluation of metabolic outcomes during antipsychotic treatment: lessons from CATIE and other recent studies. Communication orale 2006
- [77] Charpeaud.T., Samalin.L., Llorca.P.M., Risques vasculaires et métaboliques dans la schizophrénie. La lettre de pharmacologie Janvier-Février-mars 2012
- [78] Saari.K., Jokelainen.J. et al. Les lipides sériques dans la schizophrénie et d'autres psychoses fonctionnelles : une population générale nord de la Finlande 1966 de l'enquête de cohorte de naissance. Pubmed 2004
- [79] Benabbas.M., Benelmouloud.O. Les antipsychotiques et les facteurs de risqué métaboliques. Le lien psy Octobre 2007
- [80] Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G: Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can.J. Psychiatry.* 2004.
- [81] McEvoy J, Meyer J, Goff D, Nasrallah H., Davis S, Sullivan L et al.: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* 2005.
- [82] Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006.

Résumé : Les patients souffrant de schizophrénie, de part leur maladie, sont à risque de développer un syndrome métabolique et le traitement par antipsychotiques est susceptible d'accroître ce risque, parfois de façon importante. Plusieurs études récentes montrent une fréquence du syndrome métabolique comprise entre 30 et 50 % dans des échantillons de patients schizophrènes traités, soit le double des taux habituellement constatés en population générale.

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence du syndrome métabolique chez une population de patients schizophrènes traités et de la comparer avec celle retrouvée chez la population générale au moyen d'une étude transversale comparative. Deux groupes de sujets (35 patients, dont le diagnostic de schizophrénie avait été établi au préalable, et 35 témoins) ont été comparés. Chez les sujets schizophrènes la fréquence du syndrome métabolique (31%) était statistiquement plus importante que celle retrouvée chez la population générale (17%) (Odds Ratio de 2,21 et IC à 95%= [0,71, 6,87]).

En conclusion, une surveillance clinique et biologique et une prise en charge précoce des troubles métaboliques sont nécessaires chez cette population.

Mots clés : schizophrénie, antipsychotiques, syndrome métabolique.

Abstract: Patients with schizophrenia, because of their illness, are at risk of developing metabolic syndrome and treatment with antipsychotic drugs may, sometimes dramatically, increase the risk. Several recent studies show a frequency of metabolic syndrome between 30 and 50 % in samples of schizophrenic patients treated double the usual rates in the general population.

The objective of this study was to determine the frequency of metabolic syndrome in a population of schizophrenic patients treated and compared with that found in the general population by means of a comparative cross-sectional study. Two groups of subjects (35 patients, whose diagnosis of schizophrenia was established previously, and 35 controls) were compared. Schizophrenic patients the frequency of metabolic syndrome (31 %) was statistically greater than that found in the general population (17 %) (odds ratio of 2.21 and 95 % = [0.71, 6.87]).

In conclusion, a clinical and laboratory monitoring and early treatment of metabolic disorders in this population are needed.

Keywords: Schizophrenia, antipsychotics, metabolic syndrome.

ملخص: المرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية، معرضون بسبب مرضهم لخطر الإصابة بمتلازمة أعراض الأيض والعلاج بالعقاقير المضادة للذهان قد يزيد من هذه المخاطر. دراسات حديثة عدة تدل على تواتر متلازمة التمثيل الغذائي بين 30 و 50 % في عينات من مرضى الفصام المعالجة، ومضاعفة المعدلات المعتادة في عموم السكان. وكان الهدف من هذه الدراسة تحديد تردد من متلازمة التمثيل الغذائي في عدد السكان من مرضى الفصام المعالجة وبالمقارنة مع تلك الموجودة في عموم السكان عن طريق دراسة مستعرضة المقارنة. وتمت مقارنة مجموعتين من المواد (35 من المرضى، الذين تم تشخيص مرض انفصام الشخصية سابقاً، و35 ضوابط. عند مرضى الفصام كان تردد من متلازمة التمثيل الغذائي (31 %) أكبر إحصائياً من تلك الموجودة في عموم السكان (17 %) (نسبة الأرجحية من 2.21 و [0.716.87]).

في الختام، هناك حاجة إلى رصد السريرية والمخبرية والعلاج المبكر للاضطرابات التمثيل الغذائي في هذه الفئة من السكان.

الكلمات الرئيسية: انفصام الشخصية، مضادات الذهان، ومتلازمة التمثيل الغذائي