

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

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



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

**L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques atypiques :
Étude comparative selon le sexe au niveau du service de
psychiatrie du CHU de Tlemcen**

Présenté par :

**ADDOU Bouchra Ismahan
BENOSMAN Yasmine**

Soutenu le 02 Juin 2016

Le Jury

Président :

Dr N.ABOUREDJAL

Maître-assistante en toxicologie au CHU Tlemcen

Membres :

Dr A.RAHOUI

Maître-assistante en psychiatrie au CHU Tlemcen

Dr A.MEDJAHDI

Maître-assistant en médecine nucléaire au CHU Tlemcen

Dr D.REGAGBA

Maître-assistant en épidémiologie au CHU Tlemcen

Encadreur :

Pr H.BOUCIF

Maître de conférence « B » en psychiatrie au CHU Tlemcen

Co-encadreur :

Dr A.HADJIDJ

Assistante en psychiatrie au CHU Tlemcen

Remerciements

A notre présidente de jury

Docteur ABOUREDJAL

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

Veillez trouver ici, le témoignage de notre admiration et de notre respect.

A notre encadreur

Professeur BOUCIF

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail, et vous nous avez permis grâce à vos compétences de le mener à terme.

En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

Nos remerciements les plus profonds s'adressent à notre co-encadreur

*Docteur HADJIDJ assistante en psychiatrie,
pour son soutien, sa gentillesse, sa disponibilité
et ses conseils tout au long de ce travail.*

Nous tenons également à témoigner notre reconnaissance au Docteur REGAGBA pour toute l'aide qu'il nous a apportée durant ce travail.

Aux membres de notre jury

Docteur RAHOU

Docteur MEDJAHDI

Docteur REGAGBA

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

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements aux personnes
qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce
mémoire.*

Aux résidents et assistants de psychiatrie

Au personnel du service de psychiatrie : les infirmiers, les agents de sécurité.

Au personnel administratif : les secrétaires, les surveillants médicaux.

Dédicace

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 amis et collègues de la promotion de la sixième année de pharmacie
Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissances et les moments
inoubliables passés ensemble.*

Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.

***Bouchra
Et
Yasmine.***

Table des matières

Liste des abréviations	viii
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xiii
I. Introduction	1
II. Synthèse théorique	3
Chapitre I : Troubles psychotiques	4
I. Historique	5
II. Épidémiologie.....	6
III. Clinique	8
IV. Diagnostic dans les classifications internationales.....	12
V. Formes cliniques	15
VI. Évolution	17
VII. Étiopathogénie	19
VIII. Moyens et stratégies thérapeutiques.....	21
VIII.1. Les méthodes biologiques	22
VIII.2. Les psychothérapies	22
Chapitre II : Les antipsychotiques	25
I. Définition et historique de découverte	26
II. Les antipsychotiques atypiques	28
II.1. Classification	29
II.2. Pharmacocinétique.....	30
II.3. Pharmacodynamie	31

II.4. Indications	33
II.5. Contre-indications	34
II.6. Effets indésirables.....	35
II.6.1. Risques cardiaques	35
II.6.2. Prise de poids.....	35
II.6.3. Hypotension orthostatique	35
II.6.4. Dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose.....	35
II.6.5. Élévation de la prolactinémie	36
II.7. Correction des effets indésirables.....	36
II.8. Principales interactions médicamenteuses.....	37
II.9. Précautions d'emploi des antipsychotiques atypiques.....	38
Chapitre III : Hyperprolactinémie	41
I. Rappels physiologiques et définition	42
II. Hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques.....	46
II.1. Physiopathologie	48
II.2. Épidémiologie.....	50
II.3. Conséquences cliniques	51
II.4. Diagnostic différentiel	52
III. Partie pratique.....	54
I. Objectifs	55
I.1. Objectif principal	55
I.2. Objectifs secondaires	55
II. Méthode	55

II.1. Design de l'étude	55
II.2. Population.....	55
III. Outils d'évaluation	56
III.1. Outil d'évaluation principal	56
III.2. Outil d'évaluation secondaire	57
IV. Collecte et exploitation.....	58
IV.1. Questionnaire de l'étude.....	58
V. Déroulement de l'étude.....	59
VI. Analyse des données statistiques.....	60
VII. Résultats.....	61
VII.1. Présentation de la population.....	61
VII.1.1. Répartition de la population selon le sexe	62
VII.1.2. Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge.....	63
VII.1.3. Répartition de la population selon le sexe et l'état civil.....	63
VII.1.4. Répartition de la population selon le début du trouble / de traitement chez les deux sexes	64
VII.1.5. Répartition de la population selon le niveau d'instruction	64
VII.1.6. Répartition de la population selon le sexe et l'activité professionnelle.....	65
VII.1.7. Répartition de la population selon le sexe et les modalités d'hébergement ...	65
VII.1.8. Répartition de la population selon le sexe et le type de psychose	66
VII.1.9. Répartition de la population selon le sexe et le traitement antipsychotiques .	66
VII.1.10. Les habitudes toxiques chez les deux sexes	67
VII.2. Hyperprolactinémie	68

VII.2.1. Modification de la prolactinémie après traitement	70
VII.2.2. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes confondus.....	71
VII.2.3. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe	71
VII.2.4. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe et le traitement prescrit	72
VII.2.5. Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie selon le sexe	73
VII.3. Discussion des résultats	74
Conclusion.....	78
Références bibliographiques	80
ANNEXES	91

Liste des abréviations

5-HT : 5-HydroxyTryptamine ou Sérotonine.

AMP : Adénosine MonoPhosphate.

AMPK : AMP-activated protein Kinase.

AP2G : Antipsychotique de Deuxième Génération.

APA : American Psychiatric Association.

ATCD : Antécédents.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CIM : Classification Internationale des Maladies.

CMIA : Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay.

CYP : Cytochrome P.

D2 : Récepteurs de la Dopamine.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DHEA : Déhydroépiandrostérone.

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.

FSH : Follicle Stimulating Hormone (hormone folliculo-stimulante).

g : grammes.

GH : Growth Hormone (hormone somatotrope).

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

H1 : Récepteurs de l'Histamine.

IC : Intervalle de Confiance.

ICC : Inhibiteurs des Canaux Calciques.

IgG : Immunoglobuline G.

IMAO : Inhibiteurs des MonoAmine Oxydases.

ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine.

kDa : kiloDalton.

LH : Luteinizing Hormone (gonadostimuline).

ml : millilitres.

N : Nombre.

ng : nanogrammes.

OR : Odds Ratio.

PDC : Psychose Délirante Chronique.

PET Scan : Tomographie par Emission de Positrons.

PHC : Psychose Hallucinatoire Chronique.

PIH : Hormone Inhibitrice de la Prolactine.

PNT : Psychose Non Traitée.

QT : Intervalle QT (électrocardiogramme).

QTc : QT corrigé.

Sig : Valeur p du test statistique.

TCA : Trouble du Comportement Alimentaire.

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale.

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs.

TRH : Hormone Thyroïdienne.

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone (thyroïdostimuline).

URL : Unités Relatives de Lumière.

VIP : Peptide Vasoactif Intestinal.

Liste des tableaux

Tableau I : Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie.

Tableau II : Principaux mécanismes délirants retrouvés dans la schizophrénie.

Tableau III : Contre-indications des antipsychotiques atypiques.

Tableau IV : Principales interactions pharmacologiques des antipsychotiques atypiques.

Tableau V : Age moyen de la population répartie selon le sexe.

Tableau VI : Présentation de la population.

Tableau VII : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques.

Tableau VIII : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le sexe.

Tableau IX : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon la tranche d'âge.

Tableau X : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le type de psychose.

Tableau XI : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le traitement.

Tableau XII : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon les habitudes toxiques.

Tableau XIII : Relation entre le taux de prolactinémie et les symptômes associés.

Tableau XIV : Hyperprolactinémie chez les deux sexes.

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de l'olanzapine.

Figure 2 : Structure chimique de l'amisulpride.

Figure 3 : Structure chimique de la rispéridone.

Figure 4 : Structure chimique de l'aripiprazole.

Figure 5 : Répartition de la population selon le sexe.

Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge.

Figure 7 : Répartition de la population selon le sexe et l'état civil.

Figure 8 : Répartition de la population selon le début du trouble / de traitement.

Figure 9 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

Figure 10 : Répartition de la population selon le sexe et l'activité professionnelle.

Figure 11 : Répartition de la population selon le sexe et les modalités d'hébergement.

Figure 12 : Répartition de la population selon le sexe et le type de psychose.

Figure 13 : Répartition de la population selon le sexe et le traitement antipsychotique.

Figure 14 : Les habitudes toxiques chez les deux sexes.

Figure 15 : Modification de la prolactinémie après traitement.

Figure 16 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes confondus.

Figure 17 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe.

Figure 18 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe et le traitement prescrit.

Figure 19 : Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe.

I. Introduction :

L'hyperprolactinémie est un trouble endocrinien fréquent qui touche l'axe hypothalamo-hypophysaire et qui est causée par de nombreux facteurs physiologiques, pathologiques ou toxiques. ^{(1), (2)}

Jusqu'à l'heure actuelle, l'hyperprolactinémie reste le seul trouble caractéristique lié à la prolactine. ⁽³⁾

Ce désordre endocrinien touche plus communément les personnes de sexe féminin, la prévalence varie de 0,4% chez une population d'adultes non sélectionnés, et atteint 9 à 17% chez les femmes souffrant de pathologies de la reproduction. ⁽²⁾

Plusieurs causes physiologiques peuvent être à l'origine d'une élévation de la prolactinémie dont la grossesse, la lactation, le stress ou l'exercice physique. ⁽⁴⁾

Des facteurs pathologiques peuvent également entraîner une hyperprolactinémie dont les adénomes à prolactine, l'insuffisance rénale chronique, l'hypothyroïdie, la diminution de l'inhibition dopaminergique de la sécrétion de la prolactine...⁽⁵⁾

Enfin certains médicaments influencent eux aussi la régulation de la sécrétion de la prolactine et peuvent ainsi engendrer une hyperprolactinémie, les œstrogènes, la cimétidine, les antihypertenseurs centraux, les antidépresseurs, les opiacés et les neuroleptiques sont les principales classes médicamenteuses impliquées. ⁽⁶⁾

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable important mais souvent négligé lors de la médication par antipsychotiques. Elle est plus fréquente avec les neuroleptiques de première génération et quelques antipsychotiques atypiques (deuxième génération) tels que la rispéridone et l'amisulpride mais rarement avec les autres molécules de cette génération. ⁽⁷⁾

Une étude anglaise chez 178 patients sous antipsychotiques montre une prévalence globale de l'hyperprolactinémie de 33%, 17,6% chez les hommes et 47,3% chez les femmes. ⁽⁸⁾

Les symptômes résultant de cette dysrégulation endocrinienne apparaissent sous forme d'aménorrhée secondaire, d'oligospanioménorrhée, de galactorrhée, de sécheresse vaginale, d'hirsutisme,...chez les femmes. ⁽⁹⁾

Chez les hommes l'hyperprolactinémie se manifeste par une gynécomastie, rarement associée à une galactorrhée, une baisse de la libido et un dysfonctionnement érectile. ⁽¹⁰⁾

Ces troubles altèrent la qualité de vie des patients, ce qui peut nuire à l'observance du traitement antipsychotique. ⁽¹¹⁾

Sur le long terme l'hyperprolactinémie engendrée par les antipsychotiques est soupçonnée d'entraîner une ostéoporose, une étude a, par ailleurs, démontré une augmentation du risque de fracture de la hanche chez une population de patients sous antipsychotiques. ⁽¹²⁾

Problématique :

A partir de ce que nous venons de développer, il apparaît que les femmes soient plus sujettes à développer une hyperprolactinémie, qu'elle soit physiologique, pathologique ou médicamenteuse.

D'autre part les conséquences de ce désordre endocrinien semblent être plus gênantes voire néfastes chez la population féminine.

Notre hypothèse est que chez une population de patients atteints de troubles psychotiques et traités par des antipsychotiques atypiques, le risque d'apparition d'une hyperprolactinémie est plus important chez les femmes, et que les symptômes qui en découlent sont souvent sous-diagnostiqués.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la fréquence d'apparition d'une hyperprolactinémie chez les patients suivis pour troubles psychotiques et sous traitement neuroleptique de seconde génération en fonction du sexe. Les objectifs secondaires sont de classer les médicaments de cette classe selon leur pouvoir hyperprolactinémiant, et de rechercher une corrélation entre l'élévation de la prolactinémie et les symptômes associés.

II. Synthèse théorique :

Chapitre I :

Troubles psychotiques.



I. Historique :

Le terme psychose reste général et s'accompagne le plus souvent d'un qualificatif précisant l'évolution (aigüe ou chronique), l'étiologie (organique, affective) ou la nature (schizophrénique, dépressive...) ⁽¹³⁾. Le mot psychose provient des mots grecs : « *psyche* » signifiant l'âme et le « *osis* » signifiant l'anomalie ⁽¹⁴⁾, ce terme fut introduit en 1845 par Ernst Von Feuchtersleben pour désigner l'aliénation mentale. Il est créé en alternative aux mots de démence, folie, manie, ou vésanie, ce dernier signifiant dérèglement, égarement de l'esprit (vesanus : insensé). ⁽¹⁵⁾

Ernst Von Feuchtersleben, médecin viennois, est issu du courant philosophique du romantisme allemand. Ce courant a mis l'accent sur l'irrationalité, l'inconscient, la sexualité, le contact avec la nature et les valeurs individuelles, en s'opposant à l'esprit des lumières des écoles françaises et anglaises empiriques et rationalistes où est cultivé l'espoir d'une explication scientifique à tous les troubles mentaux. La création du terme de psychose est significative de l'esprit du romantisme : psychose signifiant trouble mental en général, alors que le terme de névrose créé par William Cullen en 1776 renvoie à une atteinte des nerfs du système nerveux ⁽¹⁵⁾, qui désigne « toutes les affections étranges du sentiment ou du mouvement qui sont sans fièvre » et dont certaines seulement se traduisaient par des troubles mentaux. ⁽¹⁶⁾

Les « *psychikere* » (psychologistes) vont ainsi, pendant la première partie du XIX^e siècle, prédominer sur les « *physikere* » (physiologistes) avant la réaction des « *somatiker* » qui marqueront la psychiatrie allemande. Remarquons que la création du terme de psychiatrie est l'œuvre de Reil, également un représentant des « *psychikere* ». Celui-ci a découvert l'importance de traitements psychologiques variés allant de stimulations à l'utilisation du théâtre ou de la musique. Il a publié en 1803, un véritable traité de psychothérapie. ⁽¹⁵⁾

Avant la description de Bleuler, les patients présentant un tableau que l'on a qualifié ultérieurement de schizophrénique recevaient le diagnostic de démence précoce selon la définition du psychiatre allemand Emil Kraepelin ⁽¹⁷⁾, qui a posé les fondements d'une séparation nette entre troubles psychotiques et troubles névropathiques. Plus tard, Sigmund Freud a repris la séparation entre psychose et névrose dans son système psychopathologique. Eugène Minkowski a abordé les psychoses sous un angle

phénoménologique, Henri Ey sous une conception de l'organodynamisme, etc. Jean Bergeret, psychanalyste a été l'un de ceux qui a défini la conception de psychose comme une structure regroupant notamment la schizophrénie, la paranoïa, la psychose maniaco-dépressive, etc. ⁽¹⁸⁾

A cette conception s'ajoutent ensuite des théories génétiques 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. ⁽¹⁹⁾

II. Epidémiologie :

Les troubles psychotiques, toutes causes confondues, touchent environ 2 à 3% de la population. Ils affectent tant les jeunes que les adultes, sans différence quant à l'origine ethnique, à la condition sociale ou économique et à l'éducation. Les troubles psychotiques débutent habituellement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, ils sont généralement plus précoces chez les hommes (18-25ans) que chez les femmes (20-35ans). ^{(20), (21)}

Psychoses adultes : Désignent les psychoses qui apparaissent au moment de l'entrée dans le monde adulte ou à l'âge adulte. ⁽¹³⁾

➤ **La psychose délirante aiguë :**

Il s'agit de l'éclosion soudaine et brève d'un épisode délirant dont les thèmes et les mécanismes sont multiples (on parle de délire polymorphe) chez un sujet souvent jeune entre 18 et 35ans ⁽¹³⁾, fragile ,vulnérable sans personnalité bien posée entraînant des difficultés d'adaptation sur le plan social et professionnel ⁽²²⁾ , ayant parfois un terrain psychopathique ou caractériel .⁽²³⁾Le sex-ratio est équilibré. ⁽²⁴⁾

➤ **La schizophrénie :**

Est probablement l'une des psychoses les plus courantes, elle touche 1% de la population mondiale .Elle débute habituellement au début de l'âge adulte pour les hommes (l'âge moyen est de 28,5ans), un peu plus tard chez les femmes (l'âge moyen

est de 32,4ans). Le sex-ratio est proche de 1 et le taux d'incidence est compris entre 2 et 4 pour 10 000. (25), (26), (27)

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 partie du mode de vie de certains schizophrènes. (28), (29)

En Algérie, près de 3 millions d'Algériens souffrent de schizophrénie a expliqué le Pr Tedjiza, chef de service de psychiatrie à l'hôpital Drid Hocine à Alger. Le professeur a aussi précisé qu'il est évident que le taux de 1% est largement dépassé en Algérie tant le cumul de facteurs déclenchant est important et tant le traitement n'est pas systématique. (30)

Selon le Pr Kacha, chef de service hospitalo-universitaire de la clinique psychiatrique de Chéraga, la schizophrénie est classée au premier rang des troubles psychiatriques en Algérie, deux hommes pour une femme sont touchés par la maladie, cette pathologie occupe 70% des lits d'hospitalisation. (31)

➤ **Les psychoses non schizophréniques (trouble délirant persistant) :**

L'épidémiologie exacte du trouble délirant persistant est difficile en raison de sa rareté relative. Le trouble délirant peut être sous-évalué car ces patients recherchent rarement une aide psychiatrique. La prévalence estimée de ce trouble est actuellement de 0,02 et 0,03%. (32) L'âge d'apparition des symptômes est tardif et se situe entre 30 et 45 ans. (13), (33), (34)

La paranoïa (ou psychose paranoïaque) : représente 12% des états délirants, 0,5 à 2,5% de la population générale. Le trouble survient à partir de 35ans et est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sauf pour le délire érotomaniaque). Les personnes atteintes de cette psychose présentent une personnalité paranoïaque, cette personnalité associe différentes caractéristiques telles que psychorigidité, méfiance, orgueil, agressivité, hypertrophie du moi, fausseté du jugement. On observe une association fréquente avec l'alcoolisme. (24), (35), (36), (37)

La PHC (psychose hallucinatoire chronique) : Il s'agit d'un délire chronique survenant le plus souvent chez une femme à partir de la cinquantaine (7 femmes pour 1 homme) âgée et vivant seule. ^{(33), (37)}

La paraphrénie : est une maladie, plutôt rare apparaissant chez l'adulte au-delà de 35ans, ^{(13), (37)}le trouble touche 1 homme pour 3 femmes et survient plus précocement chez les premiers. ⁽³⁸⁾

III. Clinique :

Les psychoses sont un ensemble de troubles psychopathologiques caractérisés par l'existence d'épisodes dits « *psychotiques* ». Ceux-ci se manifestent par une altération du « *sens de la réalité* » accompagnée souvent d'idées délirantes et /ou d'hallucinations. L'anosognosie, c'est-à-dire l'absence de conscience, par le sujet lui-même, de l'état pathologique lors de l'épisode psychotique, est la règle. ⁽³⁷⁾

Il s'agit d'un terme générique qui ne correspond pas à un diagnostic en tant que tel apparaissant dans les différentes classifications. Elles correspondent plutôt à un état associé à certains troubles psychiques. Elles peuvent être transitoires et ne durer que quelques heures ou bien souvent être des maladies chroniques, devenant alors très invalidantes, ⁽²⁷⁾ et source de grande détresse pour les patients. ⁽³⁹⁾

La psychose entraîne une identité diffuse qui se caractérise par une fragilité de l'ego, une absence de sens à la vie, un engagement faible sur les plans relationnel et professionnel. ⁽³¹⁾

Il est important de reconnaître les signes précoces (**ANNEXE 1,2**)⁽²¹⁾ de la psychose le plus rapidement possible afin de limiter les répercussions de la maladie. ⁽²¹⁾

a) Psychoses délirantes aiguës :

Le caractère brusque et subit du début de ces épisodes est certainement un trait marquant de leur singularité. On observe une rupture flagrante entre un avant et un après. Le délire d'emblée peut s'accompagner de troubles du comportement inauguraux (fugues, décisions ou actes saugrenus).

Parmi les autres marques de fabrique :

- Expérience délirante : On observe un polymorphisme d'un délire fortement vécu, bouleversant l'être du patient. De cette tourmente, les études soulignent la fréquence des hallucinations, des interprétations, des constructions imaginatives et intuitives et la multiplication des thèmes.
- Altération de la conscience : Selon l'intensité du délire et de l'angoisse, le sujet connaît un état quasi hypnoïde avec une destruction de la conscience.
- Désordre thymique : Substratum d'angoisse et d'exaltation, insomnie rebelle. ^{(40), (41)}

b) Psychoses chroniques :

❖ **Psychoses schizophréniques :**

La schizophrénie est une maladie fréquente et grave. Cette maladie est actuellement classée par l'OMS parmi les dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité en particulier chez les sujets jeunes. Elle fait partie des troubles psychotiques chroniques qui se caractérisent par une perte de contact avec la réalité. ⁽³²⁾

Elle se caractérise par une expression clinique hétérogène. Les symptômes schizophréniques appartiennent à trois dimensions principales : ⁽¹⁷⁾ (ANNEXE 1) ⁽¹⁷⁾

- ❖ Le syndrome positif (hallucination et délire) : Il est considéré comme un signe dit productif, caractérisé par une production anormalement active de l'esprit. On inclut dans cette catégorie :
 - Les hallucinations qui sont de fausses perceptions qui peuvent toucher nos cinq sens (auditif, visuel, somatique,)
 - Les idées délirantes qui sont des convictions non fondées très fortes, concernant une fausse réalité construite à partir d'une perception incorrecte ou d'une mauvaise interprétation de l'expérience de vie. ⁽⁴²⁾ (ANNEXE 4) ⁽¹⁷⁾. On décrit les idées délirantes par rapport à leur thème, mécanisme, structure ou organisation.

Tableau I : Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie.

Nom du thème	Définition	Exemple
Persécution	Idée délirante dans laquelle le thème central consiste pour le sujet à être attaqué, harcelé, trompé, persécuté ou victime d'une conspiration.	« Je sais bien que vous mettez des médicaments dans mon pain pour que je me taise et que je ne révèle pas au monde le soulèvement populaire communiste qui est en train de se préparer. »
Grandeur /mégalo maniaque	Idée délirante qui implique de la part du sujet un sentiment exagéré de son importance, de son pouvoir, de son savoir, de son identité ou de ses relations privilégiées avec Dieu ou une personne célèbre.	« Vous voulez me faire une prise de sang pour le revendre. Mais je suis votre directeur et votre roi, je refuse que vous preniez mon sang. »
Mystique	Idée délirante dont le thème central est la religion.	« Je sais que je suis le fils préféré de Dieu, et qu'il m'a confié un rôle spécial sur terre. »
Somatique	Idée délirante dans laquelle le thème central touche au fonctionnement du corps.	« Je sens mauvais parce que mes intestins sont tombés. En plus, avec la ventilation j'ai attrapé des boutons qui sont en fait des caméras microscopiques qui enregistrent tout. »
De référence	Idée délirante dans laquelle le sujet pense que certains éléments de l'environnement posséderaient une signification particulière pour lui, idée dans laquelle le sujet est lui-même la référence.	« Le présentateur du journal télévisé s'adresse spécifiquement à moi lorsqu'il annonce qu'un grave accident d'avion a eu lieu hier. »

Tableau II : Principaux mécanismes délirants retrouvés dans la schizophrénie.

Type de mécanisme délirant	Définition	Exemple
Interprétatif	Attribution d'un sens erroné à un fait réel.	« Je vous ai vu rire tout à l'heure. Je sais que c'est parce que vous ne me croyez pas. Je vous laisse m'injecter quelque chose pour me tuer, qu'on en finisse. »
Hallucinatoire	Construction d'une idée délirante à partir d'une hallucination.	« Je vois les morts, là en ce moment il y a un cadavre décomposé allongé par terre à ma gauche, il me demande de l'aide mais je ne peux pas l'aider ! Alors je suis triste. »
Intuitif	Idee fausse admise sans vérification ni raisonnement logique en dehors de toute donnée objective ou sensorielle.	« Je suis l'envoyé de Dieu, je le sais, c'est ainsi. »
Imaginatif	Fabulation ou invention où l'imagination est au premier plan et le sujet y joue un rôle central.	« Il faut arrêter les moteurs diesel et utiliser les moteurs à venin de scorpion. J'ai passé plusieurs milliards d'années à extraire du venin de scorpion, c'est le mieux pour les moteurs. »

- ❖ Le syndrome négatif : Alors que les symptômes positifs se caractérisent par une exagération des traits normaux, les symptômes dits négatifs se traduisent par une réduction des activités ou une diminution de réaction par rapport à une situation donnée. Ces symptômes sont parmi les plus difficiles à déceler. La sévérité des symptômes négatifs est indépendante de la présence des symptômes positifs. ⁽⁴²⁾

(ANNEXE 5)⁽¹⁷⁾

- ❖ Le syndrome de désorganisation :C'est la perte de l'unité psychique, qui provoque un relâchement des associations entre idées, émotions et attitudes. La pensée devient floue, discontinue, le discours est parfois illogique et difficile à suivre, le langage perd sa fonction de communication, l'expression émotionnelle est sans rapport avec la situation, le contact peut être froid. Cette désorganisation se traduit par une bizarrerie, des sourires immotivés, des conduites qui paraissent étranges voire absurdes. (43)

(ANNEXE 6)⁽¹⁷⁾

A ces signes peuvent s'associer d'autres signes moins spécifiques :

- Signes cognitifs :Ceux-ci affectent la personne au niveau de sa capacité à comprendre, à analyser et à se rappeler de l'information reçue. (42)
- Troubles de l'humeur et anxiété. (42)

❖ Délires chroniques :

Les patients atteints de PDC (psychose délirante chronique) présentent une perturbation du sens de la réalité associée à une conviction inébranlable. Cependant, ils ne présentent pas de désorganisation trop profonde de la personnalité et il peut persister, chez ces patients, une certaine adaptation sociale. Ces psychoses sont chroniques car elles durent plus de six mois. (37)

On les regroupe en paranoïas, psychoses hallucinatoires chroniques et paraphrénies. (44)

IV. Diagnostic dans les classifications internationales :

Il existe deux systèmes nosographiques psychiatriques utilisés au niveau international :

- ✓ La CIM, rédigée par l'OMS qui classe toutes les maladies, dont les troubles psychiatriques.
- ✓ Le DSM, rédigé par l'APA qui classe uniquement les troubles psychiatriques.

(32)

❖ Psychoses aiguës :

La position nosographique des psychoses aiguës est toujours discutée. Comme on le sait, la bouffée délirante aiguë est restée une entité française, même si le trouble psychotique aigu et transitoire isolé par la **CIM-10** lui correspond de façon étroite. ⁽⁴⁵⁾

Les psychoses aiguës et transitoires sont abordées dans les classifications actuelles sous différentes rubriques :

- Dans la **CIM-10** : Les troubles psychotiques de courte durée appartiennent à la rubrique « *schizophrénie et troubles apparentés* ». Ils ont été affectés à la catégorie des troubles psychotiques aigus et transitoires. Leurs caractéristiques sont un début aigu, un tableau polymorphe, l'existence d'une symptomatologie typiquement schizophrénique, l'association éventuelle avec un stress psychologique et une rémission totale en moins de trois mois. Différents troubles sont isolés : le trouble psychotique aigu polymorphe sans symptômes schizophréniques; le trouble psychotique aigu avec symptômes schizophréniques ; le trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique ; les autres troubles psychotiques aigus, essentiellement délirants ; les autres troubles psychotiques aigus et transitoires, sans précision. ^{(46), (47)}
- Développé en parallèle, le **DSM-IV** subdivise les troubles psychotiques de courte durée en deux catégories : le trouble psychotique bref et le trouble schizophréniforme. Le premier nécessite la présence d'au moins un des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique. Le second comprend des symptômes caractéristiques de la schizophrénie (deux ou plus des manifestations suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs). Ainsi, en dépit des mêmes symptômes diagnostiques, le **DSM-IV** les présente comme des entités nosologiques distinctes. Il ne les différencie que par la durée de l'affection. Celle-ci est de 1 à 30 jours pour les troubles psychotiques brefs et de 1 à 6 mois pour le troubleschizophréniforme. ⁽⁴⁶⁾

❖ Schizophrénie :

Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon **DSM-V** sont résumés ci-dessous :

- A. Selon le **DSM-V**, le patient doit présenter au moins deux des cinq symptômes suivants sur une période d'un mois :
 - ✓ Idées délirantes,
 - ✓ Hallucinations,
 - ✓ Discours désorganisé,
 - ✓ Comportement désorganisé ou catatonique,
 - ✓ Symptômes négatifs.
- B. Un ou plusieurs domaines du fonctionnement sont significativement ralentis depuis le déclenchement de la maladie.
- C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins six mois.
- D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec des manifestations sont éliminés.
- E. La perturbation n'est pas due à une drogue, médicament ou à une autre maladie.
- F. Si le malade présente un trouble du spectre autistique ou un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les symptômes positifs accompagnent ceux requis pour le diagnostic pendant au moins un mois. ⁽⁴²⁾

❖ Troubles délirants persistants :

Le diagnostic du trouble délirant persistant selon le **DSM-V** peut être posé si :

- A. Il y a présence d'une ou plusieurs idées délirantes pendant plus d'un mois,
- B. Le critère **A** de la schizophrénie n'est pas validé (par exemple des hallucinations peuvent exister à bas bruit et être concordantes avec le thème du délire),

- C. Le fonctionnement n'est pas altéré et le comportement n'est pas bizarre en dehors du domaine du délire,
- D. Des symptômes maniaques ou dépressifs ont eu lieu, ils ont été très brefs par rapport à la durée du délire,
- E. Le délire n'est pas la conséquence de l'utilisation d'une substance. ⁽³²⁾

V. **Formes cliniques :**

❖ **Psychoses aiguës :**

Il existe trois formes cliniques différentes par leurs mécanismes :

➤ Les psychoses imaginatives aiguës :

- Ecllosion subite d'une fabulation,
- Thèmes délirants riches,
- Substrat d'organisation mytho-maniaque et hystérique.

➤ Les psychoses interprétatives aiguës :

- Paroxysmes délirants interprétatifs,
- Réactions émotionnelles très intenses.

➤ Les psychoses hallucinatoires aiguës :

- Prédominance de tout type d'hallucination,
- Phénomènes d'influence, syndromes d'automatisme mental,
- Phénomène de dépersonnalisation,
- Thématiques souvent mystiques ou érotiques,
- Vécu d'angoisse,
- Ivresse fantasmagorique. ⁽⁴¹⁾

❖ Schizophrénie :

➤ Formes cliniques selon la symptomatologie : Les formes cliniques mentionnées ci-dessous sont les formes retenues dans le **DSM-IV-TR** :

- Schizophrénie paranoïde : La schizophrénie est dite paranoïde lorsque les symptômes positifs sont au premier plan.
- Schizophrénie désorganisée : La schizophrénie est dite désorganisée lorsque la désorganisation est au premier plan.
- Schizophrénie catatonique : Les formes catatoniques de schizophrénie sont rares. Elles se caractérisent par la présence de troubles moteurs spécifiques.
- Schizophrénie indifférenciée : La schizophrénie est dite indifférenciée lorsque le tableau clinique ne se caractérise pas par une prédominance des symptômes positifs, catatoniques ou de désorganisation. Lorsque ces symptômes sont présents, ils ne sont pas intenses. Ils sont généralement associés à des symptômes négatifs.
- Schizophrénie résiduelle : C'est une forme évolutive de la maladie, qui se développe après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée et se caractérise par une symptomatologie peu intense. (17), (48)

➤ Formes cliniques selon le mode de début : La schizophrénie peut apparaître de façon aiguë ou de façon insidieuse.

- Début aigu : La schizophrénie commence dans environ 1 cas sur 2 par un épisode psychotique aigu. On retrouve souvent quelques jours voire quelques semaines avant l'épisode des signes peu spécifiques (fatigue, angoisse, sentiment de malaise ...). Des événements stressants peuvent précéder l'épisode. (32)
- Début insidieux : Dans la moitié des cas, le début de la maladie a été précédé de manifestations parfois très discrètes, ayant pu évoluer sur plusieurs mois voire plusieurs années. Dans ce cas, le diagnostic est souvent porté tardivement. On retrouve ici un retrait social progressif au premier plan, et des modifications des traits de personnalité. (32)

❖ **Trouble délirant persistant :**

Les différentes formes des troubles délirants persistants sont définies en fonction du thème des idées délirantes :

- Érotomaniaque et de jalousie : Les idées délirantes à thématique érotomaniaque sont centrées sur la conviction erronée d'être aimé(e) par un individu. Elles résultent d'un mécanisme intuitif au départ, puis interprétatif. Les idées délirantes de jalousie portent sur la conviction délirante que son partenaire est infidèle. ⁽³²⁾
- Mégalomaniaque et de persécution : Les idées délirantes mégalomaniaques ou grandioses portent sur la conviction délirante d'être doué d'un talent ou d'un pouvoir méconnu, ou d'avoir fait une découverte importante. Les idées délirantes de persécution portent sur la conviction délirante d'être victime d'un complot, d'un espionnage, ... ⁽³²⁾
- Somatique : Les idées délirantes somatiques portent sur les sensations ou les fonctions corporelles. ⁽³²⁾

VI. **Evolution :**

❖ **Psychoses délirantes aiguës :**

A court terme ; la brièveté de ces bouffées est la règle : de quelques jours à quelques semaines. Au-delà, la non-résolution oblige à reconsidérer le diagnostic.

A long terme ; on retrouve trois modalités évolutives classiques, soit vers un épisode unique (environ un tiers des cas), soit vers une forme cyclique ou périodique, soit vers une psychose chronique, ⁽⁴⁰⁾(pour le sujet jeune évolution vers la schizophrénie ; pour le sujet âgé, une évolution vers un délire non schizophrénique). ⁽¹³⁾

❖ Schizophrénie :

La plupart des études de l'évolution et du devenir de la schizophrénie suggèrent que l'évolution peut être variable. (48)

Une évolution favorable s'observe dans 25% des cas, avec une vie sociale et affective qui peut être limitée mais, en tout cas, sans troubles majeurs psychiatriques. (13)

L'évolution est généralement chronique, marquée par des épisodes psychotiques plus ou moins espacés avec des intervalles plus ou moins symptomatiques. Le déficit est variable, et se stabilise généralement après 2 à 5 ans d'évolution. Il est important à garder à l'esprit que le premier épisode ou les rechutes sont favorisés par les facteurs de stress. (32)

Tôt dans la maladie, les symptômes négatifs peuvent être prononcés, apparaissant principalement comme les caractéristiques prodromiques. Dans un deuxième temps, surviennent les symptômes positifs, comme ces symptômes positifs répondent particulièrement bien au traitement, ils s'atténuent typiquement, mais chez de nombreux sujets des symptômes négatifs persistent entre les épisodes de symptômes positifs. (48)

Sous traitement, on trouve des formes résistantes de schizophrénies. Ce sont des pathologies graves dont l'amélioration est inexistante malgré l'association des traitements. Il y a permanence du délire et des troubles. (49)

Enfin, on observe dans 15% des cas un risque majeur de suicide. (17)

(ANNEXE 7) (50)

❖ Psychoses délirantes chroniques :

L'évolution est continue. (51)

- les psychoses paranoïaques : Elles sont insidieuses et progressives. On peut observer une extension du délire ou alors son enkystement et son confinement, à une zone très limitée. (37)
- PHC : elles ont souvent une évolution déficitaire, surtout de type schizophrénique, il y a une chronicisation des processus mentaux. (41)

- Paraphrénie : Il existe différentes formes d'évolution des psychoses paraphréniques :
- Evolution vers une forme dite systématique,
 - Evolution vers une forme de délire fantastique,
 - Evolution vers une forme expansive dans laquelle la psychose évolue par poussées. ⁽⁵²⁾

VII. Etiopathogénie :

Les troubles psychotiques font partie des pathologies les plus coûteuses et les plus mystérieuses des maladies mentales. ⁽⁵³⁾

Ce n'est que depuis la dernière décennie, que les progrès méthodologiques permettent d'espérer identifier les causes des troubles psychotiques. ⁽⁵³⁾

Les troubles psychotiques n'ont pas toujours une seule cause. Souvent c'est une combinaison de plusieurs facteurs qui entraîne l'apparition des signes et des symptômes. Voici quelques-uns de ces facteurs : ⁽²⁰⁾

❖ Facteurs biologiques :

Les pathologies de type psychose auraient une origine biologique, il s'agit d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs. ⁽⁵⁴⁾ Les neurotransmetteurs permettent aux cellules du cerveau de communiquer entre elles. Ils servent entre autres à contrôler les émotions, les mouvements, les pensées, etc... ⁽⁵⁵⁾

De la naissance, à l'entrée dans l'âge adulte, pendant le développement du cerveau, les interconnexions entre les neurones se feront de formes différenciées suivant le degré d'impact du syndrome. L'origine de cette anomalie biologique reste encore au stade de suppositions. ⁽⁵⁴⁾

❖ Facteurs génétiques :

Ces facteurs génétiques confèrent une vulnérabilité, un terrain propice à développer une maladie mentale. Le risque de développer la maladie lorsqu'on est un

apparenté au premier degré (parent, fratrie, enfant) du sujet malade est multiplié par 10 et avoisine donc les 10%. (56)

❖ **Facteurs environnementaux :**

-Les études épidémiologiques ont mis en évidence que la fréquence des troubles psychotiques varie de manière substantielle sous l'influence de facteurs environnementaux, en particulier chez les enfants et les adolescents. (53)

- Les enfants qui grandissent dans les grandes villes ont un risque deux fois plus élevé de développer une schizophrénie que les enfants élevés en milieu rural. Il est établi que 25% des cas de schizophrénie sont expliqués par l'urbanisme. (53)

-Le milieu familial peut jouer un rôle dans le développement de la maladie. (44)
Plusieurs recherches ont également établi un lien entre traumatisme durant l'enfance et la survenue ultérieure de troubles psychotiques. (53)

-De nombreuses études ont clairement démontré que l'usage de cannabis, et tout particulièrement à fortes doses chez l'adolescent augmente le risque de survenue de troubles psychotiques. (53)

❖ **Facteurs prédictifs obstétricaux :**

- Un excès de naissances en hiver et début du printemps,

- Un excès de complications obstétricales avec souffrance cérébrale de la néonatalité,

- Un faible poids de naissance (<2500g). (44)

❖ **Facteurs de stress :**

La conceptualisation du modèle « vulnérabilité-stress » (ANNEXE 8) (21), qui suppose que l'émergence de la maladie peut résulter de l'action de facteurs de stress (traumatismes, abus de substances, migration, vie en milieu urbain) sur un terrain rendu préalablement vulnérable par divers facteurs (génétiques, infections intra-utérines, complications périnatales), a permis d'y voir un peu plus clair. (57)

Une réaction de stress intervient lorsque des contraintes imposées à l'individu nécessitent des réponses adaptatives. L'organisme réagit aux « stressseurs » de natures diverses :

- Stressseurs endogènes : de nature chimique, physiologique.
- Stressseurs exogènes : conflit familial, mariage, deuil, déménagement, chômage.⁽⁴⁴⁾

❖ **Autres facteurs :**

Depuis quelques années, une littérature abondante commence à démontrer la présence d'anomalies immuno-inflammatoires dans les maladies mentales les plus sévères. L'ensemble des données suggère fortement que des dysfonctionnements de la réponse immunitaire et inflammatoire pourraient accompagner le développement et/ou être à l'origine des troubles psychotiques et des pathologies immunologiques qui leur sont souvent associées⁽⁵⁸⁾(problèmes cardiaques, maladies infectieuses, diabète, cancers, troubles et maladies respiratoires)⁽⁵⁹⁾

A cet égard, de nombreux arguments convergent en faveur de l'implication d'infectons virales dans le déclenchement de certaines formes de ces psychoses.⁽⁵⁸⁾

(ANNEXE 9)⁽²¹⁾

VIII. Moyens et stratégies thérapeutique :

Les troubles psychotiques sont des maladies qui se soignent. Il existe des traitements reconnus qui permettent aux personnes atteintes de reprendre le contrôle sur leur vie et leurs activités quotidiennes.⁽²⁰⁾

Selon des études récentes, plus un trouble psychotique est détecté et traité tôt après l'apparition des symptômes, plus les chances de se rétablir rapidement sont élevées.⁽²⁰⁾

Des études ont également mis en évidence que la majorité des déficits qui déterminent l'évolution à long terme s'installent dans la phase initiale de la maladie et que plus longue est la durée de psychose non traitée (PNT), moins bon est le pronostic.⁽⁶⁰⁾

Dans la majorité des cas, les troubles psychotiques se soignent efficacement par la combinaison d'un ou de plusieurs traitements et d'activités de réadaptation : (20)

- ✓ Prise de médicament.
- ✓ Psychothérapie.
- ✓ Participation à des thérapies de groupe.

On a souvent recours à l'hospitalisation sous la contrainte devant la conviction délirante du patient qui ne peut être consentant aux soins. L'hospitalisation permet aussi au début de la maladie, d'établir un contact et une alliance thérapeutique très utile au travail psychothérapeutique futur avec le patient. Elle doit aussi être un temps d'échange avec la famille. (44)

Lorsqu'une personne vit un épisode psychotique, les membres de son entourage ont besoin d'aide pour comprendre le trouble psychotique et mieux communiquer avec cette personne. Ils peuvent participer à des interventions de soutien. Les membres de l'entourage représentent une source de soutien indispensable durant toute la durée du traitement. (20)

VIII.1. Méthodes biologiques :

❖ Chimiothérapie :

La chimiothérapie repose sur les traitements neuroleptiques et anti psychotiques. (44)(dont nous allons parler ci-dessous)

VIII.2. Les psychothérapies :

La psychothérapie est une technique de soin reposant sur l'écoute du patient. Son indication vise un désordre psychique ou physique ; elle implique de la part du patient une demande de soin et de changement. Un objectif thérapeutique doit être défini.

❖ **Les psychothérapies individuelles :**

➤ **Psychothérapie de soutien :**

La psychothérapie de soutien est considérée comme une psychothérapie de premier niveau, une base commune ou un socle sur lequel se construisent d'autres psychothérapies. Elle est la psychothérapie la plus utilisée et la moins théorisée mais elle répond à un cadre précis et des techniques définies.

✓ **Objectifs :**

- Obtenir la plus grande amélioration symptomatique possible
- Rétablir l'équilibre psychologique du patient et les stratégies d'ajustement du patient face à une situation de stress
- Rétablir l'estime de soi et le sentiment d'efficacité personnelle.

✓ **Indications :**

Toutes les pathologies médicales psychiatriques et non psychiatriques.

➤ **Thérapies cognitivo-comportementales (TCC) :**

Elles appartiennent aux thérapies brèves.

✓ **Objectifs :**

Les TCC sont des psychothérapies verbales dont le but est de faire acquérir au patient des compétences psychologiques afin de l'aider à mieux faire face à ses problèmes.

✓ **Indications :**

TOC, phobies, troubles anxieux, stress post-traumatique, trouble dépressif caractérisé, prévention du suicide, TCA, troubles du sommeil, dépendance, schizophrénie.

➤ **Psychothérapies analytiques :**

Les psychothérapies analytiques et la psychanalyse reposent sur le postulat de l'inconscient, créé il y a plus d'un siècle.

✓ **Objectifs :**

Contrairement aux autres thérapies, le but n'est pas d'abolir le symptôme qui est parfois interprété comme la tentative de résolution d'un conflit intrapsychique et la transition vers la guérison.

Les buts sont la mise à jour progressive et la prise de conscience d'éléments inconscients et de ses processus psychiques. Elle tend à modifier la structure de personnalité.

✓ **Indications :**

Indiquée surtout dans les troubles non psychotiques.

❖ **Psychothérapies de groupe et collectives :**

➤ **Thérapie systémique familiale (ou de couple) :**

Le modèle systémique envisage la famille comme un système dynamique où les membres sont en perpétuelle interaction. Les symptômes d'un des sujets du système sont inclus dans cette dynamique et n'appartiennent pas qu'au patient.

✓ **Objectifs :**

Elle vise la réduction des symptômes chez le patient désigné en prenant en charge l'ensemble du système dans lequel il évolue.

✓ **Indications :**

Les troubles psychiatriques en lien avec des facteurs de risque et de maintien en rapport avec des facteurs de stress reliés aux interactions familiales.

TCA et autres addictions, schizophrénie, autisme. (32)

(ANNEXE 10) (21)

Chapitre II :

Les antipsychotiques.



I. Définition et historique de découverte :

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (Bromure, chloral, barbituriques).

Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes.

Certaines méthodes de chocs (choc insulinaire, électrochoc) ont également été utilisées mais leurs effets thérapeutiques étaient également non spécifiques.

Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement mais sans réel succès thérapeutique.⁽⁶¹⁾

Dès février 1952, Laborit a utilisé la chlorpromazine (une phénothiazine) en anesthésie et dans l'hibernation artificielle sous la forme de cocktails lytiques (associant chlorpromazine, prométhazine et péthidine). Il avait remarqué que ce médicament (utilisé seul ou en association) produisait un effet psychique de désintéressement et il en avait conclu qu'il pourrait être appelé à des applications psychiatriques.^{(61),(62)}

Peu après, dans une série de six articles publiés de mai à juillet 1952, 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 ou en phase processuelle aiguë, en insistant sur la valeur de ce nouveau traitement chez les malades mentaux.^{(61),(62)}

En 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs effets secondaires décrits.⁽⁶¹⁾

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 Etats-Unis et au Canada datent de 1953.⁽⁶¹⁾

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 dans les psychoses, ainsi que des effets secondaires neurologiques similaires. (61)

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. (61)

La clozapine a connu un essor important, fin des années 1960, mais a été rapidement stoppé par la survenue de cas mortels d'agranulocytose. (63)

Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésies tardives ont été signalés par Henri 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 dès 1961. (61)

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie des cinq critères psychophysiologiques de la définition du terme de neuroleptique selon Delay et Deniker 1957 : (61)

1-Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale :

- Neutralité émotionnelle.
- Hypokinésie.
- Action sédative.
- Action « angolytique » (action sur l'angoisse psychotique de morcellement).

2-Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation :

- Action thymoleptique antimaniaque.
- Action agressolytique.

3-Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques :

- Anti hallucinatoire.
- Anti délirante.
- Action désinhibitrice (anti autistique de Bobon).

4-Production de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs.

5-Effets sous corticaux dominants. (64)

Pendant très longtemps, il a été considéré qu'il était impossible de dissocier les effets antipsychotiques des effets indésirables. Dans les années 1990, cette hypothèse est devenue caduque, et une nouvelle génération d'antipsychotiques a été mise à disposition des psychiatres : les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ; ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique. ^{(61), (28)}

II. Les antipsychotiques atypiques :

Dits non conventionnels, sont apparus suite à la réévaluation thérapeutique d'un médicament controversé quant à ses effets indésirables, la clozapine. ⁽⁶⁴⁾

Ces médicaments de nouvelle génération ont apporté deux avancées :

- Une action plus évidente sur l'ensemble des symptômes psychotiques y compris les symptômes émotionnels (le fait est que leur action cible différents systèmes : dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique, noradrénergique, glutamatergique ...)
- L'induction moins évidente d'effets extrapyramidaux. ⁽⁶³⁾

Contrairement aux neuroleptiques « classiques » ces substances ne répondent pas aux conditions 1, 4, 5 de Delay et Deniker, c'est-à-dire qu'elles créent un état d'indifférence psychomotrice moindre, présentent une faible incidence des effets indésirables neurologiques et possèdent une action sous-corticale faible (effets extrapyramidaux). ⁽²⁸⁾

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. ⁽⁶⁵⁾

II.1. Classification :

Les antipsychotiques de seconde génération forment un groupe hétérogène de composés, n'ayant pas de parenté de structure chimique entre eux. ⁽⁶⁵⁾

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. ⁽⁶¹⁾

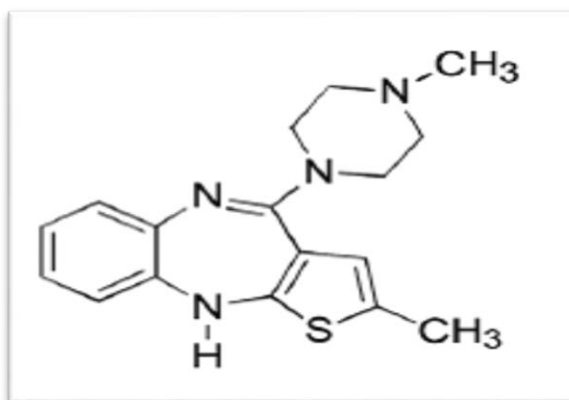


Figure 1 : Structure chimique de l'olanzapine. ⁽⁶⁶⁾

Des benzamides (amisulpride) qui auraient également des propriétés antidépressives à doses faibles. ⁽⁶⁷⁾

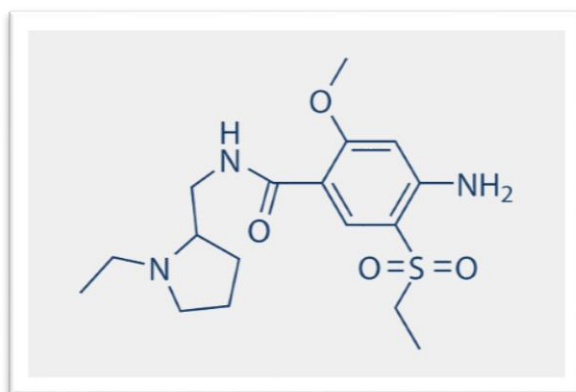


Figure 2 : Structure chimique de l'amisulpride. ⁽⁶⁸⁾

Des benzisoxazoles (rispéridone), apparentés aux butyrophénones, possédant des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative. ⁽⁶¹⁾

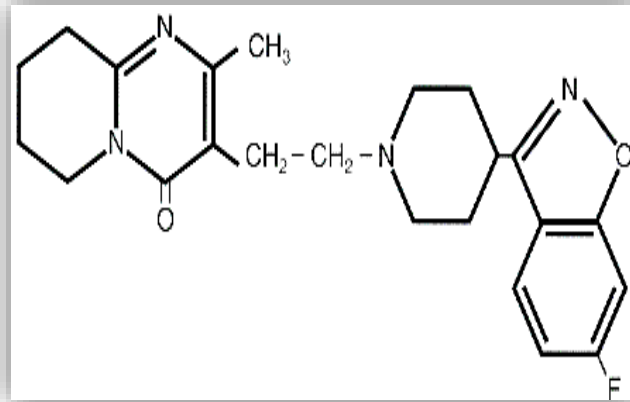


Figure 3 : Structure chimique de la rispéridone. ⁽⁶⁶⁾

Certaines quinolinones (l'aripiprazole), imidazolidinones (sertindole) et une benzothiazolypipérazine (la ziprasidone) qui n'est apparentée à aucune structure chimique antipsychotique connue. ⁽⁶¹⁾

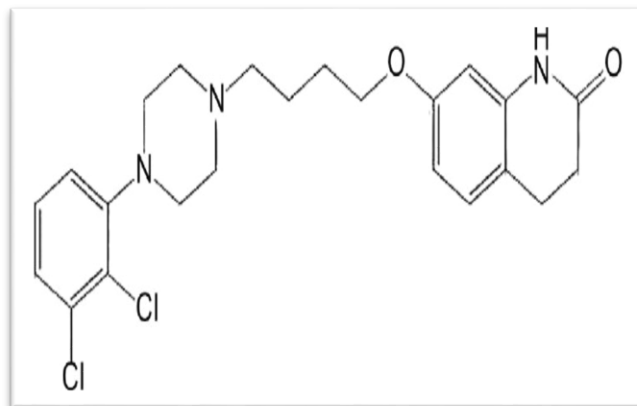


Figure 4 : Structure chimique de l'aripiprazole. ⁽⁶⁸⁾

II.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.⁽⁶⁵⁾

La clozapine est principalement métabolisée par le CYP1A2, avec des contributions supplémentaires par le CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.⁽⁶⁹⁾

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4.⁽⁷⁰⁾

L'olanzapine est principalement métabolisée par glucuronidation directe par le CYP1A2 et dans une moindre mesure par le CYP2D6 et le CYP3A4.⁽⁷¹⁾

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.^{(72),(73)}

Le CYP2D6 et CYP3A4 sont responsables du métabolisme de l'aripiprazole. Ils entraînent la production d'un métabolite actif le dihydroaripiprazole.⁽⁷⁴⁾

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).⁽⁷⁵⁾

L'élimination est principalement rénale sous formes de métabolites inactifs pour les autres molécules.⁽⁷⁶⁾

II.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.⁽⁶⁵⁾

Le profil pharmacologique caractérisant les antipsychotiques atypiques se distingue 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 :

• 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 la moindre incidence des effets extrapyramidaux.

• Forte activité anticholinergique réalisant en quelque sorte un antipsychotique doté de sa propre activité correctrice au niveau nigrostrié. ⁽⁷⁷⁾

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). ^{(61),(78)}

La rispéridone est un antagoniste préférentiel pour les récepteurs 5 HT2 ainsi que pour les récepteurs D2, elle 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. ^{(61),(79)}

L'olanzapine a une action antagoniste efficace sur les récepteurs D1, D4 associée à d'autres actions dont celle sur les récepteurs D2, récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2C, muscariniques, adrénergiques α 1, histaminiques H1. ⁽⁷⁹⁾

Le sertindole a une sélectivité importante pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique, une affinité notable pour les récepteurs 5HT2A et α adrénergique. ⁽⁶¹⁾

La ziprasidone a une bonne affinité pour les récepteurs 5HT1A, 1D, 2C, son affinité pour les récepteurs α adrénergique et histaminiques étant faible. ^{(61),(78)}

La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, comparée à celle pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A. ⁽⁷⁸⁾

L'aripiprazole exerce des effets agonistes partiels sur les récepteurs D2, les effets antagonistes 5HT2A lèvent l'inhibition dopaminergique, c'est aussi un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. ⁽⁷⁹⁾

L'amisulpride est un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3, qui 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. ⁽⁷⁷⁾

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. ⁽⁶¹⁾

II.4. Indications :

- Schizophrénie (Aripiprazole, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone, ziprasidone).
- Prévention des rechutes dans la schizophrénie.
- Agitation aiguë au cours d'une schizophrénie (Ziprasidone).
- Manie aiguë (Monothérapie et traitement d'appoint du lithium et du valproate) :
Aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone.
- Prévention de la rechute dans le trouble bipolaire (Ziprasidone, quétiapine).

- Agitation aiguë dans le trouble bipolaire (Quétiapine).
- Dépression du trouble bipolaire (En association avec la fluoxétine).
- Dysthymie (Amisulpride).
- Dépression unipolaire ne répondant pas aux antidépresseurs (Olanzapine).
- Irritabilité associée à l'autisme (Aripiprazole, rispéridone).
- Troubles comportementaux chez l'enfant et l'adolescent. ^{(80), (81)}

II.5. Contre-indications :

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

Tableau III : Contre-indications des antipsychotiques atypiques. ⁽²⁸⁾

Terrain	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
DCI												
Amisulpride		×	×	×		×			×			×
Rispéridone		×	×									
Clozapine	×	×			×	×	×	×		×	×	
Olanzapine		×						×				
Aripiprazole		×	×		×							

II.6. Effets indésirables :

II.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. ⁽⁷⁷⁾

II.6.2. Prise de poids :

Est plus ou moins fréquente selon les molécules, elle est particulièrement observée avec la clozapine, l'olanzapine, l'amisulpride.

Pour l'olanzapine cette prise de poids est concentrée sur les six à huit premières semaines de traitement, et le plateau est atteint en fin de première année. ⁽⁵¹⁾

Cette prise de poids reste, cependant, réversible à l'arrêt du traitement. ⁽⁷⁷⁾

II.6.3. Hypotension orthostatique :

S'observe avec la clozapine. ⁽⁶³⁾

II.6.4. Dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose :

L'élévation du nombre de cas de diabète de type II chez les patients traités par les antipsychotiques demeure significative. Avec l'aripiprazole, des cas graves d'acidocétose ont été observés au bout de 45 jours de traitement. La quétiapine entraîne chez l'enfant une modification importante du métabolisme des lipides.

L'origine de cet effet métabolique est liée au blocage des récepteurs histaminergiques H1, qui se traduit au niveau hypothalamique par l'activation

(phosphorylation) de l'AMP protéine-kinase (AMPK) qui organise la résistance à l'insuline et pérennise le déséquilibre de la balance énergétique cellulaire. D'autres facteurs (blocage de 5HT2C, transporteur de glucose, etc.) y contribuent vraisemblablement. ⁽⁸²⁾

II.6.5. élévation de la prolactinémie :

La rispéridone est connue pour être l'antipsychotique atypique qui expose le plus à une élévation de la prolactinémie (probablement pour des raisons cinétiques expliquant qu'elle « imprègne » plus les voies tubéro-infundibulaires).

Cette élévation reste modérée pour la clozapine et l'olanzapine mais expose toutefois à un 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. Cependant, les conséquences cliniques à long terme de cette élévation de la prolactine demeurent inconnues. ^{(83), (12)}

II.7. Correction des effets indésirables :

II.7.1. Troubles du rythme :

Surveillance électrocardiographique. ⁽⁸³⁾

II.7.2. Aménorrhée-galactorrhée :

Diminution de posologie ou changement de classe. ⁽¹²⁾

II.7.3. Prise de poids :

Instauration de mesures hygiéno-diététiques. ⁽⁸³⁾

II.7.4. Hypotension orthostatique :

Métaraminol, noradrénaline. ⁽⁸⁴⁾

II.7.5. Crises convulsives :

Associer un traitement anticonvulsivant. ⁽⁸³⁾

II.8. Principales interactions médicamenteuses:

Tableau IV : Principales interactions pharmacologiques des antipsychotiques atypiques. ⁽⁸⁵⁾

Traitement	Mécanismes	Résultat clinique
Agents anticholinergiques	Actions additives	Augmentation des effets indésirables anticholinergiques
Antidépresseurs	Inhibition mutuelle du métabolisme : Les antidépresseurs augmentent le taux des antipsychotiques dans le sang et vice versa	Augmente les effets indésirables, spécialement anticholinergiques et orthostatiques et augmentation possible des syndromes extrapyramidaux
Lithium	Augmentation du taux de lithium dans les tissus = augmentation du taux des antipsychotiques	Augmentation de la neurotoxicité = confusion et désorientation et peut augmenter les syndromes extrapyramidaux
Antiacides et cimétidine	Diminue l'absorption des antipsychotiques	Diminue l'effet des antipsychotiques = réponse retardée.
Carbamazépine	La carbamazépine augmente le métabolisme enzymatique des antipsychotiques	Diminue le taux des antipsychotiques et les symptômes positifs peuvent augmenter de deux à quatre semaines après l'introduction de la carbamazépine
	Augmentation du risque d'agranulocytose	Usage concomitant (l'association de clozapine est contre-indiquée, car les deux agents peuvent causer une agranulocytose)

Autres interactions :

❖ **Cannabis et antipsychotiques atypiques :**

La marijuana peut décroître l'efficacité des antipsychotiques atypiques et accroître les risques de rechute. Prise en même temps que certains antipsychotiques, la marijuana peut causer une hypotension (faible tension artérielle) marquée et une désorientation accrue. Les effets de cette drogue peuvent s'ajouter à ceux d'anticholinergiques et d'autres médicaments ayant des effets secondaires anticholinergiques, entraînant des symptômes comme un assèchement accru de la bouche, la rétention des urines, la constipation, etc.

❖ **Tabac et antipsychotiques atypiques :**

Comme l'usage du tabac réduit de 20% la concentration dans le sang de certains antipsychotiques, les fumeurs doivent prendre des doses plus élevées de ces médicaments. Si une personne fume moins ou cesse de fumer pendant qu'elle prend un antipsychotique, la concentration du médicament dans son sang augmentera. Par conséquent, les effets secondaires seront plus nombreux et les risques de toxicité, plus grands. Dans ce cas, il faut généralement réduire la dose et surveiller le patient de près.⁽⁸⁶⁾

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

II.9.1. Amisulpride :

- A utiliser avec prudence dans le sevrage alcoolique ou chez les patients épileptiques à cause de l'abaissement possible du seuil épileptogène.
- En cas d'apparition de signes du syndrome malin des neuroleptiques, le traitement doit être immédiatement interrompu.
- 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, tétracoside).
- A fortes doses, utiliser le produit avec précaution, voire s'abstenir, en cas de maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy. ⁽⁸⁷⁾

II.9.2. Aripiprazole :

- Utiliser avec prudence chez les patients soumis à des facteurs favorisants 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. ⁽⁸⁸⁾

II.9.3. Clozapine :

- Hypersensibilité au principe actif ou à la classe thérapeutique.
- Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale, insuffisance hépatique, démence, maladie de parkinson, antécédents de syndrome malin des neuroleptiques.
- Il existe un risque de myocardite fatale, surtout durant le premier mois du traitement ; devant une suspicion de myocardite interrompre le traitement.
- Une agranulocytose mortelle peut survenir au cours du traitement, d'où l'obligation de réaliser une numération des globules blancs avant l'initiation du traitement, pendant et quatre semaines après l'arrêt du traitement. Chaque semaine pendant six mois, puis de façon bimensuelle pendant six autres mois, puis une fois par mois si la numération sanguine se normalise.
- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertrophie prostatique.
- Ne pas utiliser chez les patients atteints de syndromes myéloprolifératifs. ⁽⁸⁹⁾

II.9.4. Olanzapine :

- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (si la clairance rénale est ≤ 50 ml/min il y a nécessité de diminuer la dose.), patients cirrhotiques.
- Utiliser avec précaution lors d'un traitement concomitant aux corticostéroïdes (augmentation du risque de tendinites ou de rupture de tendons).
- Il est préférable de ne pas l'utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes.
- Faire attention lors de l'utilisation chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation (cardiaque, rénale ...). ⁽⁹⁰⁾

II.9.5. Risperidone :

- Utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pathologies cardiaques, épilepsie.
- Il est préférable de ne pas l'utiliser chez les patient(e)s souffrant de cancers du sein ou toute autre tumeur prolactino-dépendante.
- Faire attention lors de l'utilisation chez des patients manifestant des envies suicidaires.
- Utiliser avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition. ⁽⁹¹⁾

Chapitre III :

Hyperprolactinémie.



I. Rappels physiologiques et définition :

La prolactine est une hormone polypeptidique, synthétisée par l'antéhypophyse, elle est constituée de 199 acides aminés, sa structure tridimensionnelle composée de quatre hélices α antiparallèles est similaire à celle de la GH. ^{(92), (93), (94)}

Il est important de savoir qu'il existe trois formes circulantes de prolactine : le monomère de 23 kDa, forme principale, bioactive, qui doit représenter à l'état normal plus de 70% de l'ensemble des molécules, un homo-dimère de 50 kDa environ appelé big-prolactine de bioactivité douteuse, et enfin un hétéro-dimère constitué d'une molécule de prolactine associée à un auto-anticorps le plus souvent de type IgG, nommé big-big ou macroprolactine de plus de 150 kDa et qui doit représenter moins de 10% des molécules à l'état normal. ⁽⁹⁵⁾

Si plusieurs études ont montré une activité de big-big dans des modèles in-vitro, elle est probablement sans effet in-vivo, en raison de sa non-biodisponibilité pour les récepteurs et de son incapacité à traverser l'endothélium vasculaire. ⁽⁹⁶⁾

Ces différentes formes doivent être connues pour interpréter pertinemment les résultats des dosages car les formes big et big-big ne sont pas à l'origine de symptômes d'hyperprolactinémie et ne sont pas sécrétées par les tumeurs à prolactine. ⁽⁹⁶⁾

Contrairement à celle des autres hormones hypophysaires, la libération de la prolactine est principalement régie par une hormone inhibitrice : PIH, bien qu'il existe encore un débat concernant cette hormone, la plupart des chercheurs s'accordent à dire qu'il s'agit d'un neurotransmetteur : la dopamine, qui est sécrétée depuis les neurones hypothalamiques dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. ⁽⁹⁷⁾

Toute augmentation de sécrétion de la dopamine, induit une diminution de sécrétion de prolactine. ⁽⁹³⁾

D'autre part la prolactine exerce un effet inhibiteur sur sa propre sécrétion par l'hypophyse (boucle de rétrocontrôle rapide) mais aussi sur la sécrétion de la GnRH par l'hypothalamus, ce qui explique les troubles observés lors de l'élévation de sa concentration. ^{(94), (98)}

La TRH a été, pendant longtemps, considérée comme l'hormone responsable de la libération de la prolactine, cependant le peptide vasoactif intestinal (VIP) semble avoir

un rôle dans la stimulation de la sécrétion de prolactine pendant l'allaitement; la sérotonine et l'ocytocine, seraient elles aussi impliquées. ⁽⁹⁷⁾

Plus de 300 actions différentes de la prolactine ont été rapportées chez un grand nombre d'espèces de vertébrés (équilibre hydro-électrolytique, croissance et développement, immuno-modulation, cerveau et comportement etc...). Cependant chez l'espèce humaine ses différents rôles sont encore mal connus. ^{(94),(99)}

La prolactine agit directement sur ses tissus cibles en se fixant sur son récepteur (de la superfamille des cytokines) qui est exprimé sur les cellules de nombreux tissus (seins, hypophyse, prostate...). ⁽⁹⁴⁾

Chez les femmes, elle induit et maintient la lactation. ⁽¹⁰⁰⁾

Chez les hommes : des récepteurs à prolactine ont été recensés au niveau des testicules, de la prostate et des vésicules séminales, ainsi que sur les spermatozoïdes. Cela permet d'envisager son rôle dans la stéroïdogénèse et dans la spermatogénèse. ⁽⁹²⁾

La sécrétion de prolactine se fait de manière pulsatile et connaît des variations nyctémérales, avec des valeurs minimales en milieu de matinée et des pics vers 5 h du matin. ⁽¹⁰¹⁾

Les valeurs normales du taux de prolactine chez les adultes sont de 5-27 ng/ml pour les femmes et de 10-20 ng/ml pour les hommes. ⁽¹⁰¹⁾

Ces valeurs sont influencées par de nombreux facteurs physiologiques : le sommeil, le stress, l'anxiété, l'exercice physique, les menstruations, et toute prise alimentaire. ⁽¹⁰¹⁾

L'hyperprolactinémie est le plus répandu des troubles endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Bien que le syndrome clinique résultant de l'hyperprolactinémie ait été reconnu chez les femmes depuis très longtemps, le trouble biochimique est quant à lui, relativement récent, du fait que la prolactine en tant qu'hormone humaine n'a été purifiée et différenciée de la GH qu'en 1971. ⁽¹⁰¹⁾

L'hyperprolactinémie pathologique est définie par une élévation constante du taux de prolactine sérique, en l'absence de facteurs physiologiques induisant une hypersécrétion de prolactine. ⁽⁹⁷⁾

Le diagnostic est posé lorsque deux dosages effectués à deux moments différents révèlent des taux élevés de prolactine sérique. ⁽¹⁰¹⁾

Sur le plan clinique on observe une aménorrhée, oligoménorrhée, galactorrhée, sécheresse vaginale, infertilité, maux de tête, troubles de la vision, les patients peuvent aussi présenter des symptômes d'ostéopénie. La fréquence de galactorrhée chez les femmes ayant des hyperprolactinémies varie de 30 à 83 %. ^{(102), (103)}

La suppression de l'axe ovaro-hypothalamo-hypophysaire par la prolactine induit une diminution de libération de GnRH, qui, secondairement perturbe le mécanisme de l'ovulation par différents mécanismes :

- 1- La réduction du nombre de cellules de la granulosa.
- 2- La diminution de la liaison et de l'action du FSH.
- 3- Inhibition de la production du 17- β œstradiol.
- 4- Une lutéinisation inadéquate et une diminution de sécrétion de progestérone. ⁽¹⁰¹⁾

Chez les hommes on observe une diminution de production de testostérone secondaire à l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines, ce qui conduit à une réduction de la pilosité faciale et corporelle, un dysfonctionnement érectile, une diminution de la libido, une réduction de la taille des testicules et une infertilité. Une gynécomastie peut aussi être retrouvée. ⁽¹⁰³⁾

En dehors des facteurs physiologiques il existe un grand nombre de causes de l'hyperprolactinémie :

- Troubles hypothalamiques :
 - ✓ Kyste arachnoïdien.
 - ✓ Craniopharyngiome.
 - ✓ Gliome.
 - ✓ Cysticercose.
 - ✓ Kyste dermoïde et épidermoïde.
 - ✓ Neurotuberculose.
 - ✓ Tumeur pinéale.
 - ✓ Hypertension intracrânienne.
 - ✓ Sarcoïdose.

- Troubles hypophysaires :
 - ✓ Adénome hypophysaire (micro/macroadénome).
 - ✓ Acromégalie.
 - ✓ Maladie d'Addison.
 - ✓ Craniopharyngiome.
 - ✓ Hypothyroïdie.
 - ✓ Syndrome de Cushing.
 - ✓ Histiocytose.
 - ✓ Métastases (cancer du poumon, du sein).
 - ✓ Syndrome de Nelson.
 - ✓ Traumatisme de la tige pituitaire.
 - ✓ Sarcoïdose, tuberculose.
 - ✓ Administration de TRH.
- Troubles métaboliques :
 - ✓ Hypernéphrome, cancer pulmonaire.
 - ✓ Cirrhose hépatique.
 - ✓ Insuffisance rénale.
- Médicaments :
 - ✓ Antagonistes dopaminergiques : Phénothiazines, butyrophénones, métoclopramide.
 - ✓ Inhibiteur de la synthèse dopaminergique : Méthyl dopa.
 - ✓ Réserpine.
 - ✓ Opiacés.
 - ✓ Antagonistes H2 : Ranitidine, cimétidine.
 - ✓ Imipramines : Amitriptyline.
 - ✓ ISRS : Fluoxétine.
 - ✓ ICC : Vérapamil.
 - ✓ Hormones : Œstrogènes, TRH, anti-androgènes. (101), (103), (104)

II. Hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques :

Alors que les antipsychotiques classiques ont une activité antagoniste complète sur les récepteurs D2, certains antipsychotiques atypiques comme l'aripiprazole possèdent une activité agoniste antagoniste ce qui, en théorie favorise la dissociation des récepteurs, normalise la fonction dopaminergique tubéro-infundibulaire et limite le potentiel hyperprolactinémiant. Cette propriété d'agoniste partiel sur les récepteurs D2 a été mise en évidence grâce à des explorations en PET scan (au contraire de l'halopéridol pour lequel une liaison continue sur 24 heures a été montrée). (105)

L'aripiprazole est également agoniste partiel des récepteurs 5HT1A et antagoniste des récepteurs 5HT2A. Ces propriétés impliquent une baisse de la libération de la prolactine par rapport aux antipsychotiques classiques. (106)

Une autre théorie suggère que la liaison simultanée des récepteurs D2 et 5HT1A rétablit un équilibre entre les fonctions dopaminergiques et sérotoninergiques qui se rapproche de l'état physiologique, voire même pencher vers une hypoprolactinémie. (11), (107)

La rispéridone a, quant à elle, une action antagoniste dose-dépendante sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et dopaminergiques D2. Son pouvoir hyperprolactinémiant est bien supérieur aux autres antipsychotiques atypiques. Cela est vraisemblablement dû à un plus faible passage de la barrière hémato-encéphalique ce qui implique une plus grande occupation des récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse que de la zone striée. Il semble également que son métabolite principal, le 9-hydroxy-rispéridone joue un rôle important dans la survenue des hyperprolactinémies. La fréquence des effets indésirables liés à l'hyperprolactinémie est de 1 à 10% sous rispéridone. D'un point de vue cinétique, on observe une augmentation rapide des taux de prolactine dans le sang, quelques heures après la prise, ce taux pouvant rester élevé pendant une période prolongée, jusqu'à 54 semaines. (105)

Tout comme avec l'halopéridol, l'effet hyperprolactinémiant semble majoré chez la femme. (105), (107)

L'olanzapine possède, quant à elle, une affinité pour les récepteurs 5HT2 supérieure à celle des récepteurs D2, quelle que soit la dose administrée. Néanmoins,

plus cette dose est élevée, plus l'occupation des récepteurs D2 est grande. À partir d'une posologie de 30 mg par jour, l'occupation dépasse 80% et des signes cliniques d'hyperprolactinémie apparaissent. ⁽¹¹⁾

Une étude menée en 1997 par Crawford a conclu que l'élévation des taux de prolactine chez les sujets traités par l'olanzapine est diminuée d'un facteur deux à trois par rapport à celle observée avec l'halopéridol et les élévations sont également moins longues. ⁽¹⁰⁵⁾

Le profil de tolérance de l'olanzapine est donc meilleur, cela favorisant l'observance du traitement antipsychotique. ⁽¹¹⁾

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

L'absence d'effet secondaire à type d'hyperprolactinémie chez les patients traités par la clozapine serait due à une action directe du principe actif sur les neurones tubéro-infundibulaires. On observe en réalité une élévation très fugace (directement après sa prise) de la prolactinémie suivie d'un retour au taux basal très rapide. À forte dose, la clozapine inhiberait directement la libération de prolactine. ^{(11), (107)}

Enfin, l'amisulpride est un antipsychotique atypique fortement hyperprolactinémiant. Il entraîne des hyperprolactinémies comparables à celles observées avec les antipsychotiques classiques. ⁽¹⁰⁸⁾

Il semble que cet effet secondaire soit dû à un faible passage de la barrière hémato-encéphalique résultant en une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 au niveau hypophysaire par rapport au niveau central. Les hyperprolactinémies apparaissant au cours des traitements aigus persistent lorsque le traitement est prolongé. Il ne semble toutefois pas exister de relation effet-dose. ⁽¹¹⁾

II.1. Physiopathologie :

Les antipsychotiques constituent la classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperprolactinémies .Ce trouble endocrinien est alors un problème thérapeutique important dans la mesure où les pathologies psychiatriques nécessitent le plus souvent un traitement à long terme par les antipsychotiques. Les signes cliniques observés peuvent être imputés à la fois à la pathologie psychiatrique et aux anomalies de la neurotransmission. Toutefois, Haddad et Wieck ont réalisé en 2004 une mesure sur la journée de la prolactinémie chez des patients suivis en psychiatrie non traités et chez des sujets sains. Aucune différence du profil de sécrétion n'a été mise en évidence ce qui sous-tend que l'élévation du taux basal de prolactine chez les patients traités par des antipsychotiques est plus vraisemblablement imputable aux médicaments eux-mêmes qu'à la pathologie sous-jacente. ^{(11),(109)}

Les antipsychotiques agissent ainsi par blocage des récepteurs D2 de la dopamine. Ce mécanisme d'action est à l'origine de leur effet thérapeutique (par leur action sur la voie méso-cortico-limbique) mais aussi de nombreux effets secondaires (action sur la voie nigrostriée). ⁽¹¹⁰⁾

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

Les antipsychotiques, en inhibant cette fixation, induisent une levée de l'inhibition de la dopamine qui ne peut plus se fixer à ses récepteurs. Le mécanisme de l'hyperprolactinémie sous antipsychotique est alors indirect. ⁽¹¹⁾

Il semble que le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques soit lié à leur capacité à se lier et à antagoniser les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse. ⁽¹¹¹⁾

Cela n'est pas superposable à la distinction entre les neuroleptiques classiques et les antipsychotiques atypiques. On ne peut donc pas affirmer, ce qui se vérifie d'ailleurs en clinique, que tous les antipsychotiques atypiques sont moins hyperprolactinémiants que les neuroleptiques conventionnels. ⁽¹¹⁾

Plus précisément, il semble que tous les antipsychotiques provoquent une augmentation de la prolactine après administration, celle-ci étant quantitativement différente selon les molécules. (111)

Plus l'antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2, moindre est son effet hyperprolactinémiant, la liaison restant toutefois suffisante pour induire un effet thérapeutique. C'est notamment le cas de l'olanzapine et de la clozapine qui ne présentent pas d'effet prolongé sur la prolactine, l'augmentation de sa sécrétion est transitoire après la prise et revient à la normale avant la prise suivante, il n'y a pas d'effet cumulatif. (111)

Au contraire, lorsque la liaison est prolongée, le blocage des récepteurs D2 est prolongé et l'effet hyperprolactinémiant est cumulatif d'une prise à l'autre. Il convient de noter que la liaison d'un antipsychotique au récepteur D2 varie à la fois en fonction de sa demi-vie mais aussi de son affinité pour ce récepteur. (11)

Par ailleurs, la capacité des antipsychotiques atypiques à franchir la barrière hémato-encéphalique aurait une influence. Chez le rat il existe une relation entre le blocage des récepteurs D2 de l'hypophyse ou du striatum et l'effet hyperprolactinémiant de l'amisulpride, de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine. Il apparaît que les antipsychotiques franchissant le moins la barrière hémato-encéphalique, c'est-à-dire ceux pour lesquels le taux d'occupation des récepteurs hypophysaires est supérieur à celui des récepteurs centraux sont l'amisulpride et la rispéridone. Ce sont les antipsychotiques les plus hyperprolactinémiants. Plus le rapport est en faveur des récepteurs hypophysaires, plus on constate un effet hyperprolactinémiant de l'antipsychotique. (112)

Il ne faut pas non plus oublier le rôle des métabolites actifs des antipsychotiques, comme la 9-hydroxyrispéridone, dont la fixation sur les récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne un effet hyperprolactinémiant. (111)

Les mêmes hypothèses que celles concernant le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques s'appliquent à leurs métabolites dont les propriétés physico-chimiques sont différentes des molécules mères, notamment leur lipophilie, facteur influençant le passage de la barrière hémato-encéphalique. (11)

Enfin, il apparaît que l'hyperprolactinémie augmente parallèlement à la dose d'antipsychotique utilisée, du moins pour les neuroleptiques conventionnels. Pour autant, de faibles doses d'antipsychotique classique peuvent provoquer des hyperprolactinémies significatives. On peut donc classer les antipsychotiques en deux catégories selon leur potentiel hyperprolactinémiant. Le potentiel hyperprolactinémiant des neuroleptiques classiques est élevé quelle que soit la molécule. À l'inverse, le risque d'hyperprolactinémie lié aux antipsychotiques atypiques varie selon le principe actif. L'amisulpride et la rispéridone sont ainsi fortement hyperprolactinémiantes tandis que la clozapine, l'aripiprazole et l'olanzapine sont les antipsychotiques les moins hyperprolactinémiantes. ⁽¹¹⁾

II.2. Epidémiologie :

L'hyperprolactinémie sous antipsychotique est très vraisemblablement sous-estimée car insuffisamment recherchée. ⁽¹¹³⁾

Elle est pratiquement toujours symptomatique mais les signes cliniques ne sont pas toujours mis en avant par les patients. En effet, ils peuvent connaître la possibilité de troubles sexuels, de troubles du cycle menstruel ou de galactorrhée, parfois liés à leur pathologie ou à leurs traitements, et ne les évoquent pas spontanément. Il faut savoir les interroger. ⁽¹¹⁾

En conséquence, seuls les patients pour lesquels des signes cliniques patents sont évoqués font l'objet d'un dosage de la prolactinémie. ⁽¹¹⁾

Une étude anglaise chez 178 patients sous antipsychotiques montre une prévalence globale de l'hyperprolactinémie de 33% ; 17,6% chez les hommes et 47,3% chez les femmes. ⁽⁸⁾

D'autres études confirment que l'hyperprolactinémie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Il apparaît aussi que les femmes en période de préménopause sont plus sujettes à l'hyperprolactinémie qu'en postménopause. La fréquence rejoint alors celle des hommes. ⁽¹¹⁾

II.3. Conséquences cliniques :

La majorité des manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie sous antipsychotiques touche la fonction reproductrice. Elles sont à la fois liées à une action directe de la prolactine et à une action indirecte par le biais de la modulation de la sécrétion des hormones gonadotropes. ⁽¹¹⁾

L'hyperprolactinémie inhibe l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et supprime la libération pulsatile du GnRH à partir de l'hypothalamus ^{(109),(114),(115)}, ce qui provoque une inhibition de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse. Par conséquent, une hyperprolactinémie peut conduire à un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel secondaire chez les femmes et les hommes et donc à une baisse des taux d'œstrogènes ou de testostérone. Chez les enfants et les adolescents, cette situation peut donner lieu aux manifestations cliniques suivantes: retard du développement pubertaire, troubles de croissance et symptômes psycho-végétatifs. Les femmes en âge de procréer peuvent présenter une aménorrhée ou une oligoménorrhée primaire ou secondaire. ⁽¹¹⁶⁾

❖ Manifestations sexuelles :

Les signes cliniques d'ordre sexuel sont les signes d'appel observés chez les patients. Ils peuvent être de nature et d'intensité variables : ⁽¹¹⁾

- ✓ Chez la femme, on observe principalement des troubles du cycle menstruel (aménorrhée), une galactorrhée, une baisse de la libido.
- ✓ Chez l'homme, on observe essentiellement des troubles sexuels (baisse de la libido, impuissance, gynécomastie). ⁽¹¹⁷⁾

❖ Anomalies osseuses :

Des études ont montré une diminution de la densité osseuse et un risque accru de fracture chez les adultes présentant une hyperprolactinémie et un hypogonadisme. ^{(116),(63)}

Lorsque l'hyperprolactinémie est prolongée, elle induit une baisse de la masse osseuse. En effet, la baisse des concentrations d'œstrogènes (induite par l'hyperprolactinémie) est à l'origine d'une augmentation de l'activité ostéoclastique et

d'une inhibition de l'activité ostéoblastique. Il s'en suit une déminéralisation osseuse. ^{(11),(118)}

❖ **Les autres conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie :**

Pour des raisons encore inconnues, la prolactine augmente la production des androgènes surréniaux androstènedione et déhydroépiandrostérone (DHEA) dans les glandes surrénales, ce qui peut être à l'origine d'hirsutisme et d'acné chez la femme. ^{(116),(109)}

Il existe une corrélation positive entre la concentration de prolactine et le risque de développement d'un cancer du sein. ⁽¹¹⁾

II.4. Diagnostic différentiel :

Devant des signes évoquant une hyperprolactinémie, un dosage de la prolactine doit être réalisé. Même si le patient est traité par un antipsychotique, il est important d'éliminer toute autre étiologie. ⁽¹¹⁾

❖ **Causes physiologiques :**

- ✓ La concentration de la prolactine s'élève physiologiquement pendant la grossesse de façon à préparer la glande mammaire à la lactation. ⁽¹¹⁹⁾
- ✓ L'alimentation riche en protéines, l'exercice physique . . . sont aussi responsables d'une hausse de la prolactine. ⁽¹¹⁾
- ✓ La sécrétion de prolactine présente des variations journalières physiologiques. Un pic de sécrétion étant observé au cours du sommeil profond. ⁽¹²⁰⁾
- ✓ Le stress augmenterait également la sécrétion de prolactine. ⁽¹²⁰⁾
- ✓ En dehors de la grossesse où la concentration peut atteindre 200 à 500 ng/ml, les hyperprolactinémies physiologiques sont habituellement modérées (< 100 ng/ml). ⁽¹¹⁾

❖ **Causes pathologiques :**

Une hyperprolactinémie peut s'observer en cas de:

- ✓ Hypothyroïdie ;
- ✓ Hyperandrogénie (augmentation des hormones mâles) ;

- ✓ Insuffisance rénale chronique ;
- ✓ Anorexie mentale ;
- ✓ Stress psychologiques répétés ;
- ✓ **Tumeurs hypophysaires bénignes** (adénomes hypophysaires ou prolactinomes) ⁽¹²⁰⁾ : la découverte d'une hyperprolactinémie fait chercher (et parfois trouver) un adénome hypophysaire (qu'il s'agisse d'un adénome à prolactine ou qu'il s'agisse d'un adénome d'une autre nature, responsable d'une hyperprolactinémie dite de déconnexion). ⁽¹²¹⁾
- ❖ **Causes iatrogènes :**
 - ✓ Œstroprogestatifs : les femmes sous contraception hormonale présentent généralement une augmentation modérée du taux circulant de prolactine, ce qui explique l'augmentation de la taille des seins observée sous pilule. ⁽¹²⁰⁾
 - ✓ Drogues neuroleptiques administrées dans les psychoses (telles que la schizophrénie) et les syndromes maniaques, qui diminuent l'action et la synthèse de la dopamine. ⁽¹²⁰⁾
 - ✓ Antidépresseurs (tricycliques et IMAO). ⁽¹²¹⁾
 - ✓ Certains antiémétiques, comme le Primpéran[®], par le même biais que les neuroleptiques. ⁽¹²⁰⁾
 - ✓ Les opiacés (dérivés de la morphine). ⁽¹²⁰⁾
 - ✓ Morphiniques, Vérapamil, Méthyldopa. ⁽¹²¹⁾

III. Partie pratique :

MATERIELS ET METHODES

I. Objectifs :

I.1. Objectif principal :

Comparer la fréquence d'apparition d'une hyperprolactinémie selon le sexe, chez des patients suivis pour troubles psychotiques au service de psychiatrie du CHU Tlemcen ; et sous traitement antipsychotique de deuxième génération.

I.2. Objectifs secondaires :

- 1) Classer les antipsychotiques atypiques selon leur pouvoir hyperprolactinémiant.
- 2) Rechercher la corrélation entre l'hyperprolactinémie et les symptômes associés.

II. Méthode :

II.1. Design de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective à visée comparative, évaluant l'apparition d'une hyperprolactinémie selon le sexe, chez des patients psychotiques traités par des antipsychotiques de seconde génération, suivis au CHU Tlemcen du mois d'octobre 2015 jusqu'au mois d'avril 2016.

II.2. Population :

Trente patients (tous venant) suivis au niveau du service de psychiatrie pour troubles psychotiques et traités par antipsychotiques atypiques en monothérapie.

Les critères d'inclusion :

- Patients atteints de psychose confirmée par diagnostic clinique (schizophrénie, trouble bipolaire ou autres).
- Traités par les antipsychotiques pour la première fois ou après un arrêt d'au moins deux mois.

- Résidant dans la wilaya de Tlemcen.
- Âgés entre 17 et 65 ans.
- Sexe confondu.

Les critères de non inclusion :

- Patients traités par une association d'antipsychotiques atypiques.
- Ayant un traitement antidépresseur.
- Souffrant d'insuffisance rénale chronique.
- Souffrant d'hypothyroïdie avec TSH élevée.
- En cours de grossesse / allaitement.

Les critères d'exclusion : ont été exclus de l'étude les patients qui au cours de l'étude :

- Ont pris des :
 - ✓ Antiémétiques.
 - ✓ Antispasmodiques.
 - ✓ Antidépresseurs.
 - ✓ Antihypertenseurs centraux.
 - ✓ Contraceptions hormonales.
- Survenue de grossesse au cours de l'étude.

III. Outils d'évaluation :

III.1. Outil d'évaluation principal : Biologique :

- ❖ Méthode utilisée : ARCHITECT Prolactin.
- ❖ Principes biologiques de la méthode : ARCHITECT Prolactin est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de

la prolactine dans le sérum et le plasma humains, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

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

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

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

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

On parle d'hyperprolactinémie pour des valeurs :

- Supérieures à 26.53 ng/ml pour les femmes.
- Et > 19.40 ng/ml chez les hommes.

III.2. Outil d'évaluation secondaire : Clinique :

- ❖ Apparition de symptômes liés à l'hyperprolactinémie :
 - ✓ Troubles du cycle menstruel
 - ✓ Galactorrhée
 - ✓ Hirsutisme
 - ✓ Diminution de la libido
 - ✓ Dysfonctionnement érectile
 - ✓ Gynécomastie...

IV. Collecte et exploitation :

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

Les logiciels Excel 2013 et SPSS 20, ont été utilisés pour la saisie, la correction et l'analyse des données.

IV.1. Questionnaire de l'étude :

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

- Des informations d'ordre sociodémographique :

-Nom / prénoms ;

-Âge ;

- État civil ;

-Nombre d'enfants ;

- Activité professionnelle ;

- Niveau d'instruction ;

-Modalité d'hébergement ;

- Des informations d'ordre clinique :

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

-Grossesse/allaitement ;

-Date des dernières règles ;

-Habitudes toxiques ;

-Antécédents personnels (Rechercher une éventuelle insuffisance rénale chronique et une hypothyroïdie avec TSH élevée)

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

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

(ANNEXE 11)

V. Déroulement de l'étude :

L'étude a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, d'une capacité de 45 lits, il est constitué d'une unité d'hospitalisation (30 lits pour les hommes et 15 lits pour les femmes) ; une unité de consultation avec quatre bureaux, recevant une moyenne de quatre vingts patients par jour et une petite unité d'urgences psychiatriques avec un bureau et une salle de soins.

Les patients inclus dans l'étude ont été recrutés au niveau de l'unité de consultation du service de psychiatrie du CHU Tlemcen entre octobre 2015 et janvier 2016.

Tous les patients ont bénéficié d'une information précise concernant l'étude, ses buts, la garantie de leur anonymat, ainsi que la possibilité d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

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

- Conditions de prélèvement :
 - ✓ Réaliser un prélèvement de sang veineux au pli du coude après mise en place d'un garrot.
 - ✓ Effectuer de préférence le matin.
 - ✓ Mettre le patient au repos pendant au moins 20 minutes et procéder au prélèvement en position allongée.
 - ✓ Eviter le stress, l'exercice physique ou une prise alimentaire quelconque avant le prélèvement.

- ✓ Le prélèvement se fait sur tube EDTA.
- ✓ Les tubes sont ensuite acheminés au laboratoire de médecine nucléaire du CHU Tlemcen pour y doser la TSH et la Prolactine.

Ceci concernant le premier prélèvement réalisé au début du traitement par antipsychotiques atypiques.

Par la suite, un suivi de ces patients a été observé jusqu'au troisième mois du traitement où un deuxième prélèvement sanguin a été réalisé, et un deuxième entretien a eu lieu :

- ✓ Vérifier que le traitement initial n'a pas été modifié (Spécialité, dosage et doses prescrites).
- ✓ Questionner sur la prise de médicaments durant ces trois mois.
- ✓ S'assurer par le patient ou un de ses proches sur l'observance du traitement par antipsychotiques.
- ✓ Rechercher d'éventuels symptômes d'hyperprolactinémie (Troubles du cycle menstruel, galactorrhée, troubles sexuels, acné, hirsutisme, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile, gynécomastie...).

VI. Analyse des données statistiques :

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 20.

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

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

VII. Résultats :

VII.1. Présentation de la population :

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

Tableau V : Age moyen de la population répartie selon le sexe.

Sexe	Moyenne	N	Ecart-type	Maximum	Minimum
Homme	32,22	18	9,059	48	21
Femme	39,75	12	8,465	50	25
Total	35,23	30	9,453	50	21

Tableau VI :Présentation de la population.

Variables		Femme		Homme		Total	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Tranche d'âge	[20-29]	2	16,7	7	38,9	9	30
	[30-39]	3	25	7	38,9	10	33,3
	[40-49]	5	41,7	4	22,2	9	30
	[50-59]	2	16,7	0	0	2	6,7
État civil	Marié	6	50	2	11,1	8	26,7
	Célibataire	6	50	16	88,9	22	73,3
Nouveau cas /Arrêt thérapeutique	Nouveau cas	9	75	10	55,6	19	63,3
	Arrêt thérapeutique	3	25	8	44,4	11	36,7
Niveau d'instruction	Jamais scolarisé	1	8,3	1	5,6	2	6,7
	Secondaire/moyen	10	83,3	16	88,9	26	86,7
	Universitaire	1	8,3	1	5,6	2	6,7
Activité professionnelle	Sans profession	10	83,3	9	50	19	63,3
	Actif	2	16,7	9	50	11	36,7
Modalité d'hébergement	En famille	12	100	16	88,9	28	93,3
	Seul	0	0	2	11,1	2	6,7
Type de psychose	Schizophrénie	4	33,3	17	94,4	21	70
	Autre	8	66,7	1	5,6	9	30

Traitement	Amisulpride	2	16,7	0	0	2	6,7
	Aripiprazole	2	16,7	1	5,6	3	10
	Olanzapine	3	25	7	38,9	10	33,3
	Rispéridone	5	41,7	10	55,6	15	50
Habitudes toxiques	Absence	12	100	4	22,2	16	53,3
	Présence	0	0	14	77,8	14	46,7
Hyperprolactinémie	Présence	5	41,7	4	22,2	8	26,7
	Absence	7	58,3	14	77,8	22	73,3
Symptômes	Présence	1	8,3	1	5,6	2	6,7
	Absence	11	91,7	17	94,4	28	93,3
Total		12	100	18	100	30	100

VII.1.1. Répartition de la population selon le sexe :

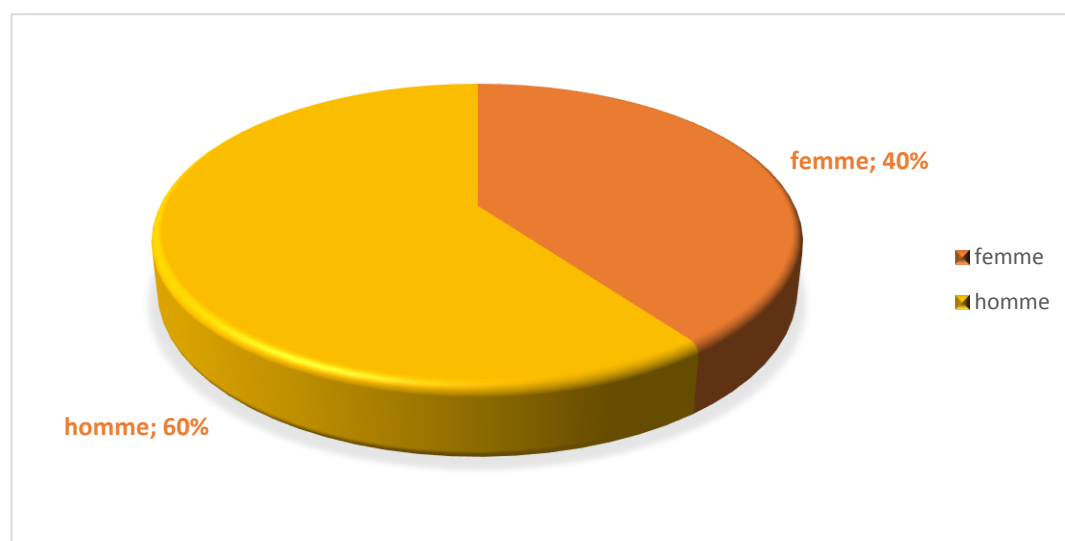


Figure 5 : Répartition de la population selon le sexe.

Le groupe d'étude est composé de 30 patients qui remplissent les critères d'inclusion. Les sujets de sexe masculin sont plus représentés avec 60% de la population générale.

VII.1.2. Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge :

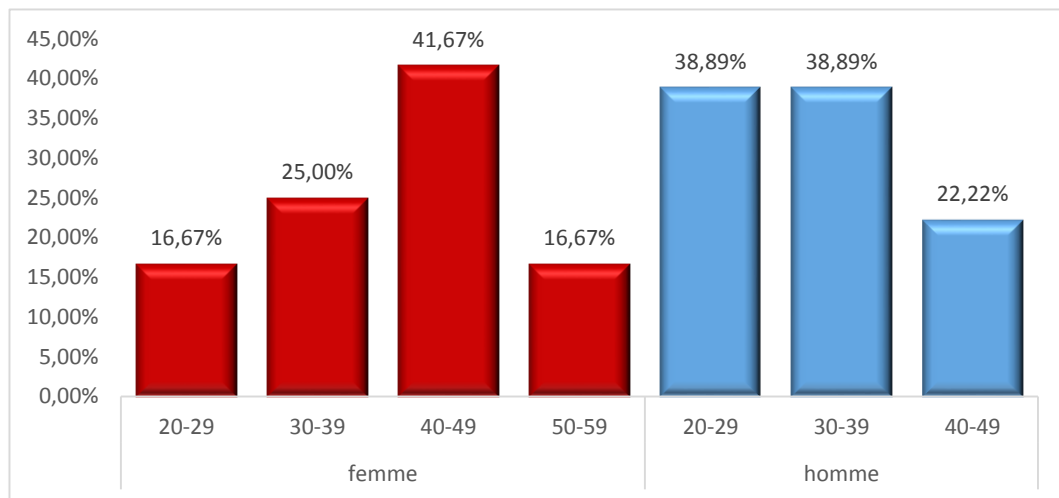


Figure 6 : Répartition de la population selon le sexe et la tranche d'âge.

Chez les femmes la tranche d'âge de 40 à 49 ans est la plus représentée, tandis que chez les hommes il n'y a pas de tranche d'âge prédominante.

VII.1.3. Répartition de la population selon le sexe et l'état civil :

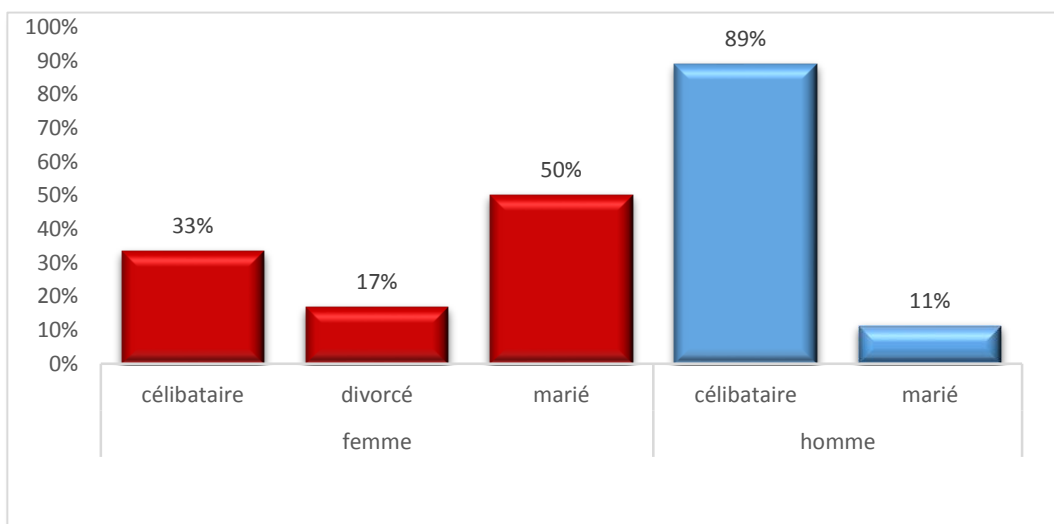


Figure 7 : Répartition de la population selon le sexe et l'état civil.

La quasi-totalité de la population masculine était célibataire (89%). La moitié des patientes femmes incluses dans l'étude étaient mariées.

VII.1.4. Répartition de la population selon le début du trouble / de traitement chez les deux sexes :

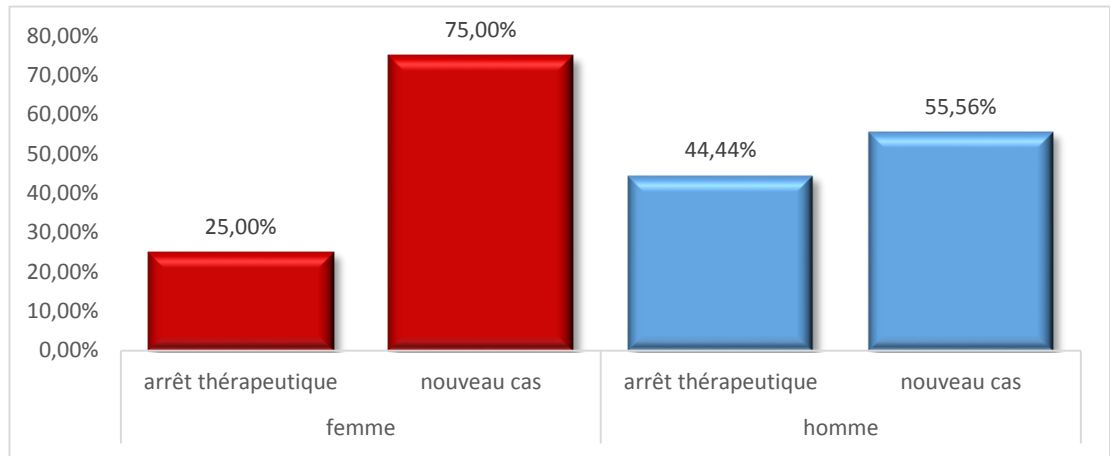


Figure 8 : Répartition de la population selon le début du trouble / de traitement chez les deux sexes.

Les nouveaux cas sont plus nombreux que les patients en arrêt thérapeutique chez les deux sexes.

VII.1.5. Répartition de la population selon le sexe et le niveau d’instruction :

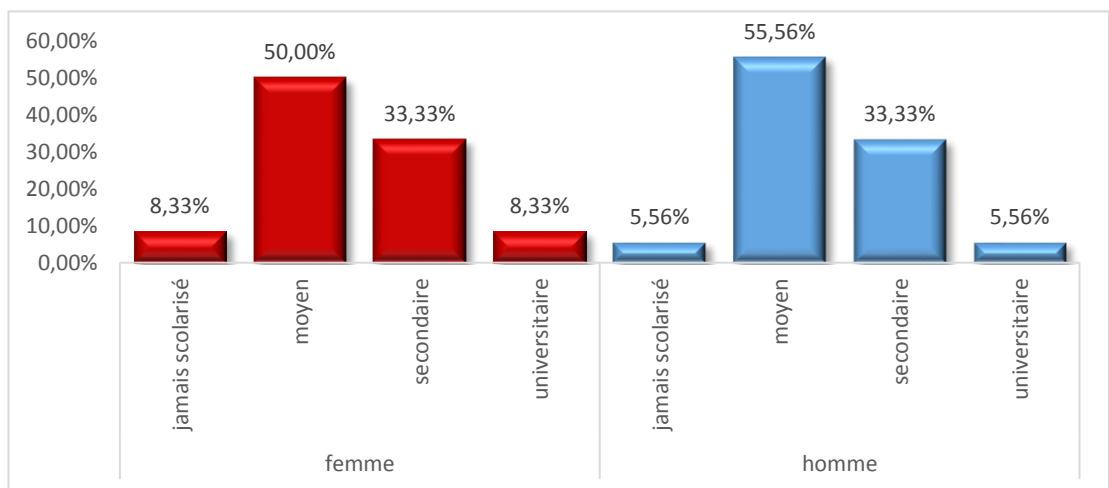


Figure 9 : Répartition de la population selon le sexe et le niveau d’instruction.

Plus de la moitié des patients (53%) se sont arrêtés à l’enseignement moyen, et 7% n’ont jamais été scolarisés.

VII.1.6. Répartition de la population selon le sexe et l'activité professionnelle :

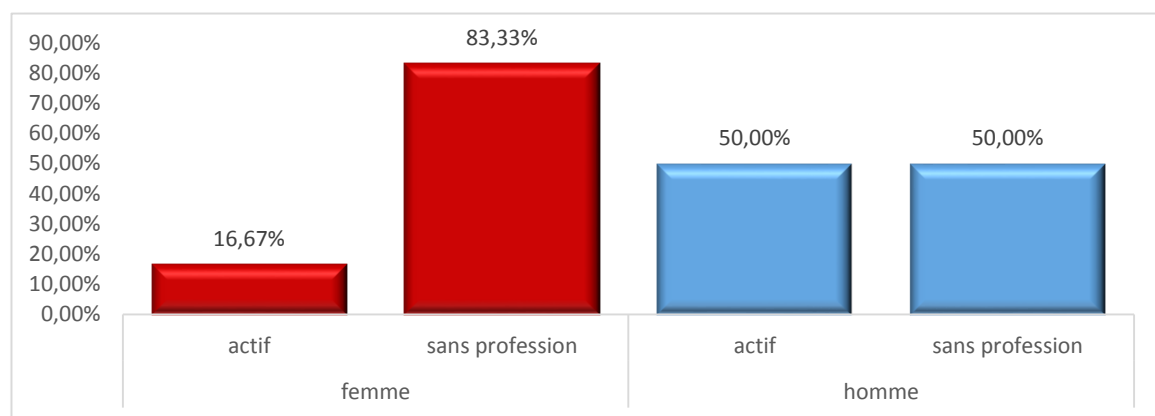


Figure 10 : Répartition de la population selon le sexe et l'activité professionnelle.

En tenant compte de l'activité professionnelle, la majorité des femmes était sans emploi (plus de 83%).

VII.1.7. Répartition de la population selon le sexe et les modalités d'hébergement :

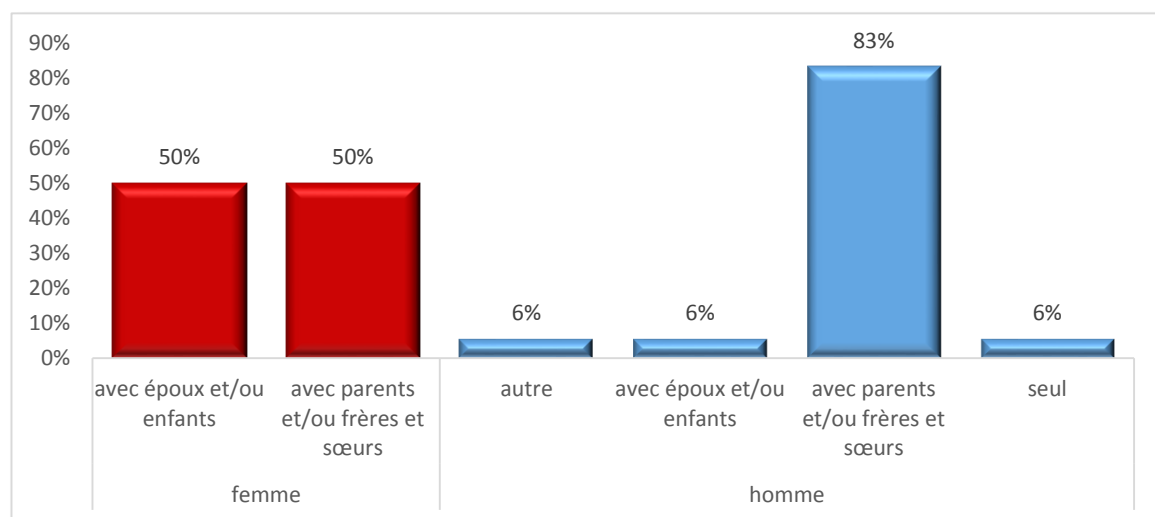


Figure 11 : Répartition de la population selon le sexe et les modalités d'hébergement.

La grande majorité des hommes vivent avec leurs parents (83%).

VII.1.8. Répartition de la population selon le sexe et le type de psychose :

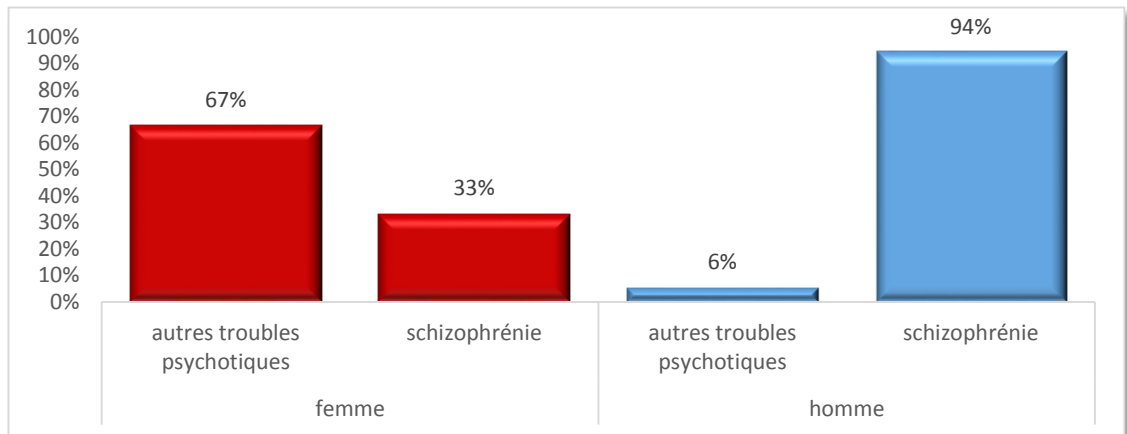


Figure 12 : Répartition de la population selon le sexe et le type de psychose.

En tenant compte du type de la pathologie, presque tous les hommes inclus étaient schizophrènes. Chez les femmes ce sont les autres psychoses qui sont plus représentées avec 67%.

VII.1.9. Répartition de la population selon le sexe et le traitement antipsychotique :

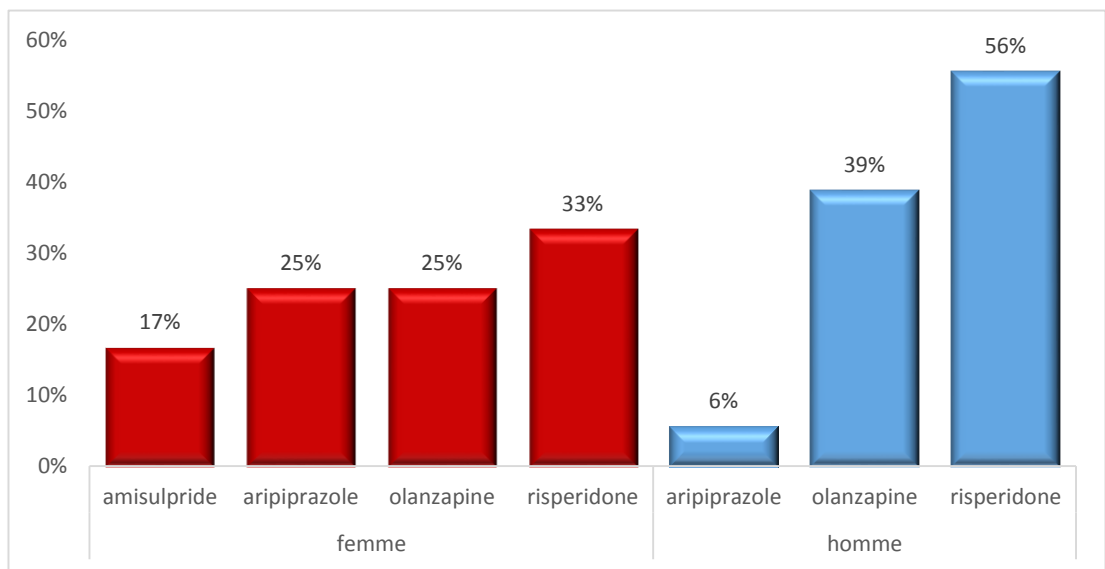


Figure 13 : Répartition de la population selon le sexe et le traitement antipsychotique.

Plus de la moitié des hommes étaient traités par la Risperidone. Les quatre molécules étudiées sont utilisées équitablement chez les femmes.

VII.1.10. Les habitudes toxiques chez les deux sexes :

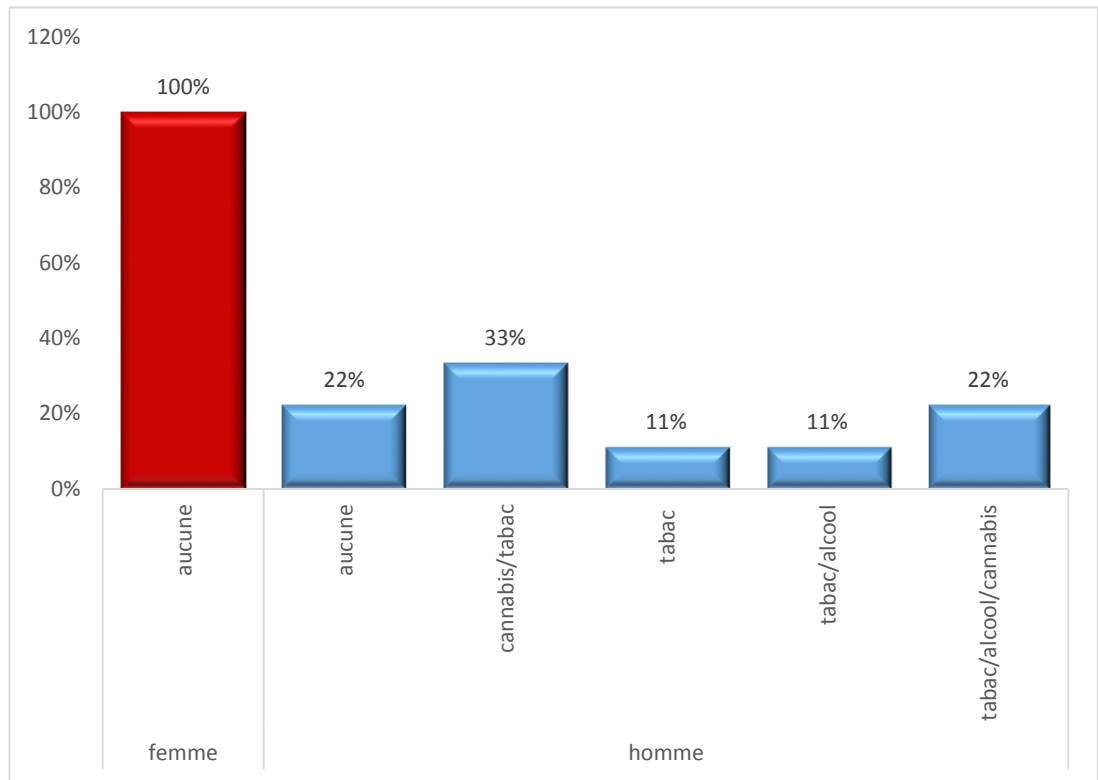


Figure 14 : Les habitudes toxiques chez les deux sexes.

Aucune des patientes n'a déclaré avoir des habitudes toxiques.

33 % des hommes consommaient tabac et cannabis, 22% ont avoué y associer de l'alcool.

11% fumaient du tabac seul, 11% prenaient en plus de l'alcool.

22% ont déclaré ne pas avoir d'habitudes toxiques.

VII.2. Hyperprolactinémie :

Tableau VII : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques.

	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
				Inférieure	Supérieure	
Dosage 1	30	12,6040	5,58406	-14,305	-3,2887	0,003
Dosage 2	30	21,4013	16,89670			
Dosage 1 – Dosage 2	30	-8,7933	14,75214			

Sig : Valeur p du test statistique.

N : Nombre.

Tableau VIII : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le sexe.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
Homme	Dosage 1	18	10,8767	4,48910	-15,295	-0,665	0,034
	Dosage 2	18	18,8672	15,76775			
	Dosage1 – Dosage 2	18	-7,98056	14,71065			
Femme	Dosage 1	12	15,1950	6,23350	-19,795	-0,249	0,045
	Dosage 2	12	25,2175	18,49231			
	Dosage1 – Dosage 2	12	-10,02250	15,38084			

Tableau IX : Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon la tranche d'âge.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
[20-29]	Dosage 1	9	13,3533	5,47262	-12,23412	-0,87032	0,029
	Dosage 2	9	19,9059	9,49454			
	Dosage1 – Dosage2	9	-6,5522	7,39188			
[30-39]	Dosage 1	10	11,2130	5,02308	-27,03709	-0,36491	0,045
	Dosage 2	10	24,9140	19,54717			
	Dosage1 – Dosage 2	10	-13,7010	18,64257			
[40-49]	Dosage 1	9	11,9611	5,75645	-3,34968	-0,23857	0,081
	Dosage 2	9	13,5167	6,11452			
	Dosage1 – Dosage 2	9	-1,5555	2,33407			
[50-59]	Dosage 1	2	19,0800	7,77817	-348,945	295,005	0,480
	Dosage 2	2	46,0500	43,61435			
	Dosage1 – Dosage 2	2	-26,9700	35,83617			

Tableau X :Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le type de psychose.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
Autres troubles	Dosage 1	9	15,3089	6,0466	-26,154	-0,3562	0,045
	Dosage 2	9	28,5644	20,1355			
	Dosage1– Dosage2	9	-13,2555	16,7813			
schizophrénie	Dosage 1	21	11,4448	5,0877	-13,163	-0,6100	0,033
	Dosage 2	21	18,3314	14,7922			
	Dosage1 –Dosage 2	21	-6,8866	13,7889			

Tableau XI :Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon le traitement.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
Amisulpride	Dosage 1	2	17,5000	0,0565	-74,10995	60,8229	0,429
	Dosage 2	2	24,1400	7,5660			
	Dosage1– Dosage2	2	-6,6400	7,5009			
Aripiprazole	Dosage 1	3	12,2567	8,0371	-5,60888	-0,01779	0,059
	Dosage 2	3	15,0700	8,4208			
	Dosage1 –Dosage2	3	-2,8133	1,1253			
Olanzapine	Dosage 1	10	14,0560	5,2333	-8,49255	0,62055	0,082
	Dosage 2	10	17,9920	8,4832			
	Dosage1 –Dosage 2	10	-3,9360	6,3696			
Risperidone	Dosage 1	15	11,0527	5,4974	-24,19447	-2,85086	0,017
	Dosage 2	15	24,5753	22,4078			
	Dosage1 –Dosage 2	15	-13,5226	19,2707			

Tableau XII :Modification de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques selon les habitudes toxiques.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
Absence	Dosage 1	16	13,7525	5,9287	-16,5627	-1,7947	0,018
	Dosage 2	16	22,9313	16,8248			
	Dosage1– Dosage2	16	-9,1787	13,8572			
Présence	Dosage 1	14	11,2914	5,0506	-17,7343	1,0114	0,076
	Dosage 2	14	19,6529	17,4379			
	Dosage1 –Dosage 2	14	-8,3614	16,2333			

Tableau XIII :Relation entre le taux de prolactinémie et les symptômes associés.

		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance		Sig
					Inférieure	Supérieure	
Absence	Dosage 1	28	13,0261	5,5419	-12,6871	-1,87141	0,010
	Dosage 2	28	20,3054	16,8595			
	Dosage1– Dosage2	28	-7,2792	13,9464			
Présence	Dosage 1	2	6,6950	0,4454	-116,0710	55,97101	0,141
	Dosage 2	2	36,7450	10,0197			
	Dosage1 –Dosage 2	2	-30,0500	9,5742			

Tableau XIV : Hyperprolactinémie chez les deux sexes.

	Hyperprolactinémie	N	Sig	OR	IC de 95%	
					Inférieure	Supérieure
Homme	Absence	14	0,455	1,750	0,341	8,982
	Présence	4				
Femme	Absence	8	0,455	1,750	0,341	8,982
	Présence	4				

VII.2.1. Modification de la prolactinémie après traitement :

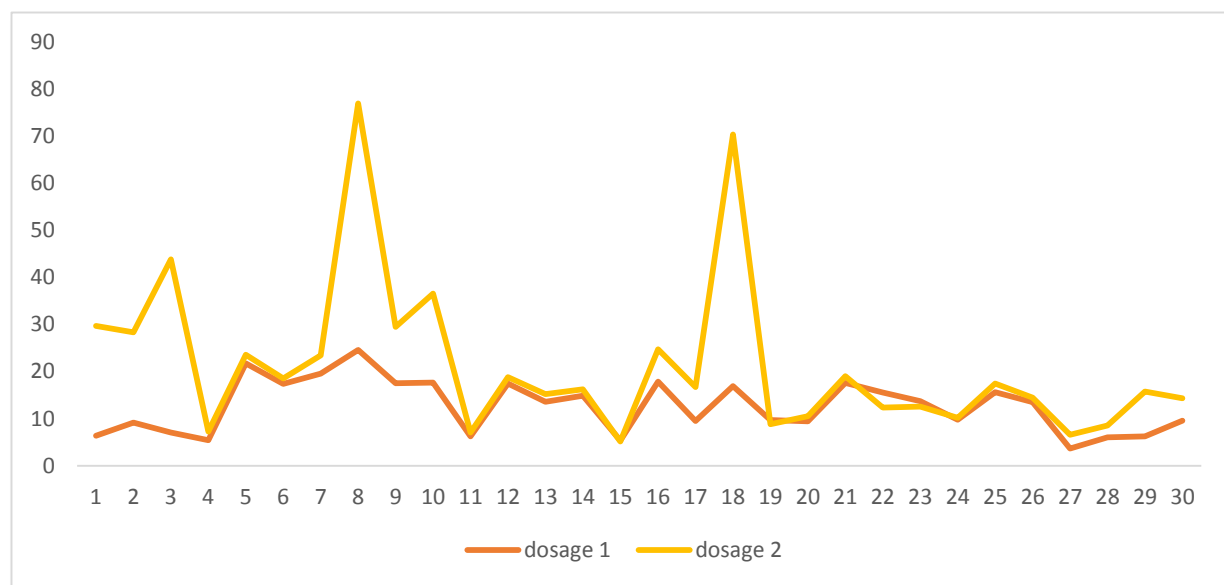


Figure 15 :Modification de la prolactinémie après traitement.

Il existe une augmentation nette des valeurs de la prolactinémie après traitement par antipsychotiques atypiques.

VII.2.2. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes confondus :

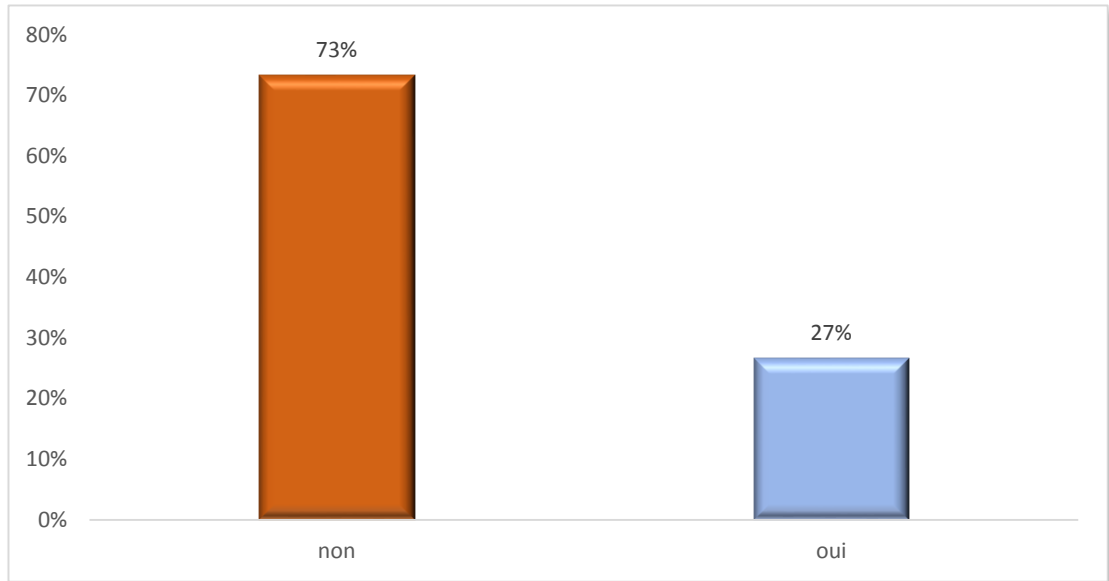


Figure 16 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez les deux sexes confondus.

En fin d'étude 27% de la population a eu une hyperprolactinémie.

VII.2.3. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe :

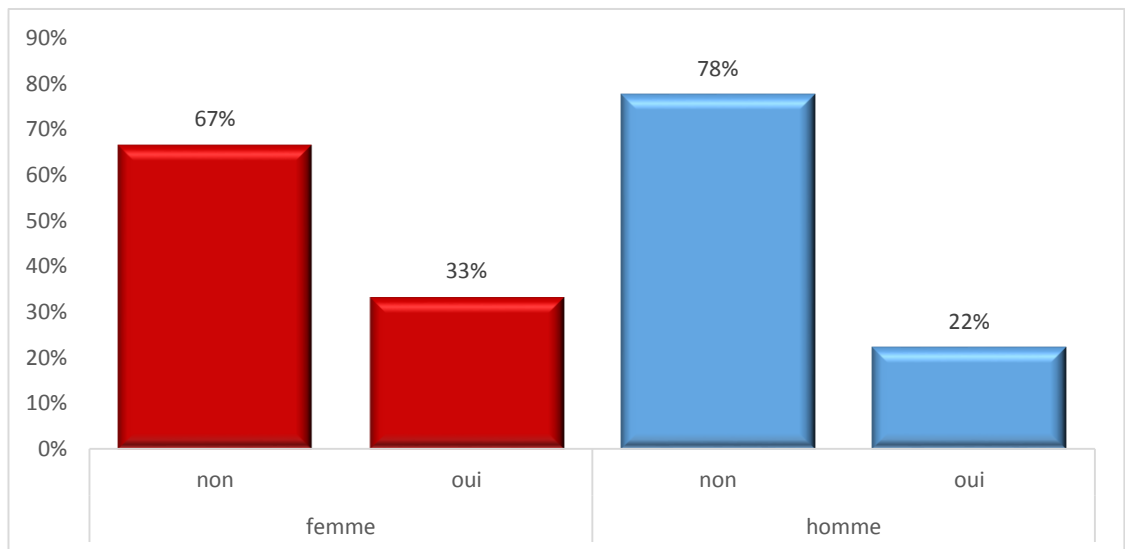


Figure 17 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe.

La fréquence de survenue d'hyperprolactinémie était plus importante chez les patientes psychotiques de sexe féminin avec 33% contre 22% chez les hommes.

VII.2.4. Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe et le traitement prescrit :

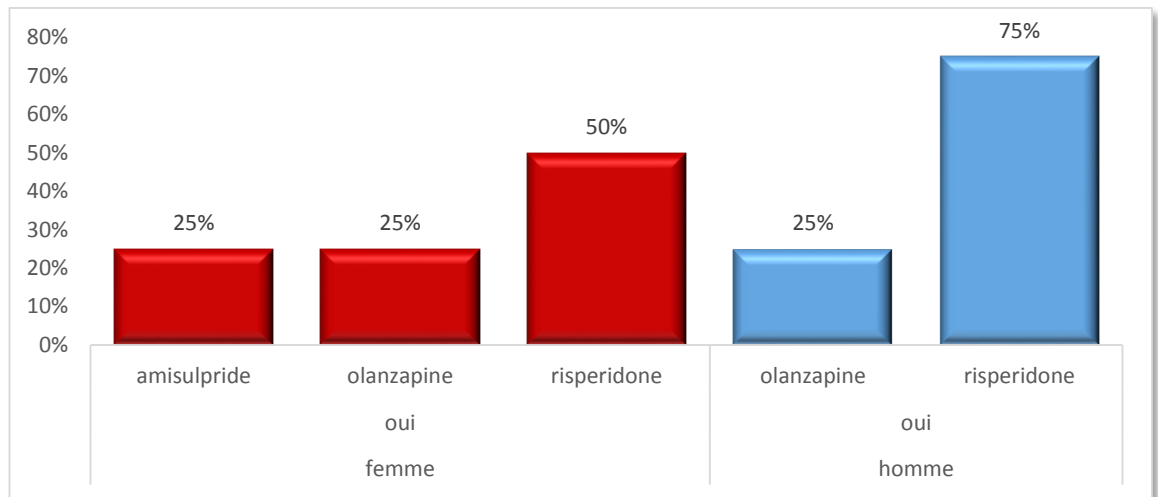


Figure 18 : Fréquence de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe et le traitement prescrit.

Chez les hommes 75% des hyperprolactinémies étaient dues au traitement par la Risperidone.

Chez les femmes 50% des hyperprolactinémies étaient retrouvées chez les patientes sous Risperidone, 25% chez les patientes sous Olanzapine, et 25 % lors de traitement par l'Amisulpride.

VII.2.5. Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe :

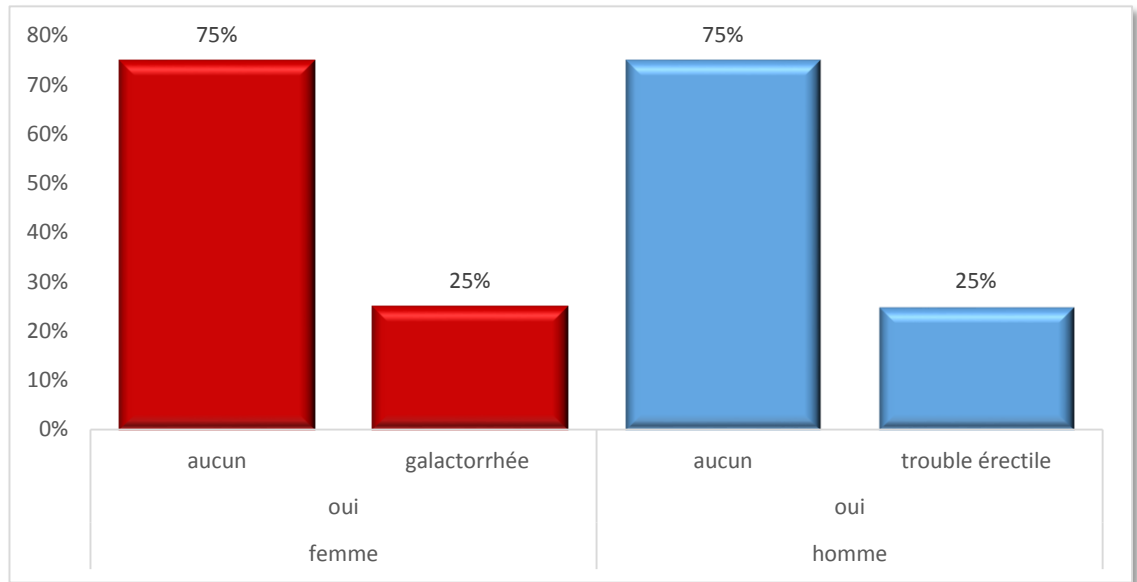


Figure 19 : Fréquence des symptômes de l'hyperprolactinémie chez la population répartie selon le sexe.

25% des femmes et 25% des hommes présentant une hyperprolactinémie ont présenté des symptômes associés.

VII.3. Discussion des résultats :

60% de la population étudiée était de sexe masculin, 40% était de sexe féminin, d'où un sex-ratio de 1,5.

Le sex-ratio est plutôt équilibré, avec une légère prédominance masculine, qui varie selon le type de psychose.

Ces données correspondent à celles retrouvées dans la littérature. (24), (25), (27)

La moyenne d'âge de notre population (\pm écart type) est de 35.23 ± 9.45 ans, le patient le plus âgé de la population avait 50 ans et le plus jeune 21 ans.

La moyenne d'âge des hommes était de 32.22 ± 9.05 ans, le plus âgé avait 48 ans et le plus jeune 21 ans.

La moyenne d'âge des femmes était de 39.75 ± 8.46 ans, la plus âgée avait 50 ans et la plus jeune 25 ans. (Tableau V)

Pour ce qui est des tranches d'âge, les sujets âgés de 30 à 39 ans sont les plus nombreux (33,3%), avec une différence selon le sexe ; chez les hommes les deux tranches d'âge de 20 à 29 ans et de 30 à 39 ans représentent plus de la moitié de la population masculine, alors que chez les femmes ce sont les patientes âgées de 40 à 49 ans qui représentent près de la moitié de la population féminine (41.7%). (Tableau VI)

Ceci concorde avec une apparition des troubles à un âge plus précoce chez les hommes. (20), (21)

Plus de la moitié des patients (53%) se sont arrêtés à l'enseignement moyen. (Tableau VI)

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'impact des signes précoces des psychoses sur la scolarité, et ont observé une baisse des performances scolaires notamment chez les adolescents de 13 à 16 ans (âge qui correspond à l'enseignement moyen dans notre pays). (122)

La majorité de la population (63.3%) avait une situation financière problématique : sans emploi.

Plus de 73% des patients étaient célibataires dont 6% qui habitaient seuls. (Tableau VI)

Cette instabilité financière et sociale rendrait plus délicate l'observance thérapeutique du fait du coût élevé des traitements antipsychotiques (et plus particulièrement ceux de seconde génération) et constitue à la fois un facteur de pathogénie et une conséquence de la maladie, surtout dans les pays du tiers monde. (28), (29), (44)

Le type de psychose le plus rencontré dans notre population est la schizophrénie avec 70% de la population étudiée, 33% chez les femmes et 94% chez les hommes. (Tableau VI)

Ces données correspondent à celles trouvées dans la littérature. (26)

La consommation de substances illicites (cannabis, alcool et tabac) était fréquente chez la quasi-totalité des patients de sexe masculin, dont 33% associaient tabac et cannabis, ces habitudes toxiques ne sont en revanche pas retrouvées chez les femmes. (Tableau VI)

L'alcoolisme, le tabagisme et les toxicomanies en tout genre sont connus pour faire partie du mode de vie des patients atteints de troubles psychotiques. (28), (29)

L'antipsychotique atypique le plus utilisé est la rispéridone (50% de la population), suivi par l'olanzapine (33%), l'amisulpride et l'aripiprazole étaient moins utilisés (17% à eux deux). (Tableau VI)

La rispéridone et l'olanzapine sont les AP2G les plus utilisés, ils sont connus pour avoir une action antipsychotique polyvalente à savoir des effets incisifs importants (effets sur les symptômes productifs ou positifs) associés à une action non négligeable sur les symptômes négatifs. (61)

L'analyse statistique des moyennes des dosages effectués avant et après traitement par AP2G a montré une élévation significative ($p=0.003$) des taux de prolactine. (Tableau VII)

Cette élévation est décrite en théorie pour l'utilisation des AP2G. (12), (83)

La comparaison entre les moyennes des dosages de prolactine en fonction du sexe, montre une élévation de prolactinémie statistiquement plus significative chez les hommes ($p=0.034$) que chez les femmes ($p=0.045$). (Tableau VIII)

Ces résultats divergent de ceux décrits par Chris J Bushe et David C Yeomans, qui étudiant la prévalence et la sévérité de l'hyperprolactinémie chez des patients atteints de psychoses graves, ont noté une forte fréquence d'hyperprolactinémie chez le sexe féminin (47,3% VS 17,6% chez le sexe masculin).⁽⁸⁾

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

On peut aussi attribuer ces différences à des erreurs techniques (prélèvements, stockage des échantillons de sang, et enfin le dosage), ou encore aux dossiers de malades parfois incomplets dans lesquels les ATCD personnels de maladies sous-jacentes n'étaient pas mentionnés.

L'élévation de la prolactinémie était statistiquement plus significative chez les tranches d'âge suivantes : de 20 à 29 ans ($p=0,029$) et de 30 à 39 ans ($p=0,045$). (Tableau IX), vu que ces tranches représentent plus de la moitié de la population étudiée (63.3%), et que les femmes y incluses n'étaient pas ménopausées.

Nos résultats rejoignent ceux d'une enquête menée par Kinon BJ et Gilmore JA qui a montré que l'élévation de la prolactinémie chez les femmes en pré-ménopause est plus importante et plus fréquente qu'en post-ménopause.⁽¹²³⁾

Quel que soit le type de psychose (schizophrénie, autres troubles) l'élévation de la prolactinémie est statistiquement significative ($p=0,033$ pour les patients schizophrènes ; $p=0,045$ pour les patients atteints d'autres psychoses). (Tableau X)

Ce qui prouve que l'élévation de la prolactinémie est indépendante du type de psychose.

L'étude menée par Kinon BJ et Gilmore JA, a conclu que la rispéridone avait un pouvoir hyperprolactinémiant élevé, comparable à celui des antipsychotiques classiques.⁽¹²⁴⁾

Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans notre étude où l'élévation de la prolactinémie est statistiquement plus significative pour la rispéridone ($p=0,017$). (Tableau XI)

Pour les trois autres molécules les résultats étaient statistiquement non significatifs (olanzapine $p=0,082$), (amisulpride $p=0,429$), (aripiprazole $p=0,059$), ceci est attribuable à un échantillon réduit et à un manque de répétition pour chaque médicament.

On a également noté une élévation statistiquement significative ($p=0,018$) chez les patients sans habitudes toxiques particulières, ce qui s'explique par une meilleure absorption du principe actif et une augmentation des effets secondaires qui en résultent, ainsi qu'une meilleure observance thérapeutique. (Tableau XII)

En ce qui concerne les symptômes liés à l'élévation de la prolactinémie, les résultats étaient statistiquement non significatifs ($p=0,141$). (Tableau XIII)

Ces résultats s'expliquent d'abord par les fausses données recueillies auprès des patients eux-mêmes (les symptômes résultant de l'hyperprolactinémie sont considérés comme tabous par les patients), ensuite la plupart de ces signes n'apparaissent qu'à partir de 47 ng/ml, ⁽⁸⁾ seuil qui n'a pas été atteint en trois mois d'étude.

Pour ce qui est de l'apparition de l'hyperprolactinémie après traitement en fonction du sexe, le résultat du test statistique n'est pas significatif ($p=0,455$) (Tableau XIV).

Ceci est attribuable à une durée de temps réduite, insuffisante pour atteindre le seuil d'hyperprolactinémie.

IV. Conclusion

Notre travail, ne nous a pas permis de confirmer l'hypothèse d'une hyperprolactinémie plus fréquente chez les femmes psychotiques traitées par les AP2G que chez les hommes suivant le même traitement. Ceci est attribuable, non seulement à la courte durée d'étude mais aussi à un échantillon réduit non représentatif de la population.

Cependant, nous avons constaté une élévation de la prolactinémie due aux traitements antipsychotiques, en particulier à la rispéridone. A long terme, cette élévation entraîne une hyperprolactinémie symptomatique chez les patients et peut prédisposer à des anomalies osseuses, des cancers du sein, et des troubles sexuels allant jusqu'à l'infertilité.

Il semble donc nécessaire de contrôler (autant chez les femmes que chez les hommes) certains paramètres avant la mise en place d'un traitement par antipsychotiques atypiques comme le dosage initial de la prolactine et de la TSH.

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

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

Bibliographie

- [1] La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Therapeutics and clinical risk management. 2007 Oct; 3(5): 929-951.
- [2] Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. Journal of human reproductive sciences. 2013 Jul-Sep; 6(3): 168-175.
- [3] Onal ED, Saglam F, Sacikara M, Ersoy R et Cakir B. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(1): 48-52.
- [4] Guillemin L. Sémiologie médicale. Lavoisier ; 2011.
- [5] Katzel JA. Guide de survie de l'interne. Armando Editore ; 2010.
- [6] Asad M. Effect of prolactin and oxytocin on gastric and duodenal ulcers. 2010 Oct; 9(42): 6-43.
- [7] Swarnalatha S, Padma P, Vijayalaxmi D, Neela A. Antipsychotic Induced Hyperprolactinemia and Menstrual Disorders in Women A Cross-Sectional Study. Journal of Dental and Medical Sciences. 2015 Jun; 14(6): 36-40.
- [8] Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. Journal of psychopharmacology. 2008 Mar; 22(2): 56-62.
- [9] Lécotier B. Hyperprolactinémies (Diagnostic biologique) [Thèse]. France : Université Paris VI Faculté Pierre et Marie Curie; 2013. Disponible: <http://labo-cordeliers.fr/userfiles/Prolactin%C3%A9mie.pdf>
- [10] Beaudaux JL, Durand G. Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier ; 2011.
- [11] Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C et Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. L'Encéphale. 2014; 40: 86-94.
- [12] Ferrari P, Bonnot O. Traité Européen de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Lavoisier ; 2012.

- [13] Pagès V. Handicaps et psychopathologies. Dunod ; 2015.
- [14] News Medical. Histoire de Psychose [En ligne]. Londres : AZoNetwork. [Mis à jour le 14 Janvier 2014 ; consulté le 11 Février 2016]. Disponible : [http://www.news-medical.net/health/Psychosis-History-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Psychosis-History-(French).aspx)
- [15] Dewez N. Au plus près de l'expérience psychotique : Mise en perspective historique du concept de psychose. ERES ; 2009.
- [16] Encyclopædia Universalis. Psychose [En ligne]. Paris : Shutterstock. [Mis à jour le 5 Mai 2013 ; consulté le 11 Février 2016]. Disponible : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/psychose/>
- [17] Franck N. Clinique de la schizophrénie. EMC Psychiatrie. 2013 Jan ; 10(1) : 1-16.
- [18] Bergeret J, Bécache A, Boulanger JJ, Chartier JP, Dubor P, Houser M, et al. Abrégés de psychologie pathologique : 10^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2008.
- [19] Perrot E, Weyeneth M. Psychiatrie et psychothérapie. De Boeck ; 2004.
- [20] Portail santé mieux-être. Troubles psychotiques [En ligne]. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux. [Mis à jour le 6 Janvier 2016 ; consulté le 13 Février 2016]. Disponible : <http://sante.gouv.qc.ca/problemes-de-sante/troubles-psychotiques/>
- [21] De Bouville M, Abdel-Baki A, Artaud L, Morin C, Lefebvre A. Au-delà du diagnostic psychiatrique. Le médecin du Québec. 2009 Jun ; 44(6) : 27-31.
- [22] Cours étudiants en soins infirmiers. Les bouffées délirantes aiguës [En ligne]. Paris : IZEOS. [Mis à jour le 17 Avril 2009 ; consulté le 15 Février 2016]. Disponible : <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-psychiatrie-les-bouffees-delirantes-aigues.html>
- [23] Psychiatrie infirmière. Bouffée délirante [En ligne]. [Consulté le 12 Février 2016]. Disponible : <http://psychiatrieinfirmerie.free.fr/infirmerie/formation/psychiatrie/adulte/pathologie/bouffee-delirante.html>
- [24] Langenfeld Serranelli S, Merklings J. Processus psycho-pathologiques. Broché ; 2013.

- [25] Thibaut F, Baylé F. Maladies et grands syndromes [Thèse]. France : Université de pharmacie Rouen; 2013. Disponible : http://super.bean.free.fr/Conf%205...-/CONF_05_Item_278%5B1%5D.pdf
- [26] Franck N. Psychoses et délires chroniques [En ligne]. 2009 [Consulté le 16 Janvier 2016]. Disponible : www.isc.cnrs.fr/jea/Psychoseetdelirechronique.ppt
- [27] Dallon C, Abraham G. Psychose et sexualité. Revue médicale suisse. 2009;(195) : 635-637.
- [28] Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique : 3^{ème} édition. Elsevier Masson; 2011.
- [29] Encyclopédie Orphanet. La schizophrénie [En ligne]. Paris : INSERM. [Mis à jour Janvier 2004 ; consulté le 15 Février 2016]. Disponible : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>
- [30] Le Quotidien d'Algérie. Psychiatrie : plus de 3 millions d'Algériens souffrent de schizophrénie [En ligne]. Oran : Wordpress. [Mis à jour le 27 Juin 2010 ; consulté le 15 Février 2016]. Disponible : <http://lequotidienalgerie.org/2010/07/05/psychiatrie-plus-de-3-millions-d%E2%80%99algeriens-souffrent-de-schizophrenie/>
- [31] Le soir d'Algérie. Psychiatrie, santé mentale et société en Algérie [En ligne]. Alger. [Mis à jour le 23 Mai 2009 ; consulté le 11 Février 2016]. Disponible : <http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2009/05/23/article.php?sid=83555&cid=30>
- [32] Collège National des Universitaires en Psychiatrie, Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique. Référentiel de psychiatrie : Psychiatrie de l'adulte - Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent – Addictologie. PRESSES UNIVERSITAIRES FRANÇOIS RABELAIS; 2014.
- [33] Fouldrin G, Gourevitch R, Baylé F, Thibaut F. Psychoses et délires chroniques : Les délires chroniques non schizophréniques [En ligne]. 2009. [Consulté le 16 Janvier 2016]. Disponible : http://super.bean.free.fr/Conf%205...-/CONF_05_Item_278%5B1%5D.pdf
- [34] Franck N, Rengade CE, Demily C. Psychiatrie : Consensus et recommandations. ÉDITIONS PRADEL; 2012.

- [35]Feuillebois. La paranoïa [En ligne]. 2011. [Consulté le 23 Janvier 2016].
Disponible : http://secureload.free.fr/IMG/ppt/diapo_paranoia.ppt
- [36]Maliweb. Que faut-il retenir des psychoses paranoïaques ?[En ligne]. Bamako : Maliweb Media services. [Mis à jour le 9 Mai 2012 ; consulté le 12 Février 2016].
Disponible : <http://www.maliweb.net/societe/que-faut-il-retenir-des-psychoses-paranoiaques-65289.html>
- [37]Desseilles M. Les psychoses délirantes chroniques. Revue médicale de Liège. 2009; 64(9) : 464-467.
- [38] Cercle d'excellence sur les psychoses. La paraphrénie affective [En ligne]. Strasbourg : CEP. [Consulté le 12 Février 2016]. Disponible : <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/classification-de-wkl/psychoses-endogenes/paraphrenie-affective/>
- [39]Cochrane.Services de médecine générale ouverts versus unités de psychiatrie spécialisées pour les psychoses aiguës [En ligne]. Londres : Cochrane Review Groups. [Mis à jour le 15 février 2012 ; consulté le 23 Février 2016]. Disponible : <http://www.cochrane.org/fr/CD003290/services-de-medecine-generale-ouverts-versus-unites-de-psychiatrie-specialisees-pour-les-psychoses-aigues>
- [40]Weibel H, Metzger JY. Psychoses délirantes aiguës. EMC Psychiatrie. 2005;2 :40-60.
- [41]Médecine sémiologie étude. Repères cliniques et études sémiologiques. [En ligne]. [Consulté le 1 mars 2016]. Disponible : www.psychanalyse.com/pdf/MEDECINE_SEMIOLOGIE_ETUDE.pdf
- [42] Institut universitaire en santé mentale de Montréal. Schizophrénie. [En ligne]. Montréal : SALLE DES MÉDIAS. [Consulté le 20 Février 2016]. Disponible : <http://www.iusmm.ca/sante-mentale/schizophrenie.html>
- [43]Psycom. Schizophrénie. [En ligne]. Paris. [Mis à jour 2007 ; consulté le 23 Novembre 2015]. Disponible : <http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Schizophrenie-s>

- [44]CHU Rouen. Psychoses et délires chroniques. [En ligne]. [Consulté le 13 Décembre 2015]. Disponible : <http://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/PSYCHOSES%20ET%20DELIRES%20CHRONIQUES.pdf>
- [45]Guelfi JD. L'avenir des classifications des psychoses chez l'adulte. L'information psychiatrique. 2010 Fév; 86(2) : 34-127.
- [46]Vermersch C. Voyage au centre de la psychose [Thèse]. France : UNIVERSITE DU DROIT ET DE SANTE - LILLE 2; 2012. Disponible : <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/.../bc315af4-8a2b-4cca-b820-29042c43e719>
- [47]Garrabé J, Kammerer F. Classification française des troubles mentaux R-2015 : Correspondance et transcodage CIM 10. Presses de l'HESP : 2016.
- [48] Collectif. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2005.
- [49]Centre Hospitalier Charles PERRENS. Classification des psychoses [En ligne]. [Mis à jour 2011 ; consulté le 28 Décembre 2015]. Disponible : <http://ifsiperrens20082011.free.fr/cours/2/tor/Fixe.UV3.Classificationdespsychoses.Miseajour.pdf>
- [50] Simon AE, Schmeck K, Di Gallo A, Borgwardt S, Aston J, Roth B, et al. Importance du dépistage et du traitement précoces des psychoses. Forum Med Suisse 2011;11(49) : 913-918.
- [51]Olié JP, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne : Psychiatrie 2^{ème} édition. MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS / LAVOISIER; 2012.
- [52] F. Hulak. Les paraphrénies : nosographie. EMC Psychiatrie. 2008; 1-15.
- [53]Llorca PM, Szoke A, Jamain S, Leboyer M. Origine des troubles psychotiques (schizophrénie...) et influence des facteurs environnementaux. Fondation Fondamental 15 Juin 2010.
- [54] Le Bihan F. Le danseur de corde. LULU; 2014.

- [55] L'Institut universitaire en santé mentale de Québec. Troubles psychotiques- psychoses [En ligne]. Québec : Institut universitaire en santé mentale de Québec. [Consulté le 30 Décembre 2015]. Disponible : <http://www.institutsmq.qc.ca/en/maladies-mentales/troubles-psychotiques/index.html>
- [56] Doctissimo Psychologie. Maladies mentales : les facteurs de risque [En ligne]. [Mis à jour 7 Octobre 2014 ; consulté le 25 Octobre 2015]. Disponible : <http://www.doctissimo.fr/psychologie/principales-maladies-psy/facteurs-risque-maladie-mentale>
- [57] Solida A, Conus P. Du traitement précoce des sujets à risque aux risques du traitement précoce. *Revue Médicale Suisse*. 2012;8 : 4-1781.
- [58] Tamouza R. Découverte du rôle du système HLA dans les troubles psychotiques. Fondation Fondamental 2015.
- [59] Tosh G, Clifton AV, Xia J, White MM. Physical health care monitoring for people with serious mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 1.
- [60] Conus P. Prise en charge dans la phase précoce des troubles psychotiques. *Swiss archives of neurology and psychiatry*. 2015; 166(5) : 158-162.
- [61] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. *EMC Psychiatrie*. 2015; 12(2) : 1-23.
- [62] Leboyer M. Nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques en psychiatrie : Conférences 2006-2007. Elsevier Masson; 2008.
- [63] Thomas P. Les antipsychotiques : Les médicaments psychotropes. Lavoisier; 2013.
- [64] Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Elsevier Masson; 2014.
- [65] Rouillon F, Guelfi JD. Manuel de psychiatrie : 2^{ème} édition. Elsevier Masson; 2007.
- [66] Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Pub; 2009.

- [67] Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Benzamides [En ligne]. Bordeaux : Micro Evolution. [Mis à jour le 19 Mai 2015 ; consulté le 25 Octobre 2015]. Disponible : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzamides>
- [68] Puri BK. Drugs in Psychiatry. OUP Oxford; 2013.
- [69] Taieb A. Réponse de la clozapine chez les patients schizophrènes : Aspects pharmacocinétique et pharmacogénétique. Editions universitaires européennes EUE; 2012.
- [70] Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Pathologies schizophréniques. Lavoisier; 2012.
- [71] Erickson-Ridout KK, Zhu J, Lazarus P. Olanzapinemetabolism and the significance of UGT1A448V and UGT2B1067Y variants. Pharmacogenetics and Genomics. 2011 Sep; 21(9) : 539-551.
- [72] Dierick M, Anseau M, d'Haenen H, Peuskens J et Linkowski P. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia Press; 2012.
- [73] Schatzberg AF, Nemeroff CB. Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing; 2013.
- [74] Urichuk L, Prior TI, Dursun S et Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics : involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Current Drug Metabolism. 2008 Jun; 9(5): 410-8.
- [75] Vidal 2016.
- [76] Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A et Canuso CM. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. Current Drug Metabolism. 2010 Jul; 11(6): 516-25.
- [77] Vaubourdolle M. Moniteur d'internat : 3^{ème} édition ; Tome 4 : Médicaments. WOLTERS KLUWER; 2013.
- [78] Friedman JH. Medication-Induced Movement Disorders. Cambridge University Press; 2015.
- [79] Galbraith A, Bullock S, Manias E, Hunt B et Richards A. Fundamentals of Pharmacology: An Applied Approach for Nursing and Health. Routledge; 2015.

- [80] Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle : Le guide du prescripteur. Médecine-Science FLAMMARION;2016.
- [81] Christian R, Saavedra L, Gaynes BN, Sheitman B, Wines RCM, Jonas DE et al. Future Research Needs for First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults. Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
- [82] Afect. Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier; 2011.
- [83] Gasman I, Allilaire JF. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. Broché; 2009.
- [84] Kaplan H, Sadock B. Médicaments en psychiatrie guide de poche. Broché; 2005.
- [85] Balon R. Practical Management of the Side Effects of Psychotropic Drugs. CRC Press; 2008.
- [86] Centre de toxicomanie et de santé mentale. Interactions des médicaments et des drogues [En ligne]. Toronto. [Mis à jour 2008 ; consulté le 12 Mars 2016]. Disponible : http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/concurrent_disorders/a_family_guide_to_concurrent_disorders/treatment/Pages/drug_interactions.aspx
- [87] Stahl SM. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press; 2014.
- [88] Rhoads J, Murphy P. Clinical Consult to psychopharmacology for primary care providers. Springer Publishing Company; 2012.
- [89] Rhoads J, Murphy P. Clinical Consult to Psychiatric Nursing for Advanced Practice. Springer Publishing Company; 2014.
- [90] Ciccone CD. Davis's Drug Guide for Rehabilitation Professionals. F.A. Davis; 2013.
- [91] Hodgson BB, Kizior JR. Saunders Nursing Drug Handbook 2013. Elsevier Health Sciences; 2012.
- [92] Kubab N, Hakawati I, Alajati-Kubab S. Guide des examens biologiques 6^{ème} édition. Editions Lamarre; 2015.

- [93] Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. Pearson Education France; 2014.
- [94] Castinetti F, Brue T, Chanson P et Young J. Traité d'endocrinologie. Médecine Sciences FLAMMARION; 2007.
- [95] AFSSAPS. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de prolactine. Version du 28-05-2008.
- [96] Fahie-Wilson M. Macroprolactine A Common Cause of Interférence in Immunoassays for Serum Prolactin. Clinical Laboratory News; 2007.
- [97] Engelking L. Metabolic and Endocrine Physiology, Third Edition. CRC Press; 2012.
- [98] Whitehead SA, Miell J. Clinical Endocrinology. Broché; 2012.
- [99] Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. Springer; 2014.
- [100] Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference 11: Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference. Elsevier Health Sciences; 2012.
- [101] Kumar Dutta D. Recent Advances in Gyne-Endocrinology. JP Medical Ltd; 2011.
- [102] Keck C, Tempfer CB, Hugues JN. Conservative Infertility Management. CRC Press; 2015.
- [103] Daniels R, Nicoll LH. Contemporary Medical-Surgical Nursing. Cengage Learning; 2011.
- [104] Bandeira F, Gharib H, Golbert A et Griz L et Faria M. Endocrinology and Diabetes: A Problem-Oriented Approach. Springer Science & Business Media; 2013.
- [105] Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. Hum Psychopharmacol. 2010 Jun-Jul; 25(4): 281-97.
- [106] Urban L, Patel V, Vaz RJ. Antitargets and Drug Safety. John Wiley & Sons 2015.

- [107] Oser-Meier M, Mullis PE, Preuss U. Hyperprolactinémie chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique. *Forum Med Suisse*. 2011; 11(42): 739-742.
- [108] Besnard I, Gabriel-Bordenave C, Auclair V et Roberge C. Hyperprolactinémie et neuroleptiques. *La lettre de votre apothicaire*. 2009 Jun, 68.
- [109] Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanism, clinical features and management. *Drugs*. 2004; 64(20): 2291-314.
- [110] Fossati P. *Imagerie cérébrale en psychiatrie : Contributions physiopathologiques de la neuro-imagerie*. Lavoisier; 2015.
- [111] Fitzgerald P, Dinan T. Prolactin and dopamine : what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*. 2008; 2:12-9.
- [112] Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:360-9.
- [113] Pelever RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia : clinical recommendations. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (Suppl 2):98-103.
- [114] Blumental Y, Belghiti J, Driessen M. *Gynécologie obstétrique collection médecine*. Estem; 2009.
- [115] Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos NV. The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2013.
- [116] Oser-Meiera M, Primus ME., Ullrich P. Hyperprolactinémie chez les enfants et les adolescents sous traitement antipsychotique. *Forum Med Suisse*. 2011; 11(42) : 739-742.
- [117] Mallard B. *Endocrinologie : Principaux processus*. Estem; 2010.
- [118] Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012; 25: 415-429.

[119] Symptomes et traitement. Hyperprolactinémie : Traitement, symptômes et causes [En ligne]. [Mis à jour 23 Octobre 2013 ; consulté le 2 Mars 2016]. Disponible :

<http://symptomestraitement.com/soins/hyperprolactinemie-traitement-symptomes-et-causes/>

[120] Natisens. Principales causes d'infertilité chez la femme [En ligne]. Paris.

[Consulté le 10 Mars 2016]. Disponible :

http://www.natisens.com/articles/troubles_fertilite/principales_causes_infertilite_chez_la_femme/hyperprolactinemie.html

[121] Campus Endocrinologie. Adénome hypophysaire [En ligne]. [Mis à jour 2010 ;

Consulté le 4 Mars 2016]. Disponible : <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/poly-endocrinologie.pdf>

[122] Madan AC. Psychopathologie à l'adolescence et scolarité : le concept soins-études : Une approche singulière des établissements de la Fondation Santé des Etudiants de France. Médecine humaine et pathologie. 2011.

[123] Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al. Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 2): 55-68.

[124] Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 (Suppl 2) :69-82.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Signes précoces non spécifiques de psychose :

- Changement dans le fonctionnement global (diminution des performances scolaires ou professionnelles, difficultés relationnelles de novo, etc)
- Sommeil perturbé
- Perte de poids
- Fatigue
- Retrait social
- Perte d'intérêt
- Irritabilité
- Anxiété
- Dépression
- Labilité

ANNEXE 2 : Signes précoces spécifiques de la psychose :

- Hygiène négligée
- Affect émoussé ou inapproprié
- Idées ou comportements bizarres
- Idées de références non délirantes
(Ex. : impression que les gens rient ou parlent de soi)
- Troubles perceptuels légers et intermittents
(Ex. : entendre son nom sur la rue, voir des objets déformés)
- Attitude de méfiance ou paranoïde
- Discours difficile à suivre

ANNEXE 3 : Les quatre principales dimensions de la schizophrénie (trois dimensions symptomatiques et une dimension neurocognitive) :

Dimension	Description	Mécanismes hypothétiques sous-jacents (cérébraux et cognitifs)
Positive	Modification du vécu : perturbation de la relation à l'environnement et à son propre corps, hallucinations, délire	Hyperdopaminergie sous-corticale Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attribution des actions Troubles de la cognition sociale
Négative	Incapacité à agir Incapacité à éprouver ou à manifester des émotions	Hypodopaminergie frontale Trouble du fonctionnement préfrontal Troubles de la cognition sociale Troubles de l'initiation des actions
Désorganisée	Incapacité à construire un comportement et un discours adéquats	Trouble de la connectivité au sein du cortex préfrontal Troubles des fonctions exécutives
Neurocognitive	Incapacité à appréhender et à utiliser des informations d'origine internes ou externes	Troubles du fonctionnement préfrontal Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives

ANNEXE 4 : Symptômes positifs de la schizophrénie :

Symptôme	Description
Hallucinations verbales : commentaires des actes et de la pensée, conversations	Audition de voix s'exprimant à la deuxième ou à la troisième personne en l'absence de stimulation sonore
Hallucinations cénesthésiques	Sensations corporelles profondes sine materia
Syndrome d'influence	Impression de prise de contrôle par autrui ou par une force extérieure
Pensées imposées	Impression que des pensées ont été placées dans la tête par une force extérieure
Diffusion de la pensée	Impression que les autres connaissent certaines pensées propres
Vol de la pensée	Impression que d'autres dérobent activement certaines pensées
Idées délirantes	Convictions non fondées sur des faits, ni partagées par le groupe social auquel le sujet appartient

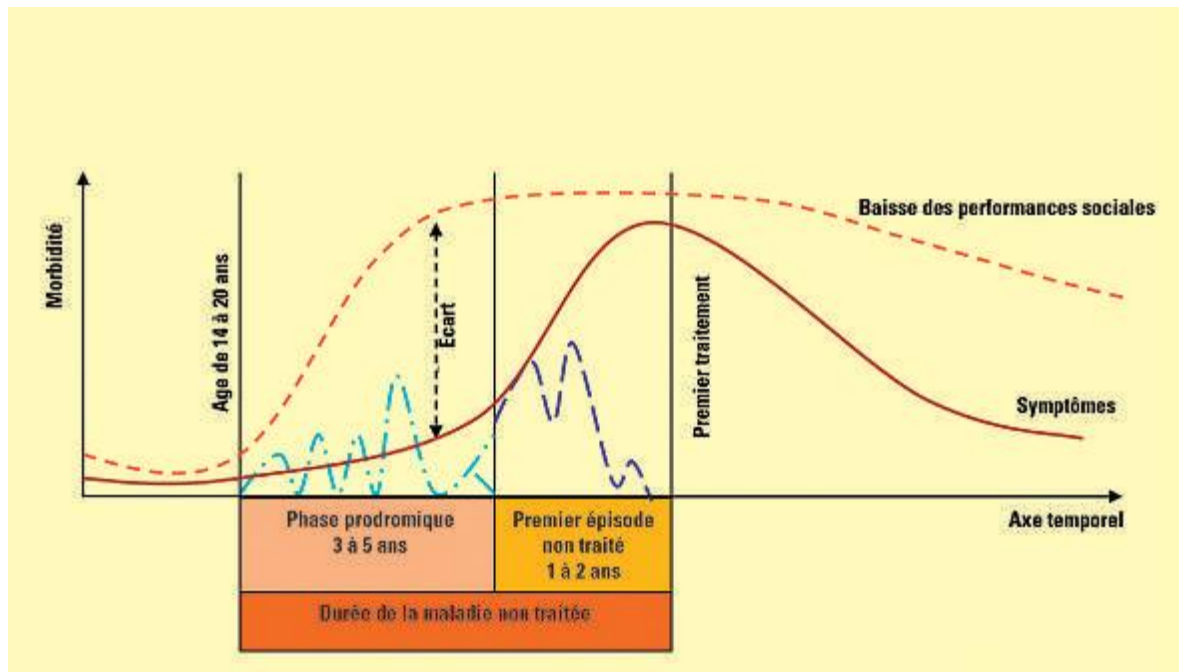
ANNEXE 5 : Symptômes négatifs de la schizophrénie :

Symptôme	Description
Aboulie	Déficit de la volonté
Anergie	Perte d'énergie
Anhédonie	Incapacité à ressentir du plaisir
Apathie	Incapacité à réagir
Apragmatisme	Déficit de la capacité à entreprendre des actions
Désintérêt	Absence d'investissement du monde environnant
Froideur affective	Restriction de l'expression émotionnelle
Incurie	Incapacité à prendre soin de soi
Retrait social	Diminution des échanges interpersonnels

ANNEXE 6 : Désorganisation schizophrénique :

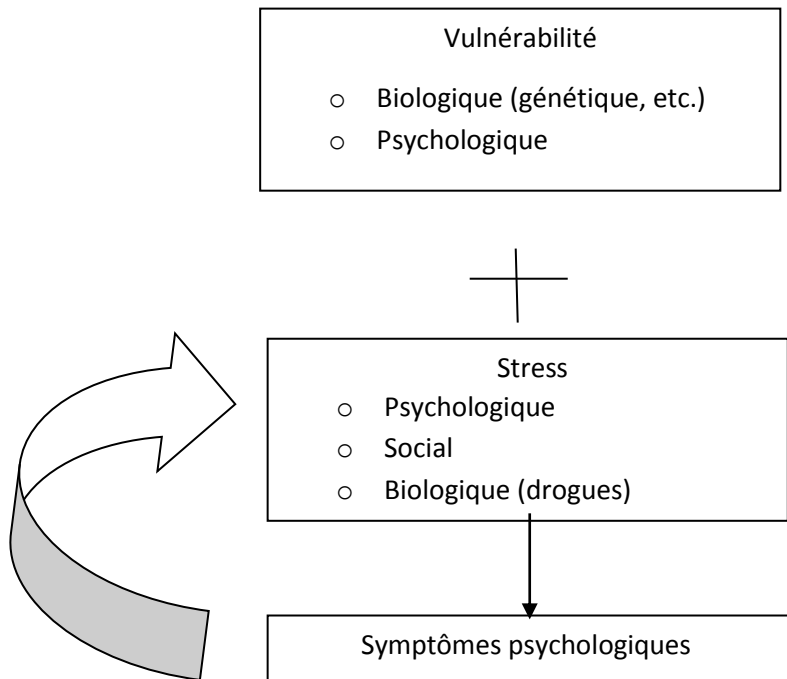
Symptôme	Description
<i>Troubles du cours de la pensée et du langage</i>	
Agrammatisme	Syntaxe inappropriée
Barrages	Arrêts du discours brutaux et injustifiés par le contexte
Discours circonlocutoire	Discours circulaire, se dirigeant vers son but par des voies indirectes
Discours allusif	Nombreux sous-entendus inappropriés
Discours diffluent	Discours se dispersant en direction de buts trop nombreux et non cohérents
Incohérence du discours, schizophasie	Langage peu ou non compréhensible
Néologismes	Invention de mots nouveaux
Paralogismes	Attribution d'un sens nouveau à des mots existants
Pensée illogique	Articulations irrationnelles du discours
Tangentialité	Réponses aux questions indirectes ou inappropriées
<i>Troubles du comportement et des affects</i>	
Actes insolites	Comportement irrationnel
Ambivalence	Coexistence de deux intentions opposées
Bizarrie	Étrangeté du comportement et des affects
Désorganisation du comportement	Incohérence des actions
Désorganisation émotionnelle	Rires immotivés, ambivalence affective
Impénétrabilité	Inaccessibilité émotionnelle
Maniérisme	Gestuelle excessive ou déplacée
Négativisme	Attitude d'opposition active

ANNEXE 7 : Evolution du trouble psychotique :



La ligne continue brune reflète une évolution vers une psychose schizophrénique. Les lignes pointillées bleues représentent les variations et indiquent qu'en dépit de symptômes de type psychotique ou psychotiques transitoires, les individus peuvent avoir une évolution favorable et obtenir une rémission. La ligne pointillée rouge représente les baisses de performances importantes qui sont souvent observées en cas de phase schizophrénique précoce (les points les plus élevés sur l'axe morbidité correspondent aux performances les plus mauvaises).

ANNEXE8 :Causes de la psychose selon le modèle vulnérabilité-stress :



ANNEXE 9 : Facteurs de risque favorisant l'apparition de psychoses :

Encadré 1. Check-list des risques de psychose.

A. Symptômes

- Isolement ou retrait social marqué.
- Difficultés prononcées du patient à assumer son rôle au travail, dans les études ou dans le ménage.
- Comportement franchement bizarre, par ex. collectionner les ordures, se parler en public ou stocker des aliments.
- Nette diminution ou négligence de l'hygiène personnelle et corporelle.
- Affect émoussé, aplati ou inadéquat.
- Langage incompréhensible, évasif, vague et extravagant ou appauvrissement du langage ou du contenu du discours.
- Représentations étranges ou pensées magiques, qui influencent le comportement et ne coïncident pas avec des normes culturelles, comme superstition, voyance, télépathie, «sixième sens», «les autres peuvent ressentir mes sentiments», idées dominantes, idées de référence.
- Perceptions inhabituelles, par ex. illusions répétées, sentir la présence d'une force ou d'une personne irréelle (concept de leibhaftige Bewusstheit de Jaspers).
- Manque considérable d'initiative, d'intérêt ou d'énergie.
- Divers signes comme difficultés de concentration, relâchement des associations, troubles du sommeil, dépression, perte de l'appétit, insomnie, agitation, angoisse.

B. «Cassure» dans le parcours de vie

- Baisse marquante des performances, difficultés professionnelles, scolaires, etc.
- Chute professionnelle, perte de la place de formation ou perte d'emploi.
- Dégradation nette des capacités relationnelles (couple, famille, profession, etc.).

C. Maladies psychiques dans la parenté

- Psychose connue ou suspectée dans la famille/parenté.
- Autres maladies psychiques dans la famille.

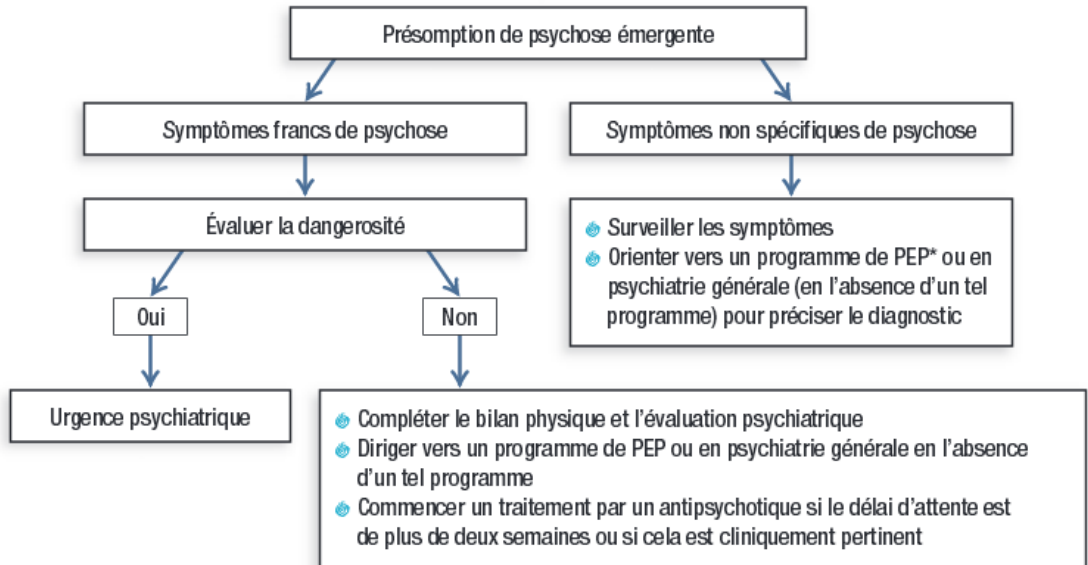
D. Drogues

- Consommation régulière de drogues (alcool, cannabis, cocaïne, opiacés, amphétamines, etc.).

E. Age

- Patient(e) de moins de 30 ans (un début plus tardif est toujours possible!).

ANNEXE 10 : Plan d'intervention en présence d'une psychose franche ou soupçonnée :



* PEP : premiers épisodes psychotiques

- **TRAITEMENT PRESCRIT :**

DCI	DOSE	DUREE
OLANZAPINE		
RISPERIDONE		
ARIPIRAZOLE		
AMISULPRIDE		

- **DATE DU PREMIER PRELEVEMENT :**

- **DATE DU SECOND PRELEVEMENT :**

- **MEDICAMENTS PRIS LORS DE LA PERIODE DU TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE :**

- ✓ ANTI-EMETIQUES :
- ✓ ANTI-SPASMODIQUES :
- ✓ ANTI-DEPRESSEURS :
- ✓ CONTRACEPTION HORMONALE :
- ✓ ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX :

- **SYMPTOMES DE L'HYPERPROLACTINEMIE :**

- ✓ TROUBLES DU CYCLE MENSTRUEL :
- ✓ GYNECOMASTIE, EFFET TROPHIQUE SUR LES GLANDES MAMMAIRES :
- ✓ ACNE, HIRSUTISME :
- ✓ GALACTORRHEE :
- ✓ TROUBLE ERECTILE :

Résumé :

L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques atypiques : Étude comparative selon le sexe au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

Introduction :

L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence de l'hyperprolactinémie chez les patients atteints de troubles psychotiques, traités par des antipsychotiques atypiques, et de la comparer en fonction du sexe.

Méthode :

C'est une étude prospective à visée comparative, réalisée sur un échantillon de 30 patients suivis au niveau du service de psychiatrie. Notre échantillon a été scindé en deux groupes, le premier de sexe masculin, le deuxième de sexe féminin. Une comparaison entre les deux groupes a été réalisée, concernant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

Résultats :

33% des patientes atteintes de troubles psychotiques et traitées par des antipsychotiques de seconde génération ont présenté une hyperprolactinémie contre 22% chez les patients de sexe masculin.

Cette différence n'est pas confirmée statistiquement ($p=0.045$ pour les femmes contre $p=0.034$ pour les hommes), ceci peut être attribuable à des biais d'échantillonnage ou à une durée de temps insuffisante pour atteindre le seuil d'hyperprolactinémie.

Conclusion : Une surveillance biologique et clinique de ces patients semble nécessaire pour éviter les conséquences d'une hyperprolactinémie à long terme.

Mots-clés :

Psychose- antipsychotiques atypiques- hyperprolactinémie.

Abstract :

Hyperprolactinemia induced by atypical antipsychotics : Comparative study by sex at psychiatric ward of the university hospital Tlemcen.

Introduction :

The objective of our work is to determine the frequency of hyperprolactinemia in patients with psychosis and treated by atypical antipsychotics, and to compare it by gender.

Method :

It is a prospective comparative study, conducted in a sample of 30 patients followed at psychiatric ward, our sample has been divided in two groups, the first one for males and the second for females. A comparison between the two groups was made, regarding sociodemographic and clinical characteristics.

Results :

33% of female patients with psychotic disorders and treated with second-generation antipsychotics have hyperprolactinemia against 22% of male patients .

This difference is not statistically confirmed ($p = 0.045$ for women against $p = 0.034$ for men) , this may be due to sampling bias or insufficient amount of time to reach the threshold of hyperprolactinemia.

Conclusion :

Biological and clinical monitoring of these patients seems necessary to avoid the consequences of long-term hyperprolactinemia.

Key-words :

Atypical antipsychotics- psychosis- hyperprolactinemia.

ملخص

فرط برولاكتين الدم الناجم عن مضادات الذهان غير التقليدية: دراسة مقارنة حسب الجنس في مصلحة الأمراض النفسية في المستشفى الجامعي لتلمسان

مقدمة: الهدف من عملنا هو تحديد وتيرة فرط برولاكتين الدم عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية ويخضعون للعلاج بمضادات الذهان غير التقليدية، ومقارنتها حسب الجنس **المنهجية:** هي دراسة استطلاعية مقارنة أجريت على عينة من 30 مريض متبع في قسم الطب النفسي. تم تقسيم العينة إلى قسمين، الأول مكون من الذكور والثاني من الإناث. تمت مقارنة المجموعتين، من حيث الخصائص الاجتماعية، الديموغرافية والسرييرية

النتائج :

33 ٪ من المرضى من النساء الذين يعانون من اضطرابات نفسية وتعامل مع مضادات الذهان من الجيل الثاني لديها فرط برولاكتين الدم مقابل 22 ٪ من المرضى الذكور. لم يتم تأكيد هذا الفرق إحصائية ($p=0.045$ للنساء ضد $p=0.034$ للرجال) ، وهذا قد يكون بسبب التحيز في أخذ العينات أو كمية غير كافية من الوقت للوصول إلى عتبة فرط برولاكتين الدم .

الخاتمة: تبدو المراقبة البيولوجية والسرييرية لهؤلاء المرضى لازمة لتفادي عواقب فرط برولاكتين الدم على المدى الطويل

كلمات مفتاحية: عقاقير مضادة للذهان - الذهان - فرط برولاكتين الدم